

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Iptacopan (Fabhalta[®])

Novartis Pharma GmbH

Modul 4 A

*Vorbehandelte erwachsene Patienten mit paroxysmaler
nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische
Anämie aufweisen*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	9
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	12
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	13
4.2 Methodik	23
4.2.1 Fragestellung	23
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	24
4.2.3 Informationsbeschaffung	25
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	25
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	25
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	26
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	27
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	28
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	28
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	29
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	29
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	30
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika	31
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte	31
4.2.5.2.3 Anmerkung zu Analysearten	46
4.2.5.3 Meta-Analysen	48
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	49
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	49
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	51
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	54
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	54
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	56
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	58
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	58
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	60
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	76
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	78

4.3.1.3.1	Endpunkte – RCT.....	79
4.3.1.3.1.1	Gesamtmortalität – RCT.....	83
4.3.1.3.1.2	Transfusionsvermeidung – RCT.....	86
4.3.1.3.1.3	Hb-Erhöhung bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung – RCT ..	93
4.3.1.3.1.4	Krankheitssymptomatik (FACIT-Fatigue) – RCT	99
4.3.1.3.1.5	Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) – RCT	105
4.3.1.3.1.6	Krankheitssymptomatik (Fatigue mittels PGIS, ergänzend dargestellt) – RCT	112
4.3.1.3.1.7	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – RCT	117
4.3.1.3.1.8	Durchbruchhämolyse – RCT	122
4.3.1.3.1.9	MAVE – RCT.....	127
4.3.1.3.1.10	Retikulozytenzahl (ergänzend dargestellt) – RCT.....	131
4.3.1.3.1.11	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – RCT	136
4.3.1.3.1.12	Verträglichkeit – RCT	143
4.3.1.3.1.12.1	Gesamtraten unerwünschter Ereignisse.....	147
4.3.1.3.1.12.2	Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT	148
4.3.1.3.1.12.3	Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse.....	152
4.3.1.3.1.12.4	Zusammenfassung der Ergebnisse zur Verträglichkeit	154
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	157
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	162
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	163
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	163
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	163
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	163
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	164
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	164
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	167
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT..	167
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	167
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	167
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	168
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	169
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	169
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	170
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	171
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	171
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	171
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	172
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	172
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	172
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	173
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	173
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	173

4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	173
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	175
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	185
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	185
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	185
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	185
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	186
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	186
4.6	Referenzliste.....	187
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		202
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		204
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		205
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		206
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		207
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		232

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ausmaß des Zusatznutzens: Iptacopan vs. Anti-C5-Antikörper	19
Tabelle 4-2: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	32
Tabelle 4-3: Übersicht über häufige akute Transfusionskomplikationen und deren Symptome.....	34
Tabelle 4-4: Übersicht über die in der Studie APPLY-PNH erhobenen AESI.....	46
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-13: Angaben zur Patientendisposition	71
Tabelle 4-14: Angaben zur Behandlungs- und Beobachtungsdauer	72
Tabelle 4-15: Angaben zur Begleitmedikation (bei $\geq 10\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm)	73
Tabelle 4-16: Angaben zur antianämischen Begleitmedikation	74
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-19: Operationalisierung von „Gesamtmortalität“	83
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-22: Operationalisierung von „Transfusionsvermeidung“	86

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Transfusionsvermeidung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt „Transfusionsvermeidung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-25: Operationalisierung von „Hb-Erhöhung bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung“	93
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Hb-Erhöhung bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt „Hb-Erhöhung bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Hauptanalysen..	96
Tabelle 4-28: Operationalisierung von „Krankheitssymptomatik (FACIT-Fatigue)“	99
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (FACIT-Fatigue)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
Tabelle 4-30: Rücklaufquoten für den Fragebogen FACIT-Fatigue.....	101
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (FACIT-Fatigue)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-32: Operationalisierung von „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“	105
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Tabelle 4-34: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-C30	107
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	108
Tabelle 4-36: Operationalisierung von „Krankheitssymptomatik (Fatigue mittels PGIS)“ ..	112
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (Fatigue mittels PGIS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	113
Tabelle 4-38: Rücklaufquoten für den Fragebogen PGIS	114
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (Fatigue mittels PGIS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115
Tabelle 4-40: Operationalisierung von „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“	117
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	118
Tabelle 4-42: Rücklaufquoten für den Fragebogen EQ-5D VAS	119
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Tabelle 4-44: Operationalisierung von „Durchbruchhämolyse“	122
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Durchbruchhämolyse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	123

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt „Durchbruchhämolyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	124
Tabelle 4-47: Operationalisierung von „MAVE“	127
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „MAVE“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	128
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt „MAVE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	129
Tabelle 4-50: Operationalisierung von „Retikulozytenzahl“	131
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Retikulozytenzahl“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	132
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt „Retikulozytenzahl“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	133
Tabelle 4-53: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“.....	136
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	137
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	139
Tabelle 4-56: Operationalisierung von „Verträglichkeit“	143
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Verträglichkeit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	145
Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Gesamtraten von UE.....	147
Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: UE nach SOC und PT.....	148
Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schwere UE nach SOC und PT	150
Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: SUE nach SOC und PT.....	151
Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: UE von besonderem Interesse (AESI).....	152
Tabelle 4-63: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen	159
Tabelle 4-64: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt.....	160
Tabelle 4-65: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	164
Tabelle 4-66: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	164
Tabelle 4-67: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	165

Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	165
Tabelle 4-69: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	166
Tabelle 4-70: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	168
Tabelle 4-71: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	169
Tabelle 4-72: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	169
Tabelle 4-73: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	170
Tabelle 4-74: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	172
Tabelle 4-75: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	172
Tabelle 4-76: Ausmaß des Zusatznutzens: Iptacopan vs. Anti-C5-Antikörper	181
Tabelle 4-77: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	185
Tabelle 4-78 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie APPLY-PNH	208
Tabelle 4-79 (Anhang): Erhebungszeitpunkte in der Studie APPLY-PNH.....	231
Tabelle 4-80 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie APPLY-PNH.....	233

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Abbildung 4-2: Design der Phase-III-Studie APPLY-PNH.....	67
Abbildung 4-3: Swimmer-Plot zum Erhalt von EK-Transfusionen in der Studie APPLY-PNH.....	91
Abbildung 4-4: Swimmer-Plot zum Eintreten der im Protokoll definierten Transfusionskriterien in der Studie APPLY-PNH	91
Abbildung 4-5 (Anhang): Flow-Chart zum Patientenfluss in der Studie APPLY-PNH (1. Datenschnitt vom 26. September 2022).....	229
Abbildung 4-6 (Anhang): Flow-Chart zum Patientenfluss in der Studie APPLY-PNH (2. Datenschnitt vom 6. März 2023)	230

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Adverse event of special interest (unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse)
AK	Antikörper
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
CMQ	Customized MedDRA Query
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Coronavirus-Krankheit 2019
CSR	Clinical study report (Studienbericht)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DOAK	Direkte orale Antikoagulanzen
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
EG	Europäische Gemeinschaft
eGFR	Estimated glomerular filtration rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
EK	Erythrozytenkonzentrat
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30
EOS	End of Study
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
ESA	Erythropoiesis-stimulating agent (Erythropoese-stimulierender Wirkstoff)
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GLMM	Generalized linear mixed model (generalisiertes lineares gemischtes Modell)
Hb	Hämoglobin

HBsAg	Hepatitis B Surface Antigen (Hepatitis-B-Virus-Oberflächenprotein)
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HCV-RNA	Erbgut des Hepatitis-C-Virus
HIF	Hypoxie-induzierter Faktor
HIF-PHI	HIF-Prolylhydroxylase-Inhibitor
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
IA-Test	Interaktionstest
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung
INR	International normalized ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interactive Response Technology
ITT	Intention to treat
i.v.	intravenös
KI	Konfidenzintervall
LDH	Laktatdehydrogenase
LS	Least Squares
MAVE	Major Adverse Vascular Event (schweres unerwünschtes vaskuläres Ereignis)
MD	Mittelwertdifferenz
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal important difference
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
n. d.	Nicht durchgeführt
NO	Stickstoffmonoxid
NOS	Not otherwise specified (nicht näher spezifiziert)
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
PGIS	Patient Global Impression of Severity
PNH	Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie

PRO	Patient reported outcome (patientenberichteter Endpunkt)
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RCT	Randomized Controlled Trial
RD	Risikodifferenz
RR	Risk Ratio
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
UK	United Kingdom
ULN	Upper limit of normal (obere Grenze des Normbereichs)
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Iptacopan (Fabhalta®) ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie aufweisen. Ausgehend von den beiden Zulassungsstudien APPLY-PNH und APPOINT-PNH wird der Nachweis des Zusatznutzens von Iptacopan für die jeweils eingeschlossenen Patientenpopulationen getrennt geführt. Gegenstand der Nutzenbewertung im vorliegenden Modul 4A ist die Population der Patienten, die bereits mit einem Komplementinhibitor behandelt wurden.

Iptacopan ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999. Ziel der vorliegenden Untersuchung ist deshalb die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Iptacopan bei der Behandlung erwachsener Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen und bereits mit einem Komplementinhibitor behandelt wurden, auf Basis der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studie APPLY-PNH. Die Bewertung soll dabei bezüglich patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit erfolgen.

Datenquellen

Die Bewertung wurde auf Grundlage der Zulassungsstudie APPLY-PNH sowie des Bewertungsberichts der Zulassungsbehörde vorgenommen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 Sozialgesetzbuch (SGB) V hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassungsstudien erfolgt. Der Bewertung wurde daher die Zulassungsstudie von Iptacopan für die Population der vorbehandelten Patienten (Studie APPLY-PNH) zugrunde gelegt.

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

Bei der für die Bewertung relevanten Studie APPLY-PNH handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Vergleichsstudie, die somit dem höchsten Evidenzgrad entspricht (Evidenzstufe Ib). Zur Bewertung der Aussagekraft der vorgelegten Nachweise wurde zudem das Verzerrungspotenzial der Studie beurteilt. Gemäß den Vorgaben der Arzneimittel-

Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) wurden dabei sowohl endpunktübergreifende als auch endpunktspezifische Aspekte berücksichtigt. Da nur eine Studie eingeschlossen wurde, war die Durchführung von Meta-Analysen nicht möglich.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Nutzenbewertung beruht auf der randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie APPLY-PNH, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Iptacopan gegenüber der Anti-C5-Antikörper-Therapie (Eculizumab oder Ravulizumab) bei erwachsenen Patienten mit PNH untersucht wurde, die trotz stabiler Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab über mindestens 6 Monate noch unter residueller Anämie litten. Die Ableitung des Zusatznutzens beruht primär auf den Ergebnissen der 24-wöchigen randomisierten Studienphase (bis Tag 168). Die Ergebnisse der Extensionsphase, in der teilnehmende Patienten beider Studienarme bis zum Studienende nach 48 Wochen (Tag 336) Iptacopan erhielten, wurden – sofern relevant – ergänzend dargestellt. Für die patientenrelevanten zur Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte lassen sich die Ergebnisse wie folgt zusammenfassen (Tabelle 4-1):

Gesamtmortalität

In der Studie APPLY-PNH traten keine Todesfälle auf.

Transfusionsvermeidung

Nahezu alle Patienten profitierten von der Iptacopan-Therapie mit einer langanhaltenden Freiheit von EK (Erythrozytenkonzentrat)-Transfusionen. Gegenüber der Anti-C5-Antikörper-Therapie zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Iptacopan bezüglich der Transfusionsvermeidung zwischen Tag 14 und Tag 168 der randomisierten Studienphase (modellgeschätzte Responderanteile: 95,0 % vs. 39,7 %; $p < 0,0001$). In einer weiteren Analyse wurden im Sinne einer Langzeitbetrachtung zusätzlich die Ergebnisse der Extensionsphase berücksichtigt. Dabei wurde angenommen, dass alle Patienten im Anti-C5-Antikörper-Arm, die zwischen Tag 14 und Tag 168 transfusionsfrei waren, bis Tag 336 transfusionsfrei blieben. Für den Iptacopan-Arm wurde der beobachtete Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung zwischen Tag 14 und Tag 336 herangezogen. Lediglich 2 Iptacopan-Patienten mit Transfusionsvermeidung zwischen Tag 14 und Tag 168 benötigten in der Extensionsphase eine Transfusion. Dementsprechend ergab sich für die Transfusionsvermeidung zwischen Tag 14 und Tag 336 ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil von Iptacopan (geschätzte Responderanteile: 90,3 % vs. 40,7 %; $p < 0,001$).

Hb-Erhöhung bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung

Auch ohne Transfusionen führte Iptacopan bei der Mehrzahl der Patienten zu einer nachhaltigen Verbesserung der Anämie. Der geschätzte Anteil der Patienten, die am Ende der randomisierten Studienphase bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung eine klinisch relevante Erhöhung des Hämoglobin (Hb)-Werts um ≥ 2 g/dl bzw. eine Normalisierung des Hb-Werts auf ≥ 12 g/dl erreichten, lag bei 82,3 % bzw. 68,8 % im Iptacopan-Arm, aber nur bei 2,0 % bzw. 1,8 % im Anti-C5-Antikörper-Arm (jeweils $p < 0,0001$). Die Studie erreichte damit ihre beiden koprimären Endpunkte. Die unter Iptacopan erzielten Hb-Werte blieben bis zum Ende der Studie auf hohem Niveau stabil.

Krankheitssymptomatik

Die Krankheitssymptomatik wurde in der Studie APPLY-PNH mit Hilfe des FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy)-Fatigue sowie der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30) erfasst. Die Auswertung erfolgte – wie auch für die Endpunkte zu Gesundheitszustand und Lebensqualität – mittels Responderanalysen zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung am Ende der randomisierten Studienphase unter Verwendung der vom G-BA akzeptierten Responsekriterien. Basierend auf dem Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 8 Punkte für den FACIT-Fatigue bzw. ≥ 10 Punkte für den EORTC QLQ-C30 zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Iptacopan für den FACIT-Fatigue sowie die EORTC QLQ-C30-Skalen „Fatigue“ und „Dyspnoe“. Der modellgeschätzte Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des FACIT-Fatigue war dabei unter Iptacopan über dreimal so hoch wie unter der Kontrolle (53,8 % vs. 16,5 %; $p < 0,001$). Innerhalb kurzer Zeit wurden im Iptacopan-Arm mittlere FACIT-Fatigue-Scores erreicht, die den für die Normalbevölkerung beobachteten Werten entsprechen. Die unter Iptacopan beobachteten Verbesserungen hielten dabei bis zum Ende der Studie nach 48 Wochen an.

Gesundheitszustand

Für den Gesundheitszustand gemessen mittels der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D) ergab sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für Iptacopan. Hervorzuheben ist auch hier die Größe des beobachteten Effekts: So war der geschätzte Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte im Iptacopan-Arm mehr als viermal so hoch wie im Vergleichsarm (47,4 % vs. 11,0 %; $p < 0,001$).

Durchbruchhämolyse

Die Überlegenheit von Iptacopan zeigte sich auch für die jährliche Durchbruchhämolyse-Rate. Unter Iptacopan war diese im Vergleich zur Anti-C5-Antikörper-Therapie statistisch signifikant um rund 90 % reduziert (0,07 vs. 0,67; $p = 0,01183$).

Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (MAVE)

Die Häufigkeit von MAVE war insgesamt sehr gering. Es wurde lediglich ein Ereignis im Iptacopan-Arm beschrieben, nämlich eine transitorische ischämische Attacke, die vermutlich auf eine Arrhythmie im Zusammenhang mit einem Sinusknotensyndrom zurückzuführen war. Für die jährliche Rate an MAVE ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (0,03 vs. 0,00; $p = 0,31731$).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels der Globalskala (allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität) sowie der Funktionskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben. Unter Iptacopan erreichten am Ende der randomisierten Studienphase über alle Bereiche hinweg mehr Patienten eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als unter der Vergleichstherapie. Basierend auf Responderanalysen zum Anteil der Patienten

mit einer Verbesserung um ≥ 10 Punkte ergaben sich statistisch signifikante Vorteile von Iptacopan sowohl für die Globalskala als auch für 4 der 5 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion und soziale Funktion). Für die Globalskala und die Funktionsskala „körperliche Funktion“ war der geschätzte Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im Iptacopan-Arm dabei mehr als doppelt bzw. sogar über dreimal so hoch wie unter der Kontrolle (61,5 % vs. 27,8 % bzw. 59,9 % vs. 19,0 %; jeweils $p < 0,001$). Auch hier blieben die unter Iptacopan beobachteten Verbesserungen über den gesamten Studienzeitraum bis zum Ende der Extensionsphase nach 48 Wochen stabil.

Verträglichkeit

Die Analyse unerwünschter Ereignisse (UE) aus der APPLY-PNH-Studie zeigt, dass die Behandlung mit Iptacopan sicher und gut verträglich ist. Gegenüber der Anti-C5-Antikörper-Therapie war kein vermehrtes Auftreten unerwünschter Ereignisse unter Iptacopan zu verzeichnen. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigten sich weder für die Gesamtrate der UE jeglichen Schweregrads noch für die Gesamtrate der schweren bzw. schwerwiegenden UE. Therapieabbrüche aufgrund von UE waren unter der Therapie mit Iptacopan im gesamten Studienverlauf nicht zu verzeichnen. Auch auf Ebene der einzelnen SOC und PT bzw. AESI wurden keine relevanten Unterschiede beobachtet. Bei längerer Nachbeobachtung im Rahmen der Extensionsphase der Studie traten ebenfalls keine neuen oder unerwarteten Sicherheitsrisiken auf.

Zusammenfassung

Zusammenfassend führt die Behandlung mit Iptacopan gegenüber der Anti-C5-Antikörper-Therapie zu einer langanhaltenden Verbesserung der Anämie bei langfristiger Vermeidung von EK-Transfusionen, der Senkung der Durchbruchhämolyse-Rate, der Linderung zentraler Symptome der Erkrankung sowie der nachhaltigen, nahezu alle Bereiche umfassenden Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des Gesundheitszustandes, ohne die Patienten durch ein vermehrtes Auftreten von Nebenwirkungen zu belasten.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf der randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie APPLY-PNH, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Iptacopan im Vergleich zur Behandlung mit einem Anti-C5-Antikörper (Eculizumab oder Ravulizumab) bei Patienten der Zielpopulation evaluiert wurden. Aufgrund der hohen Evidenzstufe der Studie (Evidenzstufe Ib), der guten Studienqualität sowie der Validität der herangezogenen Endpunkte ist die Aussagekraft der Nachweise als „hoch“ einzuschätzen. Weitere endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Herabstufung der Aussagesicherheit führen würden, liegen nicht vor. Die Ergebnisse können somit jeweils als Hinweis auf einen Zusatznutzen bewertet werden. Auf Grundlage der erbrachten Nachweise ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Iptacopan gegenüber Eculizumab bzw. Ravulizumab im Hinblick auf die Nutzenkategorien „Mortalität“, „Morbidity“, „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ und „Verträglichkeit“ dabei wie folgt einzustufen (Tabelle 4-1):

Mortalität

In der Studie APPLY-PNH traten keine Todesfälle auf. Ein Zusatznutzen in der Kategorie „Mortalität“ ist deshalb **nicht belegt**.

Morbidität

In der Nutzendimension „Morbidität“ ergibt sich der Zusatznutzen von Iptacopan aus der langanhaltenden Verbesserung der Anämie bei zugleich langfristiger Vermeidung von EK-Transfusionen, der Senkung der Durchbruchhämolyse-Rate sowie den bedeutsamen Vorteilen in Bezug auf die Verbesserung der Symptome „Fatigue“ und „Dyspnoe“ (erhoben mittels FACIT-Fatigue und EORTC QLQ-C30) sowie des allgemeinen Gesundheitszustandes (erhoben mittels EQ-5D VAS). Insgesamt handelt es sich dabei um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV:

- Durch die Kontrolle der krankheitsbedingten Hämolyse mit anhaltender Normalisierung der Hb-Werte bei langfristiger Vermeidung von Transfusionen sowie der Verbesserung der klinisch im Vordergrund stehenden Symptome Fatigue und Dyspnoe werden zentrale Therapieziele im vorliegenden Indikationsgebiet erreicht.
- Auch unter der Behandlung mit Anti-C5-Antikörpern leiden PNH-Patienten unter einer hohen Symptomlast. Von besonderer Bedeutung ist hierbei die stark ausgeprägte und andauernde Fatigue, die eines der am stärksten belastenden Symptome der Erkrankung ist. Durch die Verbesserung der Symptome Fatigue und Dyspnoe sowie des Gesundheitszustandes kommt es für die Patienten zu einer spürbaren Linderung der Erkrankung. Auch die Freiheit von Transfusionen, die für die Betroffenen eine bedeutsame Krankheitslast darstellen, ist für die Patienten als spürbare Verbesserung der Erkrankung erfahrbar.
- Mit der langfristigen Freiheit von Transfusionen wird unter Iptacopan zugleich das Risiko gravierender, potenziell lebensbedrohlicher Folgekomplikationen sowie damit verbundener schwerwiegender Symptome relevant reduziert. Auch die Verhinderung von Durchbruchhämolysen, die ebenfalls mit schwerwiegenden Komplikationen einhergehen können und deshalb therapeutische Sofortmaßnahmen zur Kontrolle der Hämolyse notwendig machen, ist für die Patienten von hohem klinischem Nutzen.

Nach den Kriterien der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Größe der beobachteten Effekte ist insgesamt in der Nutzenkategorie „Morbidität“ deshalb **ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Iptacopan gegenüber der Anti-C5-Antikörper-Therapie abzuleiten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Erhebung von Lebensqualitätsparametern mit Hilfe des validierten und bei Patienten mit PNH regelhaft eingesetzten Fragebogens EORTC QLQ-C30 ergab, dass die Iptacopan-Therapie gegenüber der Anti-C5-Antikörper-Therapie eine ebenso deutliche wie umfassende und langanhaltende Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bewirkt. Die Vorteile von Iptacopan in der Nutzendimension „Lebensqualität“ unterstützen damit die Ergebnisse zu den Morbiditätsendpunkten und bestätigen die für die Patienten spürbare

Linderung der Erkrankung unter der Iptacopan-Therapie. Dies ist insbesondere deshalb von Bedeutung, da der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei chronischen Erkrankungen ein hoher Stellenwert beigemessen wird und die Lebensqualität von PNH-Patienten auch unter der Behandlung mit Anti-C5-Antikörpern im Vergleich zur Normalbevölkerung erheblich eingeschränkt ist. Gemäß den Kriterien der AM-NutzenV ergibt sich gegenüber der Anti-C5-Antikörper-Therapie deshalb auch im Hinblick auf die Nutzenkategorie „Lebensqualität“ ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Iptacopan.

Verträglichkeit

Die Sicherheitsanalyse der APPLY-PNH-Studie zeigt, dass die Iptacopan-Therapie sicher und gut verträglich ist. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Iptacopan und Kontrolle zeigten sich für keine der Gesamtraten und auch auf Ebene der einzelnen SOC und PT bzw. AESI wurden keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet. Insgesamt ergeben sich aus den verfügbaren Ergebnissen somit **keine Anhaltspunkte für einen höheren oder geringeren Schaden durch Iptacopan** gegenüber Eculizumab bzw. Ravulizumab.

Gesamtbewertung

Der Zusatznutzen von Iptacopan gegenüber der Anti-C5-Antikörper-Therapie (Eculizumab bzw. Ravulizumab) ergibt sich aus der langanhaltenden Verbesserung der Anämie bei langfristiger Vermeidung von EK-Transfusionen, der Senkung der Durchbruchhämolyse-Rate, der Linderung zentraler Symptome der Erkrankung sowie der nachhaltigen, nahezu alle Bereiche umfassenden Verbesserung der Lebensqualität und des Gesundheitszustandes. Den bedeutsamen Vorteilen von Iptacopan stehen dabei keinerlei relevante Nachteile wie z.B. bei den Nebenwirkungen gegenüber. In der Gesamtschau verbleiben also ausschließlich positive und zum Teil sehr große Effekte, wobei eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV erzielt wird, insbesondere eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung sowie eine Vermeidung schwerwiegender Folgekomplikationen und Symptome. Gegenüber der intravenösen Applikationsform von Eculizumab und Ravulizumab weist außerdem die orale Verabreichung von Iptacopan für die Patienten einen spürbaren Vorteil auf, was insbesondere vor dem Hintergrund der chronischen Erkrankungssituation, die eine potenziell lebenslange Behandlung erfordert, einen hohen Stellenwert hat. Nach den Vorgaben der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Effektstärken, der einheitlichen Effektrichtung, des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung ergibt sich damit für alle Patienten der betrachteten Population ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Iptacopan gegenüber der Therapie mit Eculizumab bzw. Ravulizumab.

Tabelle 4-1: Ausmaß des Zusatznutzens: Iptacopan vs. Anti-C5-Antikörper

Endpunktkategorie Endpunkt	Iptacopan vs. Anti-C5- Antikörper Ereignisanteil bzw. Responderanteil^a bzw. adjustierte jährliche Rate Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^b	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtmortalität	0 % vs. 0 % RR: – ^c	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Transfusionsvermeidung^d		
Transfusionsvermeidung zwischen Tag 14 und Tag 168	95,0 % vs. 39,7 % RR: 2,39 [1,66; 4,01] p < 0,0001	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Transfusionsvermeidung zwischen Tag 14 und Tag 336 (ergänzend dargestellt) ^e	90,3 % vs. 40,7 % RR: 2,23 [1,57; 3,51] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
Hb-Erhöhung bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung^f		
Hb-Erhöhung um ≥ 2 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung	82,3 % vs. 2,0 % RR: 40,18 [20,71; 74,82] p < 0,0001	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Hb-Erhöhung auf ≥ 12 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung	68,8 % vs. 1,8 % RR: 38,22 [16,87; 78,63] p < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
Fatigue (FACIT-Fatigue – Verbesserung um ≥ 8 Punkte^g)	53,8 % vs. 16,5 % RR: 3,23 [2,10; 7,36] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis ^h	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich

Endpunktkategorie Endpunkt	Iptacopan vs. Anti-C5-Antikörper Ereignisanteil bzw. Responderanteil ^a bzw. adjustierte jährliche Rate Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ausmaß des Zusatznutzens
Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Verbesserung um ≥ 10 Punkte^g)		
Fatigue	69,4 % vs. 39,5 % RR: 1,74 [1,38; 2,59] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis ^h	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Übelkeit / Erbrechen	10,6 % vs. 6,8 % RR: 1,55 [0,84; 4,75] p = 0,244	Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	25,6 % vs. 16,7 % RR: 1,50 [1,08; 2,75] p = 0,055	Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	73,9 % vs. 42,3 % RR: 1,74 [1,40; 2,39] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis ^h	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Schlaflosigkeit	45,4 % vs. 49,7 % RR: 0,92 [0,73; 1,19] p = 0,564	Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	26,5 % vs. 23,7 % RR: 1,11 [0,86; 1,55] p = 0,467	Zusatznutzen nicht belegt
Obstipation	11,8 % vs. 7,9 % RR: 1,42 [0,87; 4,94] p = 0,246	Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	14,2 % vs. 14,3 % RR: 0,99 [0,64; 1,85] p = 0,994	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Verbesserung um ≥ 15 Punkte^g)	47,4 % vs. 11,0 % RR: 4,25 [2,44; 12,88] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis ^h	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Durchbruchhämolyse	Jährliche Rate: 0,07 vs. 0,67 Ratenverhältnis: 0,10 [0,02; 0,61] p = 0,01183 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich

Endpunktkategorie Endpunkt	Iptacopan vs. Anti-C5-Antikörper Ereignisanteil bzw. Responderanteil^a bzw. adjustierte jährliche Rate Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^b	Ausmaß des Zusatznutzens
MAVE	Jährliche Rate: 0,03 vs. 0,00 Ratenverhältnis: ⁻ⁱ p = 0,31731	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 (Verbesserung um ≥ 10 Punkte^g)		
Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität (Globalskala)	61,5 % vs. 27,8 % RR: 2,20 [1,56; 3,77] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis ^h	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Körperliche Funktion	59,9 % vs. 19,0 % RR: 3,16 [2,13; 5,32] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis ^h	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Rollenfunktion	50,2 % vs. 28,1 % RR: 1,77 [1,38; 2,65] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis ^h	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Emotionale Funktion	37,6 % vs. 25,5 % RR: 1,46 [1,03; 2,32] p = 0,055	Zusatznutzen nicht belegt
Kognitive Funktion	38,2 % vs. 24,7 % RR: 1,53 [1,16; 2,55] p = 0,023 Wahrscheinlichkeit: Hinweis ^h	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Soziale Funktion	45,0 % vs. 26,4 % RR: 1,69 [1,21; 2,71] p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Hinweis ^h	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Verträglichkeit		
Schwere UE	4,8 % vs. 8,6 % RR: 0,56 [0,12; 2,65] p = 0,468	Höherer/geringerer Schaden nicht belegt

Endpunktkategorie Endpunkt	Iptacopan vs. Anti-C5-Antikörper Ereignisanteil bzw. Responderanteil ^a bzw. adjustierte jährliche Rate Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ausmaß des Zusatznutzens
SUE	9,7 % vs. 14,3 % RR: 0,68 [0,22; 2,06] p = 0,492	Höherer/geringerer Schaden nicht belegt
Abbrüche wegen UE	0 % vs. 0 % RR: – ^c	Höherer/geringerer Schaden nicht belegt

^a Aus dem jeweils verwendeten Modell für die Endpunkte „Transfusionsvermeidung“ und „Hb-Erhöhung bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung“ sowie für patientenberichtete Zielgrößen geschätzte marginale Responderanteile (für Details siehe Abschnitte 4.2.5.2.3 und 4.3.1.3.1)

^b Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen

^c nicht berechnet

^d Definiert als der Anteil der Patienten, die im jeweiligen Zeitraum keine EK-Transfusion erhielten bzw. keines der im Studienprotokoll spezifizierten Transfusionskriterien erfüllten. Nach diesen sollte eine Transfusion verabreicht werden, wenn ein Hb-Wert von ≤ 9 g/dl vorlag und gleichzeitig klinische Anzeichen oder Symptome bestanden, die so schwerwiegend waren, dass sie eine Transfusion rechtfertigten (z.B. schwere oder sich verschlechternde Fatigue, schwere oder sich verschlechternde Dyspnoe, Palpitationen, Angina pectoris oder eine Veränderung des mentalen Zustands wie z.B. Ohnmacht, Benommenheit, Verwirrtheit, Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke). Patienten mit einem Hb-Wert von ≤ 7 g/dl sollten unabhängig vom Vorliegen klinischer Anzeichen oder Symptome eine Transfusion erhalten.

^e Analyse unter zusätzlicher Berücksichtigung der Ergebnisse der Extensionsphase, in der teilnehmende Patienten beider Studienarme Iptacopan erhielten. Für die Analyse wurde für den Anti-C5-Antikörper-Arm angenommen, dass alle Patienten, die zwischen Tag 14 und Tag 168 transfusionsfrei waren, bis Tag 336 transfusionsfrei blieben. Für den Iptacopan-Arm wurde der beobachtete Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung zwischen Tag 14 und Tag 336 herangezogen.

^f Erhöhung des Hb-Werts um bzw. auf den angegebenen Wert bei mindestens 3 von 4 Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168 sowie Transfusionsvermeidung zwischen Tag 14 und Tag 168

^g Dargestellt sind jeweils die Mittelwerte der Schätzer für die Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168. Die verwendeten Responsekriterien entsprechen jeweils den vom G-BA akzeptierten Schwellenwerten.

^h Einstufung der Wahrscheinlichkeit trotz des erhöhten Verzerrungspotenzials als „Hinweis“, da sowohl Richtung als auch Größe der beobachteten Effekte mit denen objektiv erfasster Zielgrößen wie der Transfusionsvermeidung, der Hb-Erhöhung sowie der Durchbruchhämolyse-Rate korrelieren, die wiederum in direktem Zusammenhang mit Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität stehen (siehe Abschnitt 4.4.1)

ⁱ nicht schätzbar

Abkürzungen: EK, Erythrozytenkonzentrat; EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D, European Quality of Life-5 Dimensions; FACIT, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; Hb, Hämoglobin; KI, Konfidenzintervall; MAVE, Major Adverse Vascular Event; RR, Risk Ratio; SUE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE, unerwünschtes Ereignis; VAS, visuelle Analogskala

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Iptacopan (Fabhalta®) ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie aufweisen [1]. Ausgehend von den beiden Zulassungsstudien APPLY-PNH und APPOINT-PNH wird der Nachweis des Zusatznutzens von Iptacopan für die jeweils eingeschlossenen Patientenpopulationen getrennt geführt. Gegenstand der Nutzenbewertung im vorliegenden Dossiermodul 4A ist die Population der Patienten, die bereits mit einem Komplementinhibitor behandelt wurden. Die Bewertung für die Population der Patienten, die naiv gegenüber der Behandlung mit einem Komplementinhibitor sind, erfolgt in Modul 4B.

Iptacopan ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [2]. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Sozialgesetzbuch (SGB) V und § 12 Nr. 1 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) gilt der medizinische Zusatznutzen für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht

vorgelegt werden. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen. Bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, bestimmt der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien [3].

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist deshalb die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Iptacopan als Monotherapie bei der Behandlung erwachsener Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen und bereits mit einem Komplementinhibitor behandelt wurden, auf Basis der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studie APPLY-PNH. Die Bewertung soll dabei bezüglich patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit erfolgen.

Auszufüllen sind gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerFO des G-BA dabei lediglich die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 der Dossievorlage [3]. Zur strukturierten Darstellung der Ergebnisse wurden für das vorliegende Dossier daneben auch für die Beantwortung der formulierten Fragestellung relevante Teile in den Abschnitten 4.1, 4.2 und 4.3.1 ausgefüllt sowie Anhang 4-E und Anhang 4-F bearbeitet.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.1).

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.1).

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.1).

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.1).

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.1).

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise wurde das Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studie APPLY-PNH sowohl unter allgemeinen (endpunktübergreifenden) als auch endpunktspezifischen Aspekten beurteilt. Dazu wurden Studienbericht, Studienprotokoll und statistischer Analyseplan (SAP) sowie relevante Volltextpublikationen herangezogen. Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials richtete sich dabei nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F. Die eingesetzte Methodik weicht somit nicht von der oben beschriebenen Methodik ab.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem

CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studie erfolgte anhand der durch das CONSORT-Statement vorgegebenen Standards. Ausführliche Informationen zu den Items 2b bis 14 wurden dem Studienbericht, dem Studienprotokoll und dem SAP sowie relevanten Volltextpublikationen entnommen und sind zusammen mit dem Patientenfluss gemäß CONSORT-Flow-Chart in Anhang 4-E dokumentiert.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

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

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

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

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Im Abschnitt 4.3.1.2.1 sind die Patientencharakteristika der Studienpopulation der für die Bewertung relevanten Studie APPLY-PNH dargestellt.

Die Beschreibung umfasst demographische Charakteristika wie Alter, Geschlecht und Abstammung der Patienten sowie Angaben zum Krankheitsverlauf. Dazu wurde die Dauer der Erkrankung beschrieben und Angaben zur Verabreichung von Transfusionen, bereits stattgehabten schweren unerwünschten vaskulären Ereignissen (Major Adverse Vascular Events, MAVE) und der Behandlung mit Anti-C5-Antikörpern in der Zeit vor Studienbeginn gemacht. Außerdem wurden krankheitsrelevante Blutwerte (Hämoglobin [Hb]-Wert, Laktatdehydrogenase [LDH]-Spiegel, Retikulozyten- und Thrombozytenzahl) sowie die PNH-Klonggröße dokumentiert.

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Nach den Vorgaben der AM-NutzenV sollen zum Nachweis des Zusatznutzens bzw. der Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens patientenrelevante Endpunkte herangezogen werden, die dazu geeignet sind, Aussagen zum patientenrelevanten therapeutischen Effekt einer Intervention, insbesondere hinsichtlich der „Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“, zu treffen [4]. Als patientenrelevant werden dabei Effekte der Interventionen verstanden, die die Gefühle, die Wahrnehmung von Funktionen und Aktivitäten oder das Überleben des Patienten betreffen [5].

Eine Übersicht über die dargestellten Endpunkte aus der für die Bewertung relevanten Studie APPLY-PNH ist in der nachfolgenden Tabelle 4-2 zusammengestellt.

Tabelle 4-2: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunktkategorie	APPLY-PNH
Endpunkt	
Mortalität	
Gesamtmortalität ^a	●
Morbidität	
Transfusionsvermeidung	●
Hb-Erhöhung bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung	
Hb-Erhöhung um ≥ 2 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung	●
Hb-Erhöhung auf ≥ 12 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung	●
Krankheitssymptomatik	
FACIT-Fatigue	●
Symptomskalen des EORTC QLQ-C30	●
Fatigue mittels PGIS	○
Gesundheitszustand	
EQ-5D VAS	●
Durchbruchhämolyse	●
Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (MAVE)	●
Retikulozytenzahl	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Globalskala und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30	●
Verträglichkeit (therapiebedingte Morbidität)	
Gesamtraten von UE	
UE	○
Schwere UE	●
SUE	●
Abbrüche wegen UE	●
UE, die eine Hospitalisierung oder deren Verlängerung erforderlich machten ^b	○
Spezifische UE^c	●
UE nach SOC und PT ^d	○
UE von besonderem Interesse (AESI) ^e	○
●: Für die Nutzenbewertung herangezogen; ○: Ergänzend dargestellt.	
^a Die Gesamtmortalität wurde in der Studie APPLY-PNH nicht als gesonderter Endpunkt erhoben. Während der Studie aufgetretene Todesfälle wurden jedoch im Rahmen der Sicherheitsanalyse erfasst und für die Nutzenbewertung in der Endpunktkategorie „Mortalität“ ausgewertet.	
^b Während der Studie aufgetretene Hospitalisierungen wurden im Rahmen der Sicherheitsauswertung erhoben und dementsprechend unter dem Abschnitt „Verträglichkeit“ als ergänzende Analyse dargestellt.	
^c Basierend auf den Auswertungen auf Ebene von SOC und PT bzw. auf Basis von AESI können potenziell relevante spezifische UE für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Auf die Auswahl spezifischer UE für die Nutzenbewertung wurde im vorliegenden Dossier jedoch verzichtet, da sich aus den dargestellten Analysen	

keine relevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen ergaben (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2).

^d Dargestellt wurden Auswertungen nach SOC und PT für UE jeglichen Schweregrads, die bei $\geq 10\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten waren, sowie für schwere UE und SUE, die bei $\geq 5\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten waren.

^e Dargestellt wurden Auswertungen zu allen a priori definierten AESI (jeweils für UE jeglichen Schweregrads, schwere UE sowie SUE).

Abkürzungen: AESI, adverse event of special interest; EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D, European Quality of Life-5 Dimensions; FACIT, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; Hb, Hämoglobin; MAVE, Major Adverse Vascular Event; PGIS, Patient Global Impression of Severity; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; PT, Preferred Term; SOC, System Organ Class; SUE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE, unerwünschtes Ereignis; VAS, visuelle Analogskala

Patientenrelevanz und Validität der für die Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte (Tabelle 4-2) begründen sich wie folgt:

Gesamtmortalität

Die Gesamtmortalität wurde in der Studie APPLY-PNH nicht als gesonderter Endpunkt erhoben [6, 7]. Während der Studie aufgetretene Todesfälle wurden jedoch im Rahmen der Sicherheitsanalyse erfasst und – gemäß der Bewertungspraxis von IQWiG und G-BA [8-11] – für die Nutzenbewertung in der Endpunktkategorie „Mortalität“ ausgewertet.

Die Validität des Endpunktes Gesamtmortalität ist durch die eindeutige Definition des gemessenen Ereignisses und die Unabhängigkeit von subjektiven Einflussfaktoren gegeben.

Transfusionsvermeidung

Die Transfusionsvermeidung war in der Studie APPLY-PNH definiert als der Anteil der Patienten, die zwischen Tag 14 und Tag 168 der randomisierten Studienphase keine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (EK) erhielten bzw. keines der im Studienprotokoll spezifizierten Transfusionskriterien erfüllten [6]. Nach diesen sollte eine Transfusion verabreicht werden, wenn ein Hb-Wert von ≤ 9 g/dl vorlag und gleichzeitig klinische Anzeichen oder Symptome bestanden, die so schwerwiegend waren, dass sie eine Transfusion rechtfertigten. Im Studienprotokoll waren dabei die folgenden typischen Symptome gelistet: schwere oder sich verschlechternde Fatigue, schwere oder sich verschlechternde Dyspnoe, Palpitationen, Angina pectoris oder eine Veränderung des mentalen Zustands (z. B. Ohnmacht, Benommenheit, Verwirrtheit, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke). Patienten mit einem Hb-Wert von ≤ 7 g/dl sollten unabhängig vom Vorliegen klinischer Anzeichen oder Symptome eine Transfusion erhalten. Patienten, die eines der genannten Transfusionskriterien erfüllten, wurden in die Gruppe der Patienten ohne Transfusionsvermeidung (Non-Responder) gezählt, unabhängig davon, ob sie tatsächlich eine Transfusion erhielten oder nicht.

Die PNH ist durch eine chronisch verlaufende Hämolyse charakterisiert, die zu einer lebensbedrohlichen Anämie führen kann. Zur supportiven Therapie der PNH zählt deshalb die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten [12]. Transfusionen sind jedoch mit potenziell gravierenden Risiken verbunden z. B. aufgrund allergischer oder hämolytischer Transfusions-

reaktionen, transfusionsassoziierter Volumenüberladung, transfusionsassoziierter akuter Lungeninsuffizienz bzw. Übertragung von Infektionskrankheiten [13-15]. Die genannten Komplikationen gehen wiederum mit oft schwerwiegenden Symptomen einher und können sogar zum Tod des Patienten führen [15]. Bei chronischem Transfusionsbedarf besteht außerdem das Risiko einer sekundären Eisenüberladung (Hämosiderose), die zu einer progressiven Organschädigung führen kann [16]. Eine Übersicht über häufige akute Transfusionskomplikationen und deren Symptome ist in der nachfolgenden Tabelle 4-3 dargestellt.

Tabelle 4-3: Übersicht über häufige akute Transfusionskomplikationen und deren Symptome

Komplikation	Symptome
Akute allergische/anaphylaktische Transfusionsreaktion	<u>Grad I/II:</u> Hautausschlag, Juckreiz, Hitzewallung mit Hautrötung, Urtikaria, Angioödem, Nausea, Krämpfe, Dyspnoe, Arrhythmie, Abfall des systolischen Blutdruckes, Tachykardie <u>Grad III/IV:</u> Erbrechen, Defäkation, Bronchospasmus, Zyanose, Larynxödem, Schock, Atemstillstand, Kreislaufstillstand
Febrile nicht-hämolytische Transfusionsreaktion	Fieber, Schüttelfrost, Krämpfe
Hämolytische Transfusionsreaktion	Fieber mit anderen Symptomen (Atemnot, Hypotension, Tachykardie, Schmerzen in der Nierengegend)
Transfusionsassozierte Volumenüberladung	Atemnot, Tachykardie, Hypertonie, Lungenödem
Transfusionsassozierte akute Lungeninsuffizienz	Akut einsetzende Atemnot, Hypoxämie, Lungeninfiltrate
Quellen: Bundesärztekammer, 2020 [17], Paul-Ehrlich-Institut, 2021 [15], Ring et al., 2021 [18]	

Darüber hinaus stellen Transfusionen belastende Eingriffe für die Patienten dar, die unter anderem aufgrund der häufigen Arzttermine zu Einschränkungen der Lebensqualität führen [19]. Umgekehrt zeigt eine Health-Utility-Studie an 47 Patienten mit myelodysplastischem Syndrom, dass die Unabhängigkeit von Transfusionen mit einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einhergeht und die Patienten der Transfusionsfreiheit einen hohen Stellenwert beimessen [20]. Vorteilhafte Effekte der Transfusionsvermeidung im Hinblick auf die Lebensqualität wurden ebenfalls in einer Studie an 30 Patienten mit schwerer aplastischer Anämie berichtet [19].

Die Vermeidung von Transfusionen ist somit mit einer Vermeidung von Belastungen und potenziell lebensbedrohlichen Folgekomplikationen gleichzusetzen. Da Transfusionen in der Regel aufgrund von Symptomen verabreicht werden, bedeutet die Freiheit von Transfusionen außerdem das Ausbleiben entsprechender Symptome. Der Endpunkt Transfusionsvermeidung ist deshalb von unmittelbarer Patientenrelevanz. Tatsächlich haben IQWiG und G-BA die Vermeidung von Transfusionen im vorliegenden Indikationsgebiet als patientenrelevant beurteilt [21-23] und die Transfusionsvermeidung über 6 Monate als Endpunkt für die

Nutzenbewertung von Ravulizumab herangezogen [22, 23]. Analog zur Operationalisierung in der APPLY-Studie war die Transfusionsvermeidung in den für die Nutzenbewertung von Ravulizumab herangezogenen Studien 301 und 302 dabei definiert als der Anteil der Patienten, die im betrachteten Zeitraum keine Transfusion nach den im Studienprotokoll spezifizierten Richtlinien benötigten. Wie in APPLY sollte eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentrat verabreicht werden, wenn ein Patient einen Hb-Wert von ≤ 7 g/dl aufwies oder ein Hb-Wert ≤ 9 g/dl vorlag und gleichzeitig Anzeichen oder Symptome eines Schweregrads bestanden, der eine Transfusion rechtfertigte. Patienten, die die genannten Transfusionskriterien erfüllten, wurden – wie in der APPLY-Studie – in die Gruppe der Patienten ohne Transfusionsvermeidung (Non-Responder) gezählt, unabhängig davon, ob sie eine Transfusion erhalten hatten oder nicht [22, 23].

Das Vorgehen zur Verabreichung von Transfusionen in der APPLY-PNH-Studie folgt klaren prädefinierten Kriterien, die weitgehend mit den Empfehlungen der Querschnittsleitlinie der Bundesärztekammer zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten übereinstimmen [17]. Die Validität der Endpunkterhebung ist deshalb gegeben.

Neben der Transfusionsvermeidung zwischen Tag 14 und Tag 168 wurde im Rahmen einer ergänzend dargestellten Analyse außerdem die Transfusionsvermeidung zwischen Tag 14 und Tag 336 im Sinne einer Langzeitbetrachtung ausgewertet, in die auch die bis zum Ende der Extensionsphase der Studie nach 48 Wochen erhobenen Ergebnisse einfließen (für Details siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2).

Hb-Erhöhung bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung

Die Hb-Erhöhung bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung wurde in der APPLY-PNH-Studie über zwei Operationalisierungen abgebildet: Den Anteil der Patienten mit Hb-Erhöhung um ≥ 2 g/dl sowie den Anteil der Patienten mit Hb-Erhöhung auf ≥ 12 g/dl (bei mindestens 3 von 4 Erhebungen zwischen Tag 126 und Tag 168), jeweils bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung zwischen Tag 14 und Tag 168.

Wie bereits im vorangegangenen Abschnitt diskutiert, stellt die Transfusionsvermeidung einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Die Operationalisierung der Hb-Erhöhung schließt zusätzlich die Besserung der Anämie ein, die eines der zentralen Charakteristika der PNH darstellt [12]. Die Symptome einer Anämie reichen von kalter Haut, Benommenheit, Atemnot, Herzklopfen und Fatigue bis zu Lungenödemen, Herzversagen, Depression sowie starken Einschränkungen kognitiver Funktionen, weshalb eine Anämie die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen kann [24]. Dementsprechend ist die Hämoglobin-Stabilisierung und die damit einhergehende Besserung der Anämie ein wichtiger Parameter des Therapieansprechens auf Komplementinhibitoren [12, 25]. Auch die Entscheidung für oder gegen eine EK-Transfusion basiert u. a. auf dem Hb-Wert [17]. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist neben der Transfusionsvermeidung somit auch die Hb-Erhöhung therapie- und folglich patientenrelevant. Dabei stellt eine Erhöhung des Hb-Werts um ≥ 2 g/dl eine klinisch relevante Verbesserung dar, die andernfalls durch die Transfusion von ca. 2 EK-Einheiten erreicht werden kann [17]. Eine Erhöhung des Hb-Werts auf ≥ 12 g/dl entspricht

einer Normalisierung des Hb-Werts und ist ein zentrales Therapieziel im vorliegenden Anwendungsgebiet [12, 25].

Für beide Operationalisierungen ist neben der Hb-Erhöhung die Transfusionsvermeidung integraler Bestandteil der Endpunktdefinition, d. h. Patienten mit Notwendigkeit zur Transfusion wurden jeweils als Non-Responder gewertet. Dies ist sowohl methodisch als auch inhaltlich sinnvoll. So bewirken EK-Transfusionen unabhängig von der eingesetzten Studienmedikation eine Erhöhung des Hb-Werts und würden deshalb – bei isolierter Betrachtung der Hb-Erhöhung – als interkurrente Ereignisse die Interpretation des Endpunktes beeinflussen. Durch die Integration in die Endpunktdefinition wird die Durchführung von EK-Transfusionen im Sinne einer „Composite“-Strategie gehandhabt [26]. Darüber hinaus wird durch diese Vorgehensweise der Tatsache Rechnung getragen, dass EK-Transfusionen nur bei fehlender Hb-Stabilisierung erfolgen und deshalb als Therapieversagen für die Zielgröße „Hb-Erhöhung“ zu werten sind.

Die Endpunkterhebung beruht für alle Operationalisierungen auf klar definierten, objektiven Kriterien und ist deshalb als valide anzusehen.

Krankheitssymptomatik

Symptome sind die von den Patienten wahrgenommenen Krankheitszeichen. Die Symptome der Erkrankung stellen für die Patienten eine Krankheitslast dar und bedeuten sowohl eine Verschlechterung des Gesundheitszustandes als auch eine Beeinträchtigung der Alltagsfunktion und der Lebensqualität. Die Krankheitssymptomatik ist folglich ein patientenrelevanter Endpunkt. Die Messung der Krankheitssymptomatik erfolgte im Rahmen der für die Bewertung relevanten Studie APPLY-PNH über den FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy)-Fatigue, die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30) sowie den PGIS (Patient Global Impression of Severity) [6, 7].

FACIT-Fatigue

Eine stark ausgeprägte und andauernde Fatigue (Erschöpfung) ist eines der zentralen Symptome der PNH [27-29]. Die Erhebung von Fatigue erfolgte mit Hilfe des FACIT-Fatigue-Fragebogens (Version 4), der speziell zur Messung der Fatigue bei Patienten mit chronischen Erkrankungen entwickelt wurde [30, 31]. Das Instrument besteht aus 13 Items, mit denen das Ausmaß der Fatigue und die hierdurch bedingte Beeinträchtigung alltäglicher Aktivitäten und Funktionen in den letzten 7 Tagen selbstberichtet erhoben werden. Die einzelnen Items werden dabei auf einer 5-Punkte-Likert-Skala beantwortet (0 = überhaupt nicht; 4 = sehr). Durch Berechnung des Mittelwerts der vorhandenen Antworten und Multiplikation mit 13 wird der FACIT-Fatigue-Score berechnet. Dieser kann demnach Werte zwischen 0 und 52 annehmen, wobei höhere Werte geringere Beschwerden anzeigen.

Die Validität des FACIT-Fatigue-Fragebogens wurde bei Patienten mit verschiedenen chronischen Erkrankungen, unter anderem Patienten mit Eisenmangelanämie, untersucht und bestätigt [31-35]. Eine Querschnittsuntersuchung an 29 PNH-Patienten zeigt zudem, dass der Fragebogen das Ausmaß der PNH-bedingten Fatigue adäquat abbildet, und stützt somit die

Relevanz des Instruments in dieser Population [36]. Cella und Kollegen beschreiben außerdem die Ableitung einer klinisch relevanten Differenz (minimal important difference, MID) bei PNH-Patienten durch den Fragebogen [37]. Dementsprechend stellt der G-BA in der Niederschrift zum Beratungsgespräch fest, dass der FACIT-Fatigue dazu geeignet ist, das Symptom „Fatigue“ in der hier vorliegenden Indikation zu erfassen [38]. Darüber hinaus wurde der Fragebogen von IQWiG und G-BA als validiertes Instrument zur Abbildung der Fatigue für die Nutzenbewertungen von Ravulizumab und Pegcetacoplan bei Patienten mit PNH herangezogen [21-23, 39].

In den Studienunterlagen der APPLY-PNH-Studie waren für den FACIT-Fatigue sowohl Auswertungen basierend auf Mittelwertdifferenzen sowie Responderanalysen zum Anteil der Patienten mit Verbesserung gegenüber Baseline geplant [6, 40]. Da bei der Auswertung patientenberichteter Endpunkte (patient-reported outcomes, PROs) Responderanalysen für die Nutzenbewertung bevorzugt werden [5, 41, 42] und Ziel der Behandlung im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Verbesserung von Symptomen bzw. Lebensqualität ist, wurde für die Nutzenbewertung die prädefinierte Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des FACIT-Fatigue um ≥ 8 Punkte als Hauptanalyse herangezogen [43]. Das verwendete Responsekriterium entspricht dabei dem vom IQWiG geforderten Schwellenwert von 15 % der Skalenspannweite [5]. Der Behandlungsvergleich erfolgte gemäß der a priori geplanten Auswertung über den Mittelwert der Schätzer für die 4 Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168 am Ende der randomisierten Studienphase, wobei für die Analyse ein generalisiertes lineares gemischtes Modell (generalized linear mixed model, GLMM) herangezogen wurde [40].

Ergänzend wurde außerdem eine Auswertung der Änderung gegenüber Baseline auf Basis von Mittelwertdifferenzen mit Hilfe einer MMRM (mixed model with repeated measures)-Analyse vorgelegt, sowohl für die verschiedenen Erhebungszeitpunkte als auch basierend auf dem Mittelwert der Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168. Eine graphische Darstellung der Veränderung der Werte im Studienverlauf sowie eine deskriptive Darstellung der Werte zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten wurden ebenfalls ergänzend dargestellt.

EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)

Krankheitssymptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden mit Hilfe des EORTC QLQ-C30-Fragebogens (Version 3) erhoben [6, 43]. Dieser besteht aus einer Globalskala (allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität) und fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion), über die die wichtigsten Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben werden, sowie Symptomskalen zur Erfassung der Symptome Fatigue, Dyspnoe, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Übelkeit / Erbrechen, Obstipation und Diarrhö [44]. Das ebenfalls enthaltene Item „Finanzielle Schwierigkeiten“ wird im Rahmen der frühen Nutzenbewertung generell nicht als relevant betrachtet, da finanzielle Schwierigkeiten u. a. von lokalen Gegebenheiten der Patientenversorgung und des Lebensstandards abhängen und die Übertragbarkeit auf Deutschland nach Einschätzung des IQWiG nicht als gewährleistet angesehen werden kann [45-48]. Der Bezugszeitraum der 30 Items des Instruments ist jeweils

die vergangene Woche. Die einzelnen Items werden auf einer Skala von 1 bis 4 bewertet (bzw. 1 bis 7 für die Fragen der Globalskala), die nach den Vorgaben des Benutzerhandbuchs zur Auswertung in eine Skala von 0 bis 100 transformiert wird [49]. Für die Globalskala sowie die Funktionsskalen sind dabei höhere Werte mit einer besseren Lebensqualität, bei den Symptomskalen mit einer stärker ausgeprägten Symptomatik gleichzusetzen. Die einzelnen Skalen des Fragebogens werden separat ausgewertet. Gemäß der Vorgehensweise des IQWiG sowie der Bewertungspraxis des G-BA werden die Globalskala und die Funktionsskalen zur Erfassung der Lebensqualität herangezogen (siehe auch Abschnitt zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität), während die Symptomskalen der Messung der Krankheitssymptomatik dienen [48, 50].

Der EORTC QLQ-C30 ist spezifisch für die Erfassung patientenberichteter Zielgrößen von Krebspatienten entwickelt und validiert [44, 51, 52]. Mit Fatigue, Dyspnoe und Schmerzen werden über das Instrument jedoch auch charakteristische Symptome der PNH abgefragt [12, 53, 54] und eine Studie an 29 PNH-Patienten kommt zum Ergebnis, dass das Instrument grundsätzlich auch dazu geeignet ist, Daten zu Symptomatik und Lebensqualität für Patienten mit PNH zu erheben [36]. Darüber hinaus ist der EORTC QLQ-C30 neben dem FACIT-Fatigue in klinischen Studien im Anwendungsgebiet der PNH das Standardinstrument zur Erfassung patientenberichteter Zielgrößen [55-60] und wird derzeit auch im Rahmen eines großen internationalen PNH-Registers eingesetzt [53, 54]. Der Fragebogen ist somit für die Erhebung der Krankheitssymptomatik im vorliegenden Indikationsgebiet geeignet. Tatsächlich haben IQWiG und G-BA den EORTC QLQ-C30 bereits für die Nutzenbewertung in anderen hämatologischen Indikationen zur Erhebung von Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogener Lebensqualität herangezogen [61-64].

Wie beim FACIT-Fatigue wurde für die vorliegende Bewertung die Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer Verbesserung gegenüber Baseline basierend auf dem Mittelwert der Schätzer für die Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168 aus dem GLMM als Hauptanalyse herangezogen. Als Responsekriterium wurde dabei in Übereinstimmung mit den vom G-BA zur Verfügung gestellten „Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung“ [65] ein Schwellenwert von 10 Punkten verwendet. Ergänzend vorgelegt wurde außerdem eine Auswertung der Änderung gegenüber Baseline auf Basis von adjustierten Mittelwertdifferenzen geschätzt mittels MMRM-Analyse, eine graphische Darstellung der Veränderung der Werte im Studienverlauf und eine deskriptive Darstellung der Werte zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten.

Fatigue mittels PGIS (ergänzend dargestellt)

Der PGIS ist ein patientenberichtetes 1-Item-Messinstrument zur Erfassung des wahrgenommenen Schweregrads eines in Abhängigkeit von der Grunderkrankung wählbaren Symptoms bzw. Symptomkomplexes [66]. In der APPLY-PNH-Studie wurde mit Hilfe des Fragebogens der Schweregrad der Fatigue während der letzten 7 Tage auf einer 5-Punkte-Likert-Skala von 0 (keine Symptome) bis 4 (sehr schwere Symptome) erfasst [40]. Der PGIS kommt regelhaft in Zulassungsstudien in verschiedensten Anwendungsgebieten zum Einsatz [67]. Auch IQWiG und G-BA haben den Fragebogen als geeignetes Instrument für die

Nutzenbewertung in unterschiedlichen Indikationen, u. a. zur Bewertung des Schweregrads von Fatigue, eingestuft [48, 50, 68-72].

Das Symptom „Fatigue“ wird in der APPLY-PNH-Studie bereits über die FACIT-Fatigue-Skala erhoben. Um eine Doppelerfassung zu vermeiden, wurden die Ergebnisse des PGIS nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen, sondern lediglich ergänzend dargestellt. Die FACIT-Fatigue-Skala ist aufgrund der umfassenderen Abbildung der Fatigue und ihrer Auswirkungen auf den Alltag der Patienten besser dazu geeignet, Änderungen bei der Fatigue für die Nutzenbewertung zu erfassen. Darüber hinaus ist der FACIT-Fatigue im Studienprotokoll als sekundärer Endpunkt definiert, während der PGIS lediglich explorativer Endpunkt der Studie ist. Diese Unterscheidung spiegelt sich auch im Studien-SAP wider, der für den FACIT-Fatigue umfangreiche vergleichende Analysen, für den PGIS jedoch lediglich eine deskriptive Auswertung vorsieht.

Analog zur Vorgehensweise beim FACIT-Fatigue sowie EORTC QLQ-C30 erfolgte die Auswertung des PGIS basierend auf einer Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer Verbesserung gegenüber Baseline basierend auf dem Mittelwert der Schätzer für die Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168 aus dem GLMM. Als Responder wurden dabei Patienten gezählt, die zum jeweiligen Zeitpunkt eine Verbesserung des PGIS um mindestens eine Kategorie erreicht hatten. Ebenfalls ergänzend vorgelegt wurde eine deskriptive Darstellung der Ergebnisse in den verschiedenen Kategorien (keine Symptome, leichte Symptome, mäßige Symptome, schwere Symptome, sehr schwere Symptome) zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten. Unter Verwendung der ordinalen Variablen (0-4) wurde außerdem die Veränderung gegenüber Baseline auf Basis von adjustierten Mittelwertdifferenzen mittels MMRM-Analyse ausgewertet und die Veränderung der Werte im Studienverlauf graphisch dargestellt.

Gesundheitszustand

Der aktuelle Gesundheitszustand ist für den Patienten direkt erfahrbar und deshalb ein Endpunkt unmittelbarer Patientenrelevanz. Die Erhebung des Gesundheitszustandes erfolgte in der APPLY-PNH-Studie mit Hilfe des EQ-5D, einem indikationsübergreifenden Instrument, das fünf Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Beweglichkeit / Mobilität, Fähigkeit zur Selbstversorgung, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden, Angst/Niedergeschlagenheit) erfasst und zusätzlich eine visuelle Analogskala (VAS) zur Selbstbewertung des aktuellen Gesundheitszustandes enthält [73]. Die fünf Dimensionen weisen jeweils drei Antwortmöglichkeiten (keine, mäßige und extreme Probleme) auf, deren Kombination 243 mögliche Gesundheitszustände abbildet, die mit Hilfe einer von einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe nach dem Time-trade-off-Ansatz vorgenommenen präferenzbasierten Bewertung in einen Lebensqualitätsindex transformiert werden [74]. Da die Bewertung somit nicht durch den Patienten selbst, sondern durch Dritte vorgenommen wird [75], schließt das IQWiG den Indexwert im Allgemeinen nicht in die Nutzenbewertung ein [76-78], weshalb auch im vorliegenden Fall davon abgesehen wurde.

Die visuelle Analogskala des EQ-5D erfasst den aktuellen durch den Patienten bewerteten Gesundheitszustand auf einer Thermometerskala von 0 bis 100, wobei höhere Werte mit einem besseren Zustand bzw. einem besseren Befinden des Patienten gleichzusetzen sind. Als validiertes Erhebungsinstrument wird sie regelmäßig zur Erfassung patientenberichteter Zielgrößen in verschiedensten Indikationen eingesetzt [73]. Dementsprechend stellen auch IQWiG und G-BA fest, dass die EQ-5D VAS grundsätzlich valide ist, und ziehen sie für die Nutzenbewertung in unterschiedlichen Anwendungsgebieten heran. Das Instrument wird dabei im Allgemeinen der Morbidität zugeordnet [48, 50, 68-72].

Wie bei den anderen betrachteten PRO-Endpunkten wurde zur Auswertung der EQ-5D VAS eine Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer Verbesserung gegenüber Baseline basierend auf dem Mittelwert der Schätzer für die Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168 aus dem GLMM herangezogen. Als Responsekriterium wurde dabei in Übereinstimmung mit den Vorgaben der Dossiervorlage sowie der aktuellen Bewertungspraxis von IQWiG und G-BA [48, 50] ein Schwellenwert von 15 Punkten betrachtet. Ergänzend vorgelegt wurden eine Auswertung der stetigen Daten mittels MMRM-Analyse, eine graphische Darstellung der Veränderung der Werte im Studienverlauf sowie eine deskriptive Darstellung der Werte zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten.

Durchbruchhämolyse

Entsprechend der Definition der European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) [25] war eine klinisch relevante Durchbruchhämolyse in der Studie APPLY-PNH definiert als

- LDH-Wert $> 1,5 \times \text{ULN}$ (upper limit of normal) sowie Erhöhung des LDH-Werts im Vergleich zu den letzten beiden Messungen UND
- Vorliegen eines klinischen Kriteriums, d. h.
 - massive Hämoglobinurie, Schmerzkrise, Dysphagie oder andere klinische Anzeichen oder Symptome in Verbindung mit der PNH ODER
 - Absinken des Hb-Werts um $\geq 2 \text{ g/dl}$ im Vergleich zur vorherigen Messung oder einer Messung innerhalb der letzten 15 Tage.

Bei PNH-Patienten unter der Behandlung mit Komplementinhibitoren reflektieren Durchbruchhämolysen den zeitweiligen Verlust der Krankheitskontrolle [79]. Verursacht werden sie durch eine Reduktion der Komplementinhibition entweder durch reduzierte Wirkstoffspiegel, die typischerweise am Ende des Dosisintervalls auftreten, oder komplementverstärkende Faktoren wie z. B. das Vorliegen einer Infektion oder Schwangerschaft [25].

Durchbruchhämolysen können mit schwerwiegenden Komplikationen wie Thrombosen, Nierenversagen oder einem lebensbedrohlichen Hämoglobinabfall verbunden sein [12, 80]. Um die Durchbruchhämolyse schnell erfassen und behandeln zu können, ist nach Empfehlung der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) für betroffene Patienten deshalb eine rasche und rechtzeitige ärztliche Vorstellung wichtig [12]. Unabhängig vom Vorliegen klinischer Symptome hat eine Durchbruchhämolyse

in der klinischen Versorgung somit direkte und unmittelbare Konsequenzen für den Patienten, die als therapie- und patientenrelevant zu betrachten sind. Neben therapeutischen Maßnahmen zur Behandlung der Durchbruchhämolyse zählen hierzu zusätzliche Kontrolluntersuchungen in kurzen Zeitabständen sowie ggf. präventive Maßnahmen wie eine adaptierte Antikoagulation oder die Anpassung des derzeitigen Therapieregimes [12]. Solche therapeutischen Konsequenzen sind auch dann patienten- und bewertungsrelevant, wenn sie auf Basis eines nicht direkt spürbaren Ereignisses getroffen werden. Tatsächlich hat der G-BA mit eben dieser Begründung die Patientenrelevanz der Grad-3/4-Neutropenie festgestellt [81]. Auch wenn diese nicht per se symptomatisch sei, so habe sie doch unmittelbare Konsequenzen für den Patienten, zu denen unter anderem Maßnahmen zählten, die zwingend ergriffen werden müssten, wie z. B. Kontrolluntersuchungen in kurzen Zeitabständen, die Anwendung von Granulozyten-stimulierenden Faktoren, um der Neutropenie entgegenzuwirken bzw. einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes, z. B. dem Übergang in eine febrile Neutropenie, vorzubeugen [81].

Die Erhebung der Durchbruchhämolyse basierte in der Studie APPLY-PNH auf klar definierten und etablierten Kriterien. Eine valide Endpunkterhebung ist somit gegeben. Da jede einzelne Durchbruchhämolyse für den Patienten mit schwerwiegenden Folgen verbunden sein kann und für die Patienten deshalb nicht nur das Auftreten, sondern auch die Häufigkeit von Durchbruchhämolyse von hoher Relevanz ist, wurde für die Nutzenbewertung die prädefinierte Operationalisierung der Durchbruchhämolyse-Rate im Zeitraum von Tag 1 bis Tag 168 herangezogen.

Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (MAVE)

MAVE waren in der Studie APPLY-PNH a priori als eines der folgenden Ereignisse definiert [6]: Akuter peripherer Gefäßverschluss, Amputation (nicht traumatisch, nicht diabetisch), zerebraler Arterienverschluss / Schlaganfall, zerebraler Venenverschluss, dermale Thrombose, Gangrän (nicht traumatisch, nicht diabetisch), Lebervenen- / Pfortaderthrombose (Budd-Chiari-Syndrom), mesenteriale / viszerale arterielle Thrombose oder Infarkt, mesenteriale / viszerale Venenthrombose oder -infarkt, Myokardinfarkt, Lungenembolie, Nierenarterienthrombose, Nierenvenenthrombose, Thrombophlebitis / tiefe Venenthrombose, transitorische ischämische Attacke, instabile Angina pectoris und andere.

MAVE sind schwerwiegende Komplikationen der PNH [12, 82, 83] und damit in höchstem Maße patientenrelevant. Dies entspricht der Einschätzung von IQWiG und G-BA bei den Nutzenbewertungen von Ravulizumab und Pegcetacoplan im Anwendungsgebiet „Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie“ [21-23]. Auch in der Niederschrift zum Beratungsgespräch hat der G-BA die Patientenrelevanz von MAVE bekräftigt [38].

Der Endpunkt beruht auf klaren a priori definierten Ereignissen. Die Validität der Endpunkterhebung ist deshalb gegeben. Um nicht nur das Auftreten, sondern auch die Häufigkeit von MAVE zu berücksichtigen, wurde für die Nutzenbewertung die prädefinierte Operationalisierung der Rate an MAVE im Zeitraum von Tag 1 bis Tag 168 herangezogen.

Retikulozytenzahl (ergänzend dargestellt)

Die Veränderung der absoluten Retikulozytenzahl zwischen Baseline und dem Ende der randomisierten Studienphase wurde als einer der sekundären Endpunkte der APPLY-PNH-Studie erhoben [6]. In der klinischen Praxis dient die Retikulozytenzahl der Einschätzung der Knochenmarkaktivität bei der Regeneration zerstörter Blutzellen, wobei ein Anstieg der Retikulozytenzahl sowohl nach intravasaler als auch nach extravasaler Hämolyse zu beobachten ist [21]. Bei PNH-Patienten unter Behandlung mit Anti-C5-Antikörpern ist die erhöhte Retikulozytenzahl Ausdruck einer weiterhin vorhandenen extravasalen Hämolyse, die durch die C5-Blockade nicht unterbunden wird und dementsprechend als Parameter des Therapieansprechens auf Komplementinhibitoren verwendet [12, 25]. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist die Retikulozytenzahl somit patientenrelevant.

Da der G-BA die Retikulozytenzahl als Surrogatparameter ansieht und deshalb nicht bei der Nutzenbewertung von Pegcetacoplan berücksichtigt hat [21], werden die Ergebnisse nicht für die vorliegende Bewertung herangezogen, sondern lediglich zur Information ergänzend dargestellt. Vorgelegt wird die a priori geplante Auswertung zur Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM-Analyse basierend auf dem Mittelwert der Schätzer für die 4 Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168 am Ende der randomisierten Studienphase [40].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist eine wichtige Zielgröße bei der medizinischen Versorgung chronisch kranker Patienten. Sie spiegelt direkt die Auswirkungen von Erkrankung und Therapie auf das Befinden der Patienten und ihren Alltag wider und ist damit unmittelbar patientenrelevant. Die Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung mit Hilfe des EORTC QLQ-C30.

EORTC QLQ-C30 (Globalskala und Funktionsskalen)

Wie bereits für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik“ beschrieben, enthält der EORTC QLQ-C30 für die Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eine Globalskala „Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität“ sowie fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion). Die Validität des Fragebogens im vorliegenden Indikationsgebiet ist im Abschnitt zu den Symptomskalen dargestellt. Tatsächlich hat der G-BA die Lebensqualitätsskalen des EORTC QLQ-C30 für die Nutzenbewertungen von Ravulizumab und Pegcetacoplan im Indikationsgebiet „PNH“ herangezogen [22, 39, 84, 85].

Wie bei den Symptomskalen wurde bei der Auswertung der Lebensqualitätsskalen gemäß den Vorgaben des G-BA die Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 10 Punkten (basierend auf dem Mittelwert der Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168 aus dem GLMM) herangezogen. Ergänzend vorgelegt wurden eine Auswertung der stetigen Daten mittels MMRM-Analyse, eine graphische Darstellung der Veränderung im Studienverlauf sowie eine deskriptive Darstellung der Werte zu den Erhebungszeitpunkten.

Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse (UE) haben einen direkten Einfluss auf den Gesundheitszustand der Patienten und sind damit als unmittelbar patientenrelevant anzusehen. Sie reflektieren vor allem in Form der therapieassoziierten UE die Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie. Ergänzend zu den Wirksamkeitsendpunkten dient die Erhebung von Sicherheitsendpunkten der Beurteilung der Verträglichkeit.

Für die Bewertung wurden Häufigkeit und Schweregrad von UE, die während der randomisierten Behandlung mit der Studienmedikation auftraten oder sich in Bezug auf den Schweregrad verschlechterten, erfasst [6, 7, 86]. In die Auswertung gingen dabei alle UE ein, die im folgenden Zeitraum auftraten:

- Im Iptacopan-Arm in der Zeit von der ersten Behandlung mit der Studienmedikation bis zu 7 Tage nach der letzten Dosis oder dem Zeitpunkt der Tag 168-Visite (je nachdem, was früher eintrat).
- Im Anti-C5-Antikörper-Arm in der Zeit von der ersten Behandlung mit der Studienmedikation bis zum Tag vor der nächsten geplanten Dosis oder dem Zeitpunkt der Tag 168-Visite (je nachdem, was früher eintrat).

Die Kodierung erfolgte standardisiert mit Hilfe des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 25.0) nach Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und Preferred Term (PT).

Der Schweregrad unerwünschter Ereignisse wurde mittels der folgenden Einstufung bewertet:

- Leicht (*mild*): vorübergehende Beschwerden, keine Beeinträchtigung von Alltagsaktivitäten;
- Moderat (*moderate*): Beschwerden in einem Ausmaß, das die Alltagsaktivitäten beeinträchtigt;
- Schwer (*severe*): Verhinderung von Alltagsaktivitäten.

Als ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) wurde ein Ereignis klassifiziert, das

- zum Tode führte;
- unmittelbar lebensbedrohend war;
- zu einer bleibenden oder schwerwiegenden Behinderung/Invalidität führte;
- eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich zog;
- eine Hospitalisierung oder deren Verlängerung erforderlich machte, ausgenommen:
 - Routinebehandlung oder Überwachung der Studienindikation, die nicht im Zusammenhang mit einer Verschlechterung der Erkrankung stand;

- elektive oder vorausgeplante Behandlung für eine bereits bestehende Erkrankung, welche nicht im Zusammenhang mit der Studienindikation stand und sich nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung nicht verschlechterte;
- soziale Hintergründe oder Kurzzeitpflege bei gleichzeitiger Abwesenheit einer Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes;
- ambulante Notfallbehandlung für ein Ereignis, das nicht die Kriterien für ein SUE erfüllte und nicht in einer Hospitalisierung resultierte;
- anderweitig als medizinisch bedeutsam betrachtet wurde, d.h. den Patienten gefährdete oder medizinische oder chirurgische Maßnahmen zur Vermeidung eines der oben genannten Vorfälle erforderlich machte.

Die Erhebung unerwünschter Ereignisse erfolgte somit nach internationalen Standards und ist deshalb als valide anzusehen.

Da die Behandlungsdauer in der für die Bewertung relevanten randomisierten Studienphase mit im Median jeweils 169,0 Tagen in beiden Studienarmen identisch war (siehe Tabelle 4-14), erfolgte die Auswertung basierend auf den naiven Proportionen (Anteil der Patienten mit mindestens einem UE) mit Berechnung von Risk Ratio, Odds Ratio und Risikodifferenz.

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Im vorliegenden Nutzendossier wurden Auswertungen jeweils zur Gesamtrate der UE jeglichen Schweregrads, schwerer UE, SUE sowie Abbrüche wegen UE vorgelegt. Für die Nutzenbewertung wurden dabei ausschließlich die Gesamtraten der schweren UE, SUE sowie Abbrüche wegen UE herangezogen. Die Gesamtrate der UE jeglichen Schweregrads wurde – in Übereinstimmung mit der Bewertungspraxis von IQWiG und G-BA [5, 87, 88] – lediglich ergänzend dargestellt, da in dieser Operationalisierung auch Ereignisse ohne unmittelbare Patientenrelevanz erfasst sind.

Das Auftreten von Hospitalisierungen zwischen Tag 1 und Tag 168 war einer der explorativen Endpunkte der APPLY-PNH-Studie. Während der randomisierten Behandlungsphase aufgetretene Hospitalisierungen wurden in der Studie im Rahmen der Sicherheitsauswertung erhoben und dementsprechend unter dem Abschnitt „Verträglichkeit“ als ergänzende Analyse dargestellt. Ausgewertet wurde dabei die Gesamtrate der UE, die eine Hospitalisierung bzw. deren Verlängerung erforderlich machten, gemäß der für die Einstufung als SUE verwendeten Definition (siehe oben).

Ergänzend vorgelegt wurden außerdem zusätzliche Analysen zur Gesamtrate der UE, schweren UE sowie SUE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse. Hierbei wurden aus den jeweiligen Analysen die folgenden UE, die hinreichend eindeutig auf die Grunderkrankung zurückzuführen sind, ausgeschlossen:

- Durchbruchhämolyse (PT)
- Hämoglobinurie (PT).

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Um auch eventuelle spezifische Nebenwirkungen der eingesetzten Wirkstoffe zu erfassen, wurden zusätzlich einzelne SOC sowie PT gemäß MedDRA-Kodierung betrachtet, wobei Auswertungen für alle Ereignisse präsentiert wurden, die mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllten:

- Für UE jeglichen Schweregrads:
 - Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten waren, oder
 - Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten waren.
- Für schwere UE und SUE
 - Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten waren, oder
 - Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten waren.

Da die APPLY-PNH-Studie weniger als 100 Patienten pro Studienarm umfasst, sind für die vorliegende Bewertung nur die jeweils erstgenannten Schwellenwerte (10 % für UE jeglichen Schweregrads bzw. 5 % für schwere UE und SUE) relevant.

Abbrüche wegen UE nach SOC und PT waren nicht darzustellen, da in der Studie APPLY-PNH kein Patient die Therapie in der randomisierten Studienphase aufgrund von UE beendet hatte.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)

Neben Auswertungen basierend auf SOC und PT wurden außerdem Auswertungen zu allen a priori definierten UE von besonderem Interesse (adverse events of special interest, AESI) vorgelegt. Demgemäß wurden Analysen zu allen im Studienbericht der APPLY-PNH-Studie dargestellten AESI abgelegt, wobei für jedes AESI sowohl Ereignisse jeglichen Schweregrads als auch schwere sowie schwerwiegende Ereignisse berichtet wurden.

Die dargestellten AESI sind in der nachfolgenden Tabelle 4-4 gelistet, jeweils mit Details zur Operationalisierung als SOC, standardisierte Abfrage des MedDRA (Standardised MedDRA Query, SMQ) bzw. benutzerdefinierte Abfrage des MedDRA (Customized MedDRA Query, CMQ).

Tabelle 4-4: Übersicht über die in der Studie APPLY-PNH erhobenen AESI

AESI	Operationalisierung
Schwere oder schwerwiegende Infektionen	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) ^a
Infektionen mit bekapselten Bakterien	Infektionen mit bekapselten Bakterien (CMQ)
PNH-Hämolyse und Thrombose	Schwerwiegende Hämolyse / Thrombose (CMQ) ^b
Testikuläre Effekte	Tubuläre Degeneration im Hoden (CMQ)
Veränderung im Zusammenhang mit der Schilddrüse	Hypothyreose (SMQ, broad)
Erniedrigte Thrombozytenzahl	Erniedrigte Thrombozytenzahl (CMQ)
<p>^a In die Auswertung gingen schwere UE sowie SUE der genannten Systemorganklasse ein.</p> <p>^b In die Auswertung gingen UE jeglichen Schweregrads des genannten CMQ-Begriffs ein.</p> <p>Abkürzungen: AESI, adverse event of special interest; CMQ, Customized MedDRA Query; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; SMQ, Standardised MedDRA Query; SOC, System Organ Class; SUE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE, unerwünschtes Ereignis</p>	

Auswahl spezifischer unerwünschter Ereignisse für die Aussagen zum Zusatznutzen

Die Auswahl spezifischer UE aus den vorgelegten Analysen für die Aussagen zum Zusatznutzen soll gemäß der Methodik von IQWiG und G-BA auf Basis der Häufigkeiten und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz – ggf. auch unter Einschluss von Ereignissen mit besonderer Bedeutung für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe – erfolgen [5, 89, 90]. Da sich in der APPLY-PNH-Studie aus den dargestellten Analysen keine relevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen ergaben (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.12.4), wurde in der vorliegenden Datensituation auf die Auswahl spezifischer UE für die Ableitung des Zusatznutzens verzichtet.

4.2.5.2.3 Anmerkung zu Analysearten

Umgang mit fehlenden Werten

Für die Endpunkte „Transfusionsvermeidung“, „Hb-Erhöhung um ≥ 2 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung“, „Hb-Erhöhung auf ≥ 12 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung“, „Retikulozytenzahl“ sowie für patientenberichtete Zielgrößen war für die primäre Analyse in den Studienunterlagen eine Auswertung mit Ersetzung fehlender Werte vorgesehen [40, 43, 86]. Da der Anteil der fehlenden Werte für alle Endpunkte nur gering war (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1), wurde für die Nutzenbewertung jeweils die Auswertung basierend auf den beobachteten Daten (d.h. ohne Verwendung von Imputationsmethoden zur Ersetzung fehlender Werte) herangezogen.

Umgang mit interkurrenten Ereignissen

Im Studienprotokoll der APPLY-PNH-Studie werden die folgenden interkurrenten Ereignisse berücksichtigt [6]: EK-Transfusion, Behandlungsabbruch, Durchbruchhämolyse bzw. MAVE. Für Endpunkte zur Transfusionsvermeidung stellt eine EK-Transfusion kein interkurrentes Ereignis dar, da das Ereignis bereits bei der Endpunkt-Definition berücksichtigt wird (Patienten mit EK-Transfusion wurden gemäß der Definition des jeweiligen Endpunktes als Non-Responder gewertet, siehe Abschnitt 4.2.5.2.2). Ebenso sind Durchbruchhämolyse und MAVE die interessierenden Ereignisse für die so benannten Endpunkte und bei der Auswertung dieser Endpunkte deshalb ebenfalls nicht als interkurrente Ereignisse zu sehen.

In allen anderen Fällen wurden interkurrente Ereignisse bei den im vorliegenden Dossier dargestellten Analysen gemäß einer „Treatment Policy“-Strategie behandelt, d.h. es gingen alle tatsächlich beobachteten Werte in die dargestellten Analysen ein, unabhängig davon, ob zuvor ein interkurrentes Ereignis aufgetreten war. Eine Ersetzung der beobachteten Werte in den 30 Tagen nach Transfusion durch imputierte Werte gemäß einer „Hypothetical“-Strategie, wie sie als supportive Analyse in den Studienunterlagen u. a. zum FACIT-Fatigue vorgesehen war, wurde dagegen für die Nutzenbewertung nicht als relevant angesehen, da Transfusionen als Teil der Therapiestrategie im Versorgungsalltag zu sehen und damit für eine adäquate Abbildung von Intervention und Vergleichsintervention relevant sind [12]. Dies entspricht der Vorgehensweise von IQWiG und G-BA in früheren Nutzenbewertungsverfahren [91-93].

Berechnung marginaler Responderanteile

Für die Endpunkte „Transfusionsvermeidung“, „Hb-Erhöhung um ≥ 2 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung“ und „Hb-Erhöhung auf ≥ 12 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung“ sowie für patientenberichtete Zielgrößen wurden bei der Auswertung der Ergebnisse jeweils marginale Responderanteile berechnet.

Im Gegensatz zu den deskriptiven Responderanteilen, die sich durch direkte Berechnung des Anteils der Responder basierend auf den beobachteten Daten ergeben, werden marginale Responderanteile aus dem jeweils verwendeten statistischen Modell abgeleitet, das eine Adjustierung für wichtige a priori festgelegte Baseline-Variablen enthält. Für jeden Patienten wird dabei die Wahrscheinlichkeit, ein Responder zu sein, aus seinen individuellen Werten für die im Modell einbezogenen Kovariaten vorhergesagt (deshalb prädiktive bzw. marginale Responsewahrscheinlichkeit genannt). Aus diesen patientenindividuellen marginalen Responsewahrscheinlichkeiten wird schließlich der marginale Responderanteil berechnet, der der durchschnittlichen Wahrscheinlichkeit je Studienarm, ein Responder zu sein, entspricht. Die marginalen Responderanteile beinhalten somit eine Adjustierung für verschiedene Einflussfaktoren und bieten eine generalisierte Schätzung über die gesamte Studienpopulation hinweg, während die einfachen Responderanteile eine direktere, aber möglicherweise weniger präzise Messung darstellen, die keine Kovariaten oder andere statistische Anpassungen berücksichtigt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.1).

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Da keine Meta-Analysen durchgeführt wurden, entfällt auch die Durchführung von Sensitivitätsanalysen zur Untersuchung der Stabilität der Ergebnisse bezüglich methodischer Faktoren im Rahmen meta-analytischer Untersuchungen.

Sensitivitätsanalysen auf Ebene der für die Nutzenbewertung als relevant identifizierten Einzelstudie APPLY-PNH sind im Studienbericht der APPLY-PNH-Studie dargestellt (siehe auch Anhang 4-E, Item 12b).

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodi-

fikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

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

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

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

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

Übersicht über die durchgeführten Subgruppenanalysen

Nach den Vorgaben der Verfo des G-BA [3] sind für Orphan Drugs wie Iptacopan, die den Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, lediglich die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 der Dossiervorlage auszufüllen. Eine umfangreiche Darstellung von Subgruppenanalysen ist somit nicht notwendig.

Im Rahmen des vorliegenden Dossiers wurden deshalb ausschließlich die in der APPLY-PNH-Studie a priori für die beiden koprimären Endpunkte „Hb-Erhöhung um ≥ 2 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung“ und „Hb-Erhöhung auf ≥ 12 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung“ geplanten Subgruppenanalysen zu den folgenden Merkmalen dargestellt [86]:

- (1) Alter (< 45 Jahre vs. \geq 45 Jahre)
- (2) Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- (3) Transfusion in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung (ja vs. nein)
- (4) Zahl der Transfusionen in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung (< 2 vs. \geq 2)
- (5) Vorheriger Anti-C5-Antikörper in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung (Eculizumab vs. Ravulizumab)
- (6) Dauer der Vorbehandlung mit einem Anti-C5-Antikörper (< 12 Monate vs. \geq 12 Monate)
- (7) Hb-Wert zu Baseline (< 9 g/dl vs. \geq 9 g/dl)
- (8) Vorgeschichte von MAVE vor dem Screening (ja vs. nein)
- (9) Zeit seit der Diagnose (< 5 Jahre vs. \geq 5 Jahre).

Die ebenfalls im SAP der APPLY-PNH-Studie für die beiden koprimären Endpunkte prädefinierten Subgruppenanalysen nach dem Merkmal „LDH-Wert zu Baseline (\leq 1,5 x ULN vs. $>$ 1,5 x ULN)“ wurden nicht durchgeführt, da eine der resultierenden Subgruppen lediglich 7 Patienten umfasste [7].

Die Trennpunkte der Subgruppen waren jeweils a priori im SAP definiert und orientieren sich an den üblichen Einteilungen im Anwendungsgebiet.

Methodik bei der Durchführung von Subgruppenanalysen

Im Rahmen der durchgeführten Subgruppenanalysen wurden mögliche Effektmodifikationen anhand von Interaktionstermen untersucht. Dabei wurde das den Analysen zugrundeliegende logistische Regressionsmodell im Rahmen der Subgruppenanalyse um die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm $\text{Behandlung} * \text{Subgruppenvariable}$ erweitert.

Die Interaktions-p-Werte für die durchgeführten Subgruppenanalysen sind in einer p-Werte-Matrix in Abschnitt 4.3.1.3.2 tabellarisch dargestellt. Für keine der durchgeführten Subgruppenanalysen ergab sich ein Interaktions-p-Wert von $< 0,05$. Die Ergebnisse in den einzelnen Subgruppen wurden deshalb nicht im Detail betrachtet, sondern – gemäß den Vorgaben der Dossievorlage – ausschließlich ergänzend in Anhang 4-G des vorliegenden Dossiermoduls dargestellt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine

valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glennon AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

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

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

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.1).

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
APPLY-PNH (CLNP023C12302)	ja	ja	abgeschlossen	01/2021 – 03/2023 1. Datenschnitt: 26.09.2022 2. Datenschnitt: 06.03.2023	1. Iptacopan 2. Anti-C5-Antikörper (Eculizumab oder Ravulizumab)
Abkürzungen: PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand: 24. April 2024.

Da es sich bei Iptacopan um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) handelt, erfolgte die Bewertung für die vorliegend betrachtete Population der erwachsenen Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen und bereits mit einem Komplementinhibitor behandelt wurden, gemäß den Vorgaben des G-BA [3] basierend auf der Zulassungsstudie APPLY-PNH. In dieser randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Iptacopan gegenüber der Anti-C5-Antikörper-Therapie (Eculizumab oder Ravulizumab) bei erwachsenen Patienten mit PNH untersucht, die trotz stabiler Behandlung mit Eculizumab oder Ravulizumab über mindestens 6 Monate noch unter residueller Anämie litten.

Weitere randomisierte kontrollierte Studien der Novartis Pharma GmbH zu Iptacopan in der betrachteten Population der vorbehandelten PNH-Patienten liegen nicht vor.

Die im Zulassungsdossier eingereichten supportiven Studien mit Iptacopan bei PNH-Patienten [94] sind für die Nutzenbewertung von Iptacopan in der vorliegend betrachteten

Patientenpopulation nicht relevant, da Iptacopan in diesen entweder nicht als Monotherapie bzw. nicht in zulassungskonformer Dosierung verabreicht wurde (Studien CLNP023X2201, CLFG316X2201 und CLNP023X2204) [95-97] oder lediglich Patienten ohne Vorbehandlung eingeschlossen wurden (Studie CLNP023C12301 [APPOINT]) [98] und zudem keine dieser Studien – im Gegensatz zur pivotalen Zulassungsstudie APPLY-PNH – einen randomisierten Vergleichsarm aufweist. Auch das ebenfalls supportiv zur Zulassung herangezogene Roll-over-Extensionsprogramm CLNP023C12001B [99], in das Patienten nach Abschluss einer vorangegangenen Iptacopan-Studie (u.a. APPLY-PNH) eingeschlossen wurden, wurde aufgrund des fehlenden Vergleichsarms nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

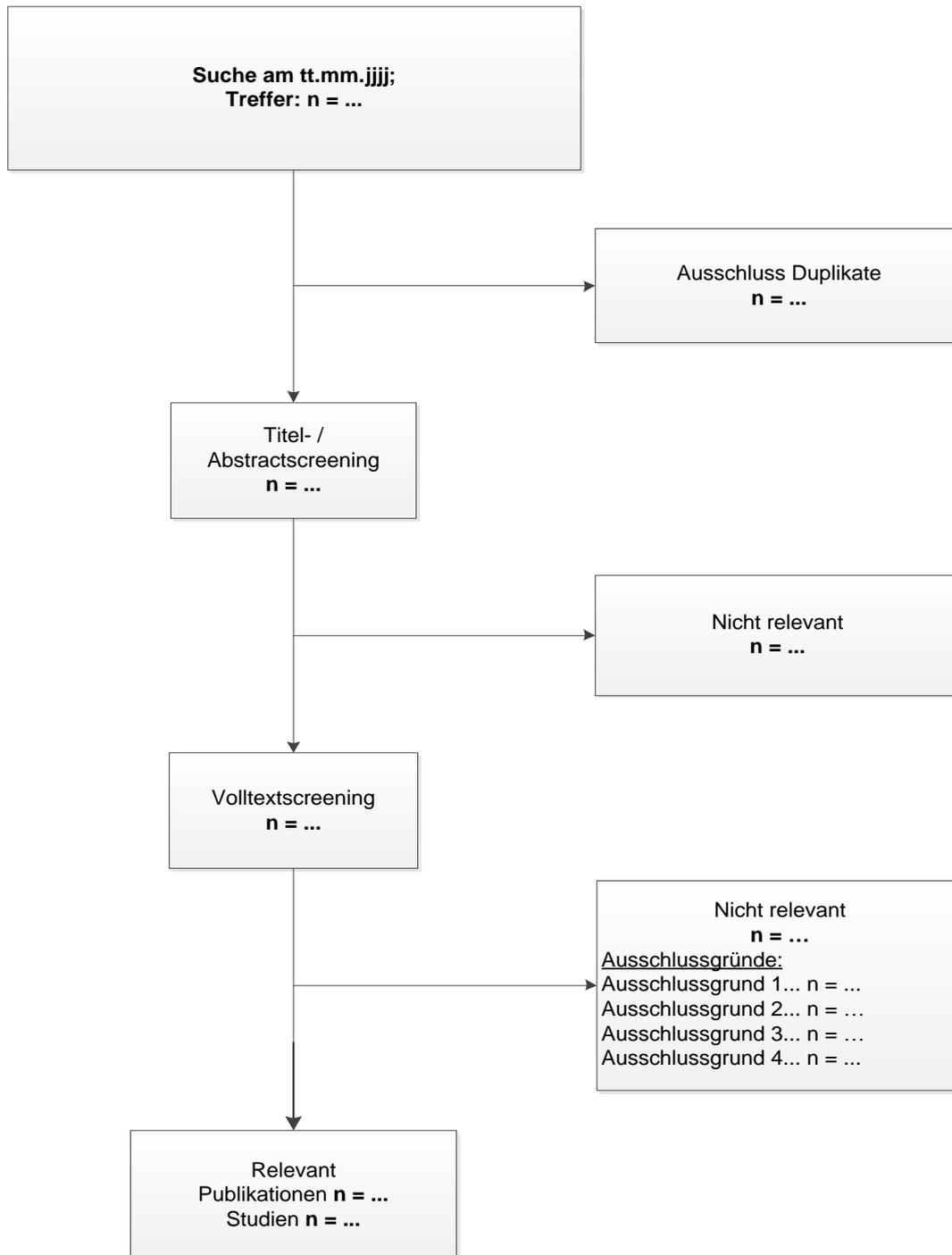


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.1).

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend.				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

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

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.1).

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.1).

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
APPLY -PNH	ja	ja	nein	ja [7, 43, 100, 101]	ja [102-105]	ja [106]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>Abkürzungen: PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
APPLY-PNH	Randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie offen parallel	Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren mit PNH und residueller Anämie (d.h. Hb < 10 g/dl) trotz stabiler Behandlung mit einem Anti-C5-Antikörper (Eculizumab oder Ravulizumab) über mindestens 6 Monate	Iptacopan (N = 62) Anti-C5-Antikörper (N = 35) davon: Eculizumab (n = 23) Ravulizumab (n = 12)	<u>Screening</u> Bis zu 8 Wochen <u>Randomisierte Studienphase</u> 24 Wochen <u>Extensionsphase</u> 24 Wochen ^a <u>Datenschnitte</u> 1. Datenschnitt ^b : 26.09.2022 2. Datenschnitt ^c : 06.03.2023	39 Zentren in 12 Ländern (Brasilien, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Niederlande, Spanien, Südkorea, Taiwan, Tschechien, UK, USA) Einschluss des ersten Patienten: 25.01.2021 Beendigung der Studie durch den letzten Patienten: 06.03.2023	<u>Koprimäre Endpunkte:</u> Hb-Erhöhung um ≥ 2 g/dl ^d bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung ^e Hb-Erhöhung auf ≥ 12 g/dl ^f bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung ^e <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> Transfusionsvermeidung ^e FACIT-Fatigue Durchbruchhämolyse MAVE Retikulozytenzahl Verträglichkeit <u>Weitere patientenrelevante Endpunkte:</u> EORTC QLQ-C30 EQ-5D Fatigue mittels PGIS
<p>^a Nach Abschluss der randomisierten Studienphase bestand für Patienten beider Studienarme die Möglichkeit zur Behandlung mit Iptacopan in der Extensionsphase der Studie.</p> <p>^b Durchführung gemäß Studienprotokoll, nachdem alle Patienten die Tag 168-Visite am Ende der randomisierten Studienphase absolviert bzw. die Teilnahme an der Studie vorzeitig beendet hatten.</p>						

^c Durchführung gemäß Studienprotokoll, nachdem alle Patienten die Tag 336-Visite am Ende der Extensionsphase absolviert bzw. die Teilnahme an der Studie vorzeitig beendet hatten.

^d Erhöhung des Hb-Werts um ≥ 2 g/dl bei mindestens 3 von 4 Erhebungen zwischen Tag 126 und Tag 168

^e Transfusionsvermeidung zwischen Tag 14 und Tag 168

^f Erhöhung des Hb-Werts auf ≥ 12 g/dl bei mindestens 3 von 4 Erhebungen zwischen Tag 126 und Tag 168

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D, European Quality of Life-5 Dimensions; FACIT, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; Hb, Hämoglobin; MAVE, Major Adverse Vascular Event; PGIS, Patient Global Impression of Severity; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; UK, United Kingdom

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

Studie	Intervention	Vergleich
APPLY-PNH	<p><i>Randomisierte Studienphase</i></p> <p>Iptacopan (200 mg oral 2x täglich)</p> <p>Der Zeitpunkt der ersten Iptacopan-Dosis war dabei so gewählt, dass ein nahtloser Übergang zur vorherigen Anti-C5-Antikörper-Behandlung gewährleistet war:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten, die zuvor Eculizumab bekommen hatten, sollten die erste Dosis Iptacopan 7 bis 8 Tage nach der letzten Eculizumab-Infusion erhalten. - Patienten, die zuvor Ravulizumab bekommen hatten, sollten die erste Dosis Iptacopan 41 bis 43 Tage nach der letzten Ravulizumab-Infusion erhalten. <p><i>Extensionsphase</i></p> <p>Iptacopan (200 mg oral 2x täglich)</p> <p>Unveränderte Fortsetzung der Therapie der randomisierten Studienphase</p> <p>Dosisanpassungen waren weder für die randomisierte Studienphase noch für die Extensionsphase vorgesehen.</p>	<p><i>Randomisierte Studienphase</i></p> <p>Anti-C5-Antikörper (Eculizumab oder Ravulizumab i.v.)</p> <p>Fortsetzung der Behandlung mit dem bereits vor Randomisierung erhaltenen Anti-C5-Antikörper gemäß dem vor Randomisierung erhaltenen Dosisschema</p> <p>Die erste Verabreichung von Eculizumab bzw. Ravulizumab nach Studienbeginn sollte dabei mit Tag 1 der randomisierten Studienphase zusammenfallen. Die letzte Verabreichung von Eculizumab bzw. Ravulizumab erfolgte bei der Tag 168-Visite am Ende der randomisierten Studienphase.</p> <p><i>Extensionsphase</i></p> <p>Iptacopan (200 mg oral 2x täglich)</p> <p>Beginn der Behandlung an Tag 169 der Studie, d.h. einen Tag nach der letzten Behandlung mit Eculizumab bzw. Ravulizumab</p> <p>Dosisanpassungen waren weder für die randomisierte Studienphase noch für die Extensionsphase vorgesehen.</p>
<p>Begleitbehandlung</p> <p><u>Erlaubte, aber mit Vorsicht einzusetzende Begleitbehandlung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe (ESAs) und HIF-Prolylhydroxylase-Inhibitoren (HIF-PHIs) nur bei stabiler Dosierung über mindestens 8 Wochen vor dem Screening (während der Behandlung sollte die Dosis von ESAs und/oder HIF-PHIs in Abhängigkeit vom Hb-Wert des Patienten angepasst bzw. die Behandlung ggf. beendet werden) - Sensitive OATP1B1-Substrate sowie OATP1B1-Substrate mit geringer therapeutischer Breite - Direkte orale Antikoagulanzen (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban) - Immunsuppressiva (z. B. Cyclosporin, Sirolimus oder Tacrolimus), die Substrate von P-Glykoprotein sind, sollten, wenn keine Behandlungsalternative bestand, zeitlich versetzt verabreicht werden. <p><u>Nicht erlaubte Begleitbehandlung:</u></p> <p>Folgende Arzneimittel durften während der Behandlung mit Iptacopan nicht eingesetzt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lebendimpfstoffe - Arzneimittel mit Einfluss auf mehrere Eliminationswege von Iptacopan (z.B. Gemfibrozil) - Starke CYP2C8-Inhibitoren (z. B. Clopidogrel) - Sensitive P-Glykoprotein-Substrate sowie P-Glykoprotein-Substrate mit geringer therapeutischer Breite wie z. B. Digoxin, Quinidin, Paclitaxel, Fentanyl und Phenytoin (wenn keine Behandlungsalternative bestand, sollte eine zeitlich versetzte Verabreichung erfolgen; Ausnahme: Dabigatran sollte generell nicht mit Iptacopan kombiniert werden) 		
<p>Abkürzungen: ESA, Erythropoiesis-stimulating agent; Hb, Hämoglobin; HIF, Hypoxie-induzierter Faktor; HIF-PHI, HIF-Prolylhydroxylase-Inhibitor; i.v., intravenös</p>		

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Charakteristikum	Iptacopan N = 62	Anti-C5-Antikörper N = 35
APPLY-PNH		
Demographie		
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	51,7 (16,94)	49,8 (16,69)
Median	53,0	45,0
Spannweite	22 – 84	20 – 82
Alter nach Kategorie, n (%)		
< 45 Jahre	25 (40,3)	16 (45,7)
≥ 45 Jahre	37 (59,7)	19 (54,3)
Alter nach Kategorie, n (%)		
< 65 Jahre	44 (71,0)	27 (77,1)
≥ 65 Jahre	18 (29,0)	8 (22,9)
Geschlecht, n (%)		
männlich	19 (30,6)	11 (31,4)
weiblich	43 (69,4)	24 (68,6)
Abstammung, n (%)		
weiß	48 (77,4)	26 (74,3)
schwarz oder afroamerikanisch	2 (3,2)	2 (5,7)
asiatisch	12 (19,4)	7 (20,0)
Region, n (%)		
Westeuropa ^a	45 (72,6)	27 (77,1)
USA	6 (9,7)	2 (5,7)
andere	11 (17,7)	6 (17,1)
Krankheitsverlauf		
Dauer der Erkrankung (Jahre)		
Mittelwert (SD)	11,88 (9,813)	13,54 (10,947)
Median	9,03	11,57
Spannweite	0,7 – 40,2	1,5 – 42,0
Zeit seit der Diagnose, n (%)		
< 5 Jahre	18 (29,0)	11 (31,4)
≥ 5 Jahre	44 (71,0)	24 (68,6)
Transfusion in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung, n (%)		
ja	35 (56,5)	21 (60,0)
nein	27 (43,5)	14 (40,0)
Zahl der Transfusionen in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung, n (%)		
< 2	38 (61,3)	21 (60,0)
≥ 2	24 (38,7)	14 (40,0)

Studie Charakteristikum	Iptacopan N = 62	Anti-C5-Antikörper N = 35
Zahl der Transfusionen in den 6 Monaten vor Randomisierung bei Patienten mit Transfusion		
N ^b	35	21
Mittelwert (SD)	3,1 (2,58)	4,0 (4,34)
Median	2,0	2,0
Spannweite	1 – 13	1 – 19
Hämoglobin zu Baseline (g/dl)		
Mittelwert (SD)	8,927 (0,7038)	8,850 (0,8949)
Median	8,950	8,950
Spannweite	6,80 – 9,95	6,20 – 9,90
Hämoglobin zu Baseline, n (%)		
< 9 g/dl	32 (51,6)	18 (51,4)
≥ 9 g/dl	30 (48,4)	17 (48,6)
LDH-Spiegel zu Baseline (U/l)		
Mittelwert (SD)	269,1 (70,14)	272,7 (84,80)
Median	267,5	261,0
Spannweite	150 – 539	133 – 562
LDH-Spiegel zu Baseline, n (%)		
≤ 1,5 x ULN	58 (93,5)	32 (91,4)
> 1,5 x ULN	4 (6,5)	3 (8,6)
Retikulozytenzahl im Blut (10⁹ Zellen/l)		
Mittelwert (SD)	193,22 (83,637)	190,59 (80,922)
Median	176,60	159,60
Spannweite	51,0 – 562,8	90,0 – 411,6
Thrombozytenzahl im Blut (10⁹ Zellen/l)		
Mittelwert (SD)	160,2 (63,83)	147,3 (77,01)
Median	148,0	138,0
Spannweite	33 – 348	39 – 355
Gesamte PNH-Erythrozyten-Klonggröße zu Baseline (%)		
Mittelwert (SD)	64,645 (27,4543)	57,391 (29,7258)
Median	66,040	52,840
Spannweite	10,63 – 99,88	9,82 – 99,40
Gesamte PNH-Granulozyten-Klonggröße zu Baseline (%)		
N ^b	60	35
Mittelwert (SD)	94,3677 (8,8123)	93,1057 (7,8645)
Median	98,0795	96,1520
Spannweite	56,534 – 100,437	65,807 – 100,014
Gesamte PNH-Monozyten-Klonggröße zu Baseline (%)		
N ^b	61	35
Mittelwert (SD)	94,8125 (8,0596)	94,6870 (6,0345)
Median	97,9270	97,0310
Spannweite	62,284 – 100,000	73,585 – 99,906

Studie Charakteristikum	Iptacopan N = 62	Anti-C5-Antikörper N = 35
Vorgeschichte von mindestens einem schweren unerwünschten vaskulären Ereignis (MAVE), n (%)		
ja	12 (19,4)	10 (28,6)
nein	50 (80,6)	25 (71,4)
Vorherige Behandlung mit Anti-C5-Antikörpern		
Anti-C5-Antikörper in den 6 Monaten vor Randomisierung		
Eculizumab	40 (64,5)	23 (65,7)
Ravulizumab	22 (35,5)	12 (34,3)
Dauer der Anti-C5-Antikörper-Behandlung (in Jahren)		
Mittelwert (SD)	3,80 (3,567)	4,23 (3,868)
Median	2,56	2,74
Spannweite	0,5 – 16,6	0,4 – 16,3
Dauer der Anti-C5-Antikörper-Behandlung nach Kategorie, n (%)		
< 12 Monate	11 (17,7)	6 (17,1)
≥ 12 Monate	51 (82,3)	29 (82,9)
Eculizumab-Dosierung (in mg)		
N ^b	40	23
Mittelwert (SD)	937,5 (100,48)	1004,3 (171,83)
Median	900,0	900,0
Spannweite	900 – 1200	900 – 1500
Ravulizumab-Dosierung (in mg)		
N ^b	22	12
Mittelwert (SD)	3177,3 (177,10)	3200,0 (195,40)
Median	3300,0	3300,0
Spannweite	3000 – 3600	3000 – 3600
<p>^a Deutschland, Frankreich, Italien, Niederlande, Spanien, Tschechien, UK</p> <p>^b Anzahl der Patienten mit vorliegenden Werten (Angabe nur für Merkmale, bei denen die Anzahl der Patienten mit vorliegenden Werten von der Gesamtzahl der Patienten in der jeweiligen Gruppe abweicht)</p> <p>Abkürzungen: CSR, clinical study report; LDH, Laktatdehydrogenase; MAVE, Major Adverse Vascular Event; n, Zahl der Patienten in der jeweiligen Kategorie; N, Zahl der randomisierten Patienten; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; SD, Standardabweichung; UK, United Kingdom; ULN, upper limit of normal</p> <p>Quelle: APPLY-PNH CSR 2023 Tabelle 14.1-1.4, Tabelle 14.1-3.6; APPLY-PNH Supplementary Report 2023 Tabelle 14.1-3.1_update, Tabelle 14.1-3.2_update</p>		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant

waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studiendesign

Die Phase-III-Studie APPLY-PNH ist eine randomisierte, offene, multizentrische Parallelgruppenstudie [6, 7, 86, 106]. In der Studie wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Iptacopan im Vergleich zur Behandlung mit einem Anti-C5-Antikörper (Eculizumab oder Ravulizumab) bei erwachsenen Patienten mit PNH untersucht, die trotz stabiler Behandlung mit einem Anti-C5-Antikörper über mindestens 6 Monate noch unter residueller Anämie (d.h. Hb-Wert < 10 g/dl) litten (Tabelle 4-10). Die Studie umfasste eine Screeningphase von bis zu 8 Wochen, eine 24-wöchige randomisierte Studienphase sowie eine 24-wöchige unkontrollierte Extensionsphase zur möglichen (Weiter-)Behandlung der Patienten beider Studienarme mit Iptacopan (Abbildung 4-2).

Die Patienten durchliefen zunächst die Screeningphase unter stabiler Behandlung mit Eculizumab (i.v. alle 2 Wochen) bzw. Ravulizumab (i.v. alle 8 Wochen). Im Anschluss daran wurden insgesamt 97 Patienten im Verhältnis 8:5 randomisiert und so der Behandlung mit Iptacopan bzw. einem Anti-C5-Antikörper (Eculizumab oder Ravulizumab) zugewiesen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem vorherigen Anti-C5-Antikörper (Eculizumab vs. Ravulizumab) sowie der Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung (Transfusion erhalten vs. keine Transfusion erhalten). Nach Abschluss der randomisierten Studienphase bestand für Patienten beider Studienarme die Möglichkeit zur Behandlung mit Iptacopan in der Extensionsphase der Studie.

Nach Beendigung der Studie konnten die Patienten zur Weiterbehandlung mit Iptacopan an einem Roll-over-Extensionsprogramm teilnehmen [99], das außerdem der langfristigen Nachbeobachtung von Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit der Therapie dient.

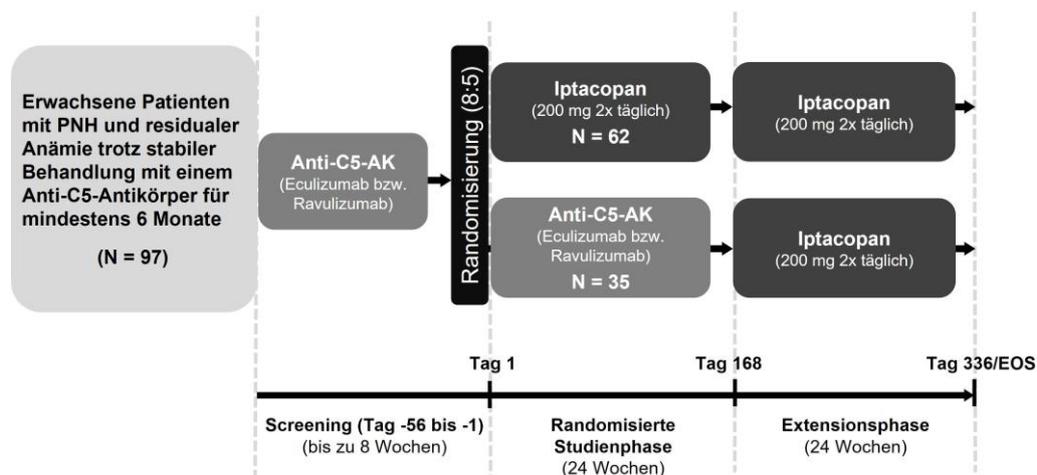


Abbildung 4-2: Design der Phase-III-Studie APPLY-PNH

Abkürzungen: AK, Antikörper; EOS, End of Study; N, Zahl der randomisierten Patienten; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie.

Da in der Extensionsphase kein Vergleich gegenüber der Anti-C5-Antikörper-Behandlung mehr gegeben ist, sind für die vorliegende Nutzenbewertung insbesondere die Ergebnisse der randomisierten Studienphase relevant. Die Ergebnisse der Extensionsphase werden lediglich, wenn relevant, ergänzend dargestellt. Auf eine detaillierte Beschreibung der Extensionsphase der Studie wird daher im Folgenden verzichtet.

Charakterisierung der Studieninterventionen

In der randomisierten Studienphase erhielten die Patienten im Interventionsarm Iptacopan zur oralen Einnahme in einer Dosierung von 200 mg zweimal täglich. Um das Risiko einer Durchbruchhämolyse gering zu halten und zugleich mögliche Carry-over-Effekte zu minimieren, wurde die erste Iptacopan-Dosis mit einer zeitlichen Überlappung von 1 Woche zur Eculizumab-Behandlung bzw. 2 Wochen zur Ravulizumab-Behandlung verabreicht (Details siehe Tabelle 4-11). Patienten im Vergleichsarm erhielten den Anti-C5-Antikörper (Eculizumab oder Ravulizumab), mit dem sie bereits vor Randomisierung behandelt worden waren, entsprechend dem vor Randomisierung erhaltenen Dosisschema. Die erste Verabreichung von Eculizumab bzw. Ravulizumab nach Studienbeginn sollte dabei mit Tag 1 der randomisierten Studienphase zusammenfallen. Die letzte Verabreichung von Eculizumab bzw. Ravulizumab erfolgte bei der Tag 168-Visite am Ende der randomisierten Studienphase.

Nach Absolvierung der Tag 168-Visite, dem Ende der randomisierten Studienphase, bestand für alle Patienten die Möglichkeit zur (Weiter-)Behandlung mit Iptacopan in einer Dosierung von 200 mg zweimal täglich in der Extensionsphase. Die Behandlung in der Extensionsphase begann dabei jeweils an Tag 169, d.h. einen Tag nach der letzten Behandlung mit Iptacopan bzw. Eculizumab/Ravulizumab in der randomisierten Studienphase.

Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsformen und -schemata der eingesetzten Wirkstoffe und der objektiven Erhebung der Mehrzahl der betrachteten Endpunkte waren Patienten und behandelndes Personal gegenüber der zugeteilten Studienintervention nicht verblindet [106, 107].

Endpunkte und Endpunkterhebung

Koprimäre Endpunkte waren der Anteil der Patienten mit Hb-Erhöhung um ≥ 2 g/dl (zwischen Tag 126 und Tag 168) sowie der Anteil der Patienten mit Hb-Erhöhung auf ≥ 12 g/dl (zwischen Tag 126 und Tag 168), jeweils bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung zwischen Tag 14 und Tag 168. Sekundäre Endpunkte umfassten den Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung zwischen Tag 14 und Tag 168 sowie die Veränderung gegenüber Baseline von Hb-Wert, FACIT-Fatigue-Score, Retikulozytenzahl sowie LDH-Wert, jeweils basierend auf dem Mittelwert der Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168. Weitere sekundäre Endpunkte waren die Durchbruchhämolyse-Rate und die Rate schwerer unerwünschter vaskulärer Ereignisse (MAVE), jeweils im Zeitraum von Tag 1 bis Tag 168, sowie Sicherheit und Verträglichkeit. Als explorativer Endpunkt wurden außerdem patientenberichtete Zielgrößen mit Hilfe der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30, EQ-5D sowie PGIS erhoben.

Erhebungen während der randomisierten Studienphase wurden zu den folgenden Zeitpunkten vorgenommen: Hämatologische Untersuchungen erfolgten beim Screening sowie an den

Visiten zu Tag 1, Tag 7, Tag 14, Tag 28, Tag 42, Tag 56, Tag 84, Tag 112, Tag 126, Tag 140, Tag 154 und Tag 168. Patientenberichtete Zielgrößen wurden beim Screening sowie an den Visiten zu Tag 1, Tag 7 (nur FACIT-Fatigue und PGIS), Tag 14, Tag 42, Tag 84, Tag 126, Tag 140, Tag 154 und Tag 168 erhoben. Hinsichtlich der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten sowie des Auftretens einer Durchbruchhämolyse, von MAVE sowie UE wurden die Patienten kontinuierlich überwacht. Bei Patienten, die die Therapie mit Iptacopan vorzeitig beendeten, wurden UE bis 7 Tage nach der letzten Dosis bzw. bis zur EOS (End of Study)-Visite erhoben (je nachdem, was früher eintrat). Auch bei vorzeitigem Abbruch der Behandlung sollten weiterhin alle bis zum Ende der jeweiligen Studienphase vorgesehenen Visiten absolviert werden. Eine Übersicht über die Erhebungszeitpunkte der für die Bewertung relevanten Endpunkte während der randomisierten Studienphase sowie der Extensionsphase findet sich in Tabelle 4-79 in Anhang 4-E.

Datenschnitte

Der 1. Datenschnitt wurde am 26. September 2022 protokollgemäß durchgeführt, nachdem alle Patienten die Tag 168-Visite am Ende der randomisierten Studienphase nach 24 Wochen absolviert hatten. Die Ergebnisse sind im Studienbericht (clinical study report, CSR) für die primäre Endpunktanalyse dargestellt [7]. Der finale 2. Datenschnitt fand am 6. März 2023 statt, nachdem alle Patienten die Tag 336-Visite am Ende der Extensionsphase nach 48 Wochen absolviert bzw. die Teilnahme an der Studie vorzeitig beendet hatten. Die Ergebnisse sind im CSR für die finale Datenanalyse dokumentiert [100].

Nach dem finalen Datenschnitt vom 6. März 2023 wurde festgestellt, dass eine EK-Transfusion innerhalb der randomisierten Studienphase bei einem bislang als transfusionsfrei gewerteten Patienten nicht in der Datenbank erfasst worden war. Aufgrund dessen wurde die Datenbank wieder geöffnet und der Datensatz entsprechend korrigiert. Die korrigierten Ergebnisse der CSR-Analysen sind in einem Supplementary Report dargestellt [101]. Da von den Studienzentren während der Extensionsphase zusätzliche Updates auch von Daten der randomisierten Studienphase vorgenommen werden konnten, ergaben sich neben den Änderungen in Bezug auf den Endpunkt „Transfusionsvermeidung“ auch in Bezug auf andere Endpunkte zusätzlich kleine numerische Änderungen, die aufgrund der nur geringen Abweichungen jedoch keinen Einfluss auf die Interpretation der Ergebnisse haben [101].

Alle im vorliegenden Nutzendossier dargestellten Ergebnisse beruhen auf dem finalen Datensatz mit Datenbankschluss vom 6. März 2023 in der nachträglich korrigierten Fassung.

Studienpopulation

Die Baseline-Charakteristika der Patienten in den beiden Studienarmen waren gut ausgeglichen (Tabelle 4-12). Das mediane Alter der Patienten war mit 53 Jahren im Iptacopan-Arm geringfügig höher als im Anti-C5-Antikörper-Arm (45 Jahre). Mit 69,4 % im Iptacopan-Arm bzw. 68,6 % im Vergleichsarm war der Anteil der weiblichen Patienten in beiden Studienarmen etwas höher als der der männlichen Patienten. Der überwiegende Teil der Patienten (77,4 % bzw. 74,3 %) war weißer Abstammung.

Die mediane Dauer der Erkrankung war im Iptacopan-Arm etwas kürzer als im Vergleichsarm (9,0 Jahre vs. 11,6 Jahre). Rund 58 % der Patienten hatten in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung eine Transfusion erhalten, wobei 38,7 % bzw. 40,0 % der Patienten im Iptacopan- bzw. Vergleichsarm in diesem Zeitraum zweimal oder häufiger transfundiert worden waren. Entsprechend dem Hb-Einschlusskriterium von < 10 g/dl betrug der mediane Hb-Wert in beiden Studienarmen jeweils 8,95 g/dl. Die Mehrzahl der Patienten wies eine Retikulozytose auf, die Ausdruck der unter der Anti-C5-Antikörper-Behandlung weiterhin vorhandenen extravasalen Hämolyse ist [12, 108]. So lag die mediane Retikulozytenzahl mit $176,6 \times 10^9/l$ im Iptacopan-Arm bzw. $159,6 \times 10^9/l$ im Vergleichsarm in beiden Studienarmen deutlich über der ULN ($123 \times 10^9/l$). Dagegen wies mit 6,5 % im Iptacopan- bzw. 8,6 % im Vergleichsarm nur ein geringer Teil der Patienten eine signifikante residuelle intravasale Hämolyse mit einem LDH-Wert über dem 1,5-fachen der ULN auf. Die mittlere gesamte PNH-Erythrozyten-Klongröße betrug etwa 62 % und die mittlere gesamte PNH-Granulozyten-Klongröße etwa 94 %. Bei 19,4 % der Patienten im Iptacopan-Arm und 28,6 % der Patienten im Kontrollarm war in der Vorgeschichte mindestens ein schweres unerwünschtes vaskuläres Ereignis (MAVE) dokumentiert worden.

Eine Behandlung mit einem Anti-C5-Antikörper hatten die Patienten bereits für durchschnittlich 4 Jahre erhalten. In den 6 Monaten vor Randomisierung bestand die Therapie bei 65 % der Patienten aus Eculizumab und bei 35 % der Patienten aus Ravulizumab.

Insgesamt waren die Patientenpopulationen in den beiden Therapiearmen bezüglich ihrer Baseline-Charakteristika vergleichbar.

Patientenfluss

Es wurden 97 Patienten auf die beiden Studienarme randomisiert: 62 Patienten wurden dem Iptacopan-Arm zugeteilt und 35 Patienten dem Vergleichsarm („Full Analysis Set [FAS]-Analysepopulation“). Alle Patienten erhielten mindestens eine Dosis der ursprünglich zugewiesenen Studienmedikation: 62 Patienten erhielten Iptacopan und 35 Patienten erhielten einen Anti-C5-Antikörper („Safety-Analysepopulation“). Die Anti-C5-Antikörper-Therapie bestand dabei bei 23 Patienten aus Eculizumab und bei 12 Patienten aus Ravulizumab.

Insgesamt schlossen 96 Patienten die Behandlung in der randomisierten Studienphase ab, 61 Patienten (98,4 %) im Iptacopan-Arm und 35 Patienten (100 %) im Vergleichsarm (Tabelle 4-13). Eine Patientin brach die Iptacopan-Therapie aufgrund einer Schwangerschaft ab, führte aber die Visiten bis zum Ende der randomisierten Studienphase fort. Alle 97 Patienten schlossen somit die randomisierte Studienphase wie vorgesehen ab.

Tabelle 4-13: Angaben zur Patientendisposition

Studie Patientendisposition, n (%)	Iptacopan N = 62	Anti-C5-Antikörper N = 35
APPLY-PNH (Randomisierte Studienphase)		
Behandlung		
behandelt	62 (100)	35 (100)
Behandlung abgeschlossen	61 (98,4)	35 (100)
Behandlung abgebrochen	1 (1,6)	0 (0)
aufgrund einer Schwangerschaft	1 (1,6)	0 (0)
Beobachtung		
Studienphase abgeschlossen	62 (100)	35 (100)
Studienphase abgebrochen	0 (0)	0 (0)
Abkürzungen: CSR, clinical study report; n, Zahl der Patienten in der jeweiligen Kategorie; N, Zahl der randomisierten Patienten; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie Quelle: APPLY-PNH CSR 2023 Tabelle 14.1-1.1		

Von den 96 Patienten, die die Behandlung in der randomisierten Studienphase abgeschlossen hatten, traten insgesamt 95 Patienten in die Extensionsphase der Studie über, 61 Patienten aus dem Iptacopan-Arm und 34 Patienten aus dem Anti-C5-Antikörper-Arm (vgl. Item 13b in Anhang 4-E). Von diesen schlossen 60 Patienten im Iptacopan-Arm und 34 Patienten im Vergleichsarm die Behandlung mit Iptacopan in der Extensionsphase wie vorgesehen ab. Eine Patientin im Iptacopan-Arm beendete die Behandlung aufgrund einer Schwangerschaft vorzeitig, führte aber dennoch alle Erhebungen bis zum Ende der Extensionsphase fort.

Der Patientenfluss ist in Anhang 4-E mittels CONSORT-Flow-Chart dargestellt (Abbildung 4-5 und Abbildung 4-6).

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Bis auf eine Patientin im Iptacopan-Arm, die die Behandlung aufgrund einer Schwangerschaft vorzeitig abgebrochen hatte, schlossen alle Patienten die Behandlung mit der Studienmedikation in der randomisierten Studienphase protokollgemäß ab. Dementsprechend war die mediane Behandlungsdauer in der randomisierten Studienphase mit jeweils 169 Tagen in beiden Studienarmen identisch (Tabelle 4-14).

Da alle Patienten die Visiten der randomisierten Studienphase wie vorgesehen bis zur Tag 168-Visite fortführten, war auch die mediane Beobachtungsdauer in der randomisierten Studienphase mit im Median 169 Tagen in beiden Studienarmen identisch (Tabelle 4-14).

Tabelle 4-14: Angaben zur Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Studie	Iptacopan N = 62	Anti-C5-Antikörper N = 35
APPLY-PNH (Randomisierte Studienphase)		
Behandlungsdauer^a (Tage)		
Mittelwert (SD)	168,3 (3,62)	170,4 (4,51)
Median	169,0	169,0
Spannweite	141 – 171	166 – 188
Beobachtungsdauer^b (Tage)		
Mittelwert (SD)	168,9 (2,00)	171,5 (6,31)
Median	169,0	169,0
Spannweite	166 – 183	166 – 195
^a Behandlungsdauer = Maximum aus (Datum der letzten Gabe der Studienmedikation in der randomisierten Studienphase, Minimum aus [Datum bevor der nächsten geplanten Gabe der Studienmedikation nach der letzten Behandlung, Datum bevor der ersten Gabe der Studienmedikation in der Extensionsphase der Studie, Datum des Todes]) – Datum der ersten Gabe der Studienmedikation + 1 ^b Beobachtungsdauer = Minimum aus (Datum des Abschlusses bzw. Abbruchs der randomisierten Studienphase, Datum des Todes, Datum des Datenschnitts) – Datum der ersten Gabe der Studienmedikation + 1 Abkürzungen: CSR, clinical study report; N, Zahl der randomisierten Patienten; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; SD, Standardabweichung Quelle: APPLY-PNH CSR 2023 Tabelle 14.3-1.1a; APPLY-PNH Zusatzanalysen Tabelle 1-1		

Begleitmedikation

Angaben zur Begleitmedikation, die die Patienten während der randomisierten Studienphase erhielten, finden sich in Tabelle 4-15 und Tabelle 4-16. Bis auf einen Patienten im Interventionsarm erhielten alle Patienten während der randomisierten Studienphase mindestens eine medikamentöse Begleittherapie. Der Einsatz der meisten Medikamente war dabei zwischen den Studienarmen weitgehend vergleichbar. Am häufigsten erhielten die Patienten Wirkstoffe der folgenden ATC-Klassen: Antianämika (69,4 % der Patienten im Iptacopan-Arm bzw. 77,1 % der Patienten im Anti-C5-Antikörper-Arm), antithrombotische Mittel (29,0 % bzw. 31,4 %), Antibiotika zur systemischen Anwendung (51,6 % bzw. 40,0 %) sowie Impfstoffe (37,1 % bzw. 22,9 %). Als antianämische Begleitmedikation kamen zur supportiven Behandlung v.a. Eisen-haltige Zubereitungen (8,1 % bzw. 2,9 %), Folsäure und deren Derivate (66,1 % bzw. 74,3 %) sowie Vitamin B₁₂ (17,7 % bzw. 11,4 %) zum Einsatz.

Tabelle 4-15: Angaben zur Begleitmedikation (bei $\geq 10\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm)

Studie ATC-Level 2	Iptacopan N = 62	Anti-C5-Antikörper N = 35
APPLY-PNH (Randomisierte Studienphase)		
Jegliche Begleitmedikation, n (%)^a	61 (98,4)	35 (100)
Antianämika	43 (69,4)	27 (77,1)
Antithrombotische Mittel	18 (29,0)	11 (31,4)
Antibiotika zur systemischen Anwendung	32 (51,6)	14 (40,0)
Impfstoffe	23 (37,1)	8 (22,9)
Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung	4 (6,5)	4 (11,4)
Mittel bei Säure-bedingten Erkrankungen	15 (24,2)	10 (28,6)
Vitamine	16 (25,8)	8 (22,9)
Mineralstoffe	7 (11,3)	2 (5,7)
Analgetika	15 (24,2)	12 (34,3)
Psychoanaleptika	6 (9,7)	4 (11,4)
Psycholeptika	7 (11,3)	3 (8,6)
Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System	8 (12,9)	7 (20,0)
Beta-Adrenozeptorantagonisten	6 (9,7)	4 (11,4)
Calciumkanalblocker	6 (9,7)	4 (11,4)
Alle übrigen therapeutischen Mittel	10 (16,1)	9 (25,7)
Antiphlogistika und Antirheumatika	8 (12,9)	1 (2,9)
Corticosteroide zur systemischen Anwendung	10 (16,1)	2 (5,7)
Schilddrüsentherapie	7 (11,3)	3 (8,6)
Antihistaminika zur systemischen Anwendung	4 (6,5)	5 (14,3)
Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems	7 (11,3)	0 (0)
<p>^a Als Begleitmedikation galten alle Medikamente, die während der Behandlung mit der Studienmedikation in der randomisierten Studienphase angewandt wurden, einschließlich denjenigen, die vor Beginn der Studienbehandlung begonnen und mindestens bis zu Tag 1 der Studienbehandlung fortgesetzt wurden.</p> <p>Abkürzungen: ATC, Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch; n, Zahl der Patienten in der jeweiligen Kategorie; N, Zahl der randomisierten Patienten; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie</p> <p>Quelle: APPLY-PNH Zusatzanalysen Tabelle 1-3</p>		

Tabelle 4-16: Angaben zur antianämischen Begleitmedikation

Studie ATC-Level 3 PT	Iptacopan N = 62	Anti-C5-Antikörper N = 35
APPLY-PNH (Randomisierte Studienphase)		
Antianämika, n (%)^a	43 (69,4)	27 (77,1)
Eisen-haltige Zubereitungen	5 (8,1)	1 (2,9)
Eisen(II)sulfat	2 (3,2)	0 (0)
Eisen(II)natriumcitrat	1 (1,6)	0 (0)
Eisen(III)sulfat	1 (1,6)	0 (0)
Eisen	0 (0)	1 (2,9)
Eisencarboxymaltose	1 (1,6)	0 (0)
Andere Antianämika	2 (3,2)	5 (14,3)
Darbepoetin alpha	1 (1,6)	1 (2,9)
Epoetin alpha	0 (0)	1 (2,9)
Epoetin zeta	1 (1,6)	1 (2,9)
Erythropoietin	0 (0)	2 (5,7)
Vitamin B ₁₂ ^b und Folsäure	41 (66,1)	26 (74,3)
Calciumfolinat	1 (1,6)	0 (0)
Folsäure	40 (64,5)	26 (74,3)
Cyanocobalamin	7 (11,3)	1 (2,9)
Mecobalamin	1 (1,6)	0 (0)
Vitamin B ₁₂ , NOS	3 (4,8)	3 (8,6)
<p>^a ATC-Code B03 Antianämika; Als Begleitmedikation galten alle Medikamente, die während der Behandlung mit der Studienmedikation in der randomisierten Studienphase angewandt wurden, einschließlich denjenigen, die vor Beginn der Studienbehandlung begonnen und mindestens bis zu Tag 1 der Studienbehandlung fortgesetzt wurden.</p> <p>^b Cyanocobalamin und Analoga</p> <p>Abkürzungen: ATC, Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch; n, Zahl der Patienten in der jeweiligen Kategorie; N, Zahl der randomisierten Patienten; NOS, not otherwise specified; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; PT, Preferred Term</p> <p>Quelle: APPLY-PNH Zusatzanalysen Tabelle 1-3</p>		

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

In die APPLY-PNH-Studie wurden erwachsene Patienten eingeschlossen, die seit mindestens 6 Monaten mit einer stabilen Dosis

eines Anti-C5-Antikörpers (Eculizumab oder Ravulizumab) behandelt wurden und dennoch eine residuelle Anämie, definiert als Hb-Wert < 10 g/dl, aufwiesen. Die Studienpopulation

entspricht somit der im vorliegenden Dossiermodul zu untersuchenden Zielpopulation der erwachsenen Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen und bereits mit einem Komplementinhibitor behandelt wurden. Mit einem durchschnittlichen Alter von 51 Jahren ist die Studienpopulation außerdem repräsentativ für das zu untersuchende Patientenkollektiv. So lag das mittlere Alter der Patienten in einem großen internationalen PNH-Register mit 45 Jahren zwar etwas niedriger, allerdings waren die in das Register eingeschlossenen Patienten im Gegensatz zur Studienpopulation von APPLY-PNH zu Baseline noch nicht mit einem Anti-C5-Antikörper vorbehandelt [53]. In einer retrospektiven GKV-Routinedatenanalyse basierend auf der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung in Berlin (InGef) lag das mittlere Alter der prävalenten erwachsenen Patienten mit PNH in den Jahren 2017 bis 2022 jeweils zwischen 55,5 Jahren und 58,4 Jahren [109]. Mit einem Anteil von 26,8 % der Patienten ab 65 Jahren an der Studienpopulation wird auch die Gruppe der älteren Patienten durch die Studie gut abgebildet. Der überwiegende Teil der in die Studie eingeschlossenen Patienten stammte zudem aus Ländern (Westeuropa: 74,2 %, USA: 8,2 %), deren medizinische Versorgungsstandards mit denen in Deutschland vergleichbar sind. Insgesamt 76,3 % der eingeschlossenen Patienten waren weißer Abstammung. Die Studienpopulation der APPLY-PNH-Studie spiegelt somit angemessen das im deutschen Versorgungskontext behandelte Patientenkollektiv wider.

Im Interventionsarm der Studie wurden die Patienten mit Iptacopan gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosierung und Anwendung behandelt [1]. Die Vergleichstherapie bestand aus der Weiterbehandlung mit dem vor Randomisierung erhaltenen Anti-C5-Antikörper (Eculizumab bzw. Ravulizumab) gemäß dem vor Randomisierung erhaltenen Dosisschema, wobei das in der Fachinformation vorgegebene Dosisintervall von 8 Wochen für Ravulizumab bzw. 14 ± 2 Tage für Eculizumab gemäß Ausschlusskriterium nicht unterschritten werden durfte [6, 110, 111]. Die Dosierung von Ravulizumab erfolgte fachinformationskonform in Abhängigkeit vom Körpergewicht (siehe Tabelle 1-3 in Anhang 4-G). Auch Eculizumab wurde bei der Mehrzahl der Patienten in Übereinstimmung mit den Vorgaben der Fachinformation in einer Dosierung von 900 mg verabreicht. Lediglich 7 der 35 Patienten (20,0 %) erhielten höhere Dosierungen von Eculizumab, nämlich 6 Patienten 1.200 mg und 1 Patient 1.500 mg [7]. Die Möglichkeit, bei Hinweisen auf Durchbruchhämolyse die Eculizumab-Dosis auf 1.200 mg alle 14 ± 2 Tage zu erhöhen, wird in der Leitlinie der DGHO, verschiedenen internationalen Leitlinien sowie von Expertengruppen beschrieben [12, 25, 112, 113]. Die Wirksamkeit dieser Vorgehensweise ist in der Literatur belegt [114]. Tatsächlich zeigen Real-World-Daten aus Deutschland, dem Vereinigten Königreich sowie den USA, dass ein relevanter Anteil der behandelten Patienten im klinischen Alltag Eculizumab in einer höheren als der zugelassenen Dosierung erhält [115-117]. Die Eculizumab-Therapie in der APPLY-PNH-Studie entspricht somit der von Leitlinien empfohlenen und im Versorgungsalltag verwendeten Anwendung.

Gemäß der Leitlinie der DGHO gehören zur supportiven Therapie einer PNH neben einer Substitution von Erythrozytenkonzentrat, die Gabe von Folsäure und ggf. Vitamin B₁₂ sowie die orale Substitution von Eisen bei einem Mangel, die frühzeitige und konsequente antibiotische Therapie bakterieller Infektionen sowie eine lebenslange Antikoagulation nach

stattgehabter Thrombose [12]. Die Dokumentation der Begleitmedikation in Tabelle 4-15 und Tabelle 4-16 zeigt, dass unterstützende Maßnahmen in beiden Studienarmen in vergleichbarem Umfang durchgeführt wurden. Insgesamt 29,9 % der Patienten wurden mit Antithrombotika behandelt, Antibiotika zur systemischen Anwendung kamen bei 47,4 % der Patienten zum Einsatz und 69,1 % der Patienten erhielten Vitamin B₁₂ und/oder Folsäure. Auch begleitende Maßnahmen wurden somit in der APPLY-PNH-Studie adäquat und in Übereinstimmung mit den Therapieempfehlungen der DGHO-Leitlinie umgesetzt.

In der Gesamtschau ist somit davon auszugehen, dass die Ergebnisse der Studie uneingeschränkt auf die Versorgungssituation in Deutschland übertragen werden können.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
APPLY-PNH	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Von einem relevanten Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist nicht auszugehen, da eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz vorlag, die Gruppenzuteilung verdeckt mit Hilfe eines IRT (Interactive Response Technology)-Systems erfolgte und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte gab. Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsformen und -schemata der eingesetzten Wirkstoffe und der objektiven Erhebung der Mehrzahl der betrachteten Endpunkte wurde ein offenes Studiendesign gewählt [106, 107]. Allerdings führt das offene Studiendesign – insofern die Geheimhaltung der Gruppenzuteilung wie im vorliegenden Fall gewährleistet ist – nicht grundsätzlich zur Herabstufung der

Aussagesicherheit, sondern ist lediglich bei der endpunktspezifischen Bewertung subjektiv erfasster Zielgrößen zu berücksichtigen [118, 119].

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Studie APPLY-PNH daher als „niedrig“ eingestuft. Siehe auch Tabelle 4-80 in Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Eine Übersicht über die dargestellten Endpunkte aus der Studie APPLY-PNH findet sich in der nachfolgenden Tabelle 4-18.

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunktkategorie Endpunkt	APPLY-PNH
Mortalität	
Gesamtmortalität ^a	●
Morbidität	
Transfusionsvermeidung	●
Hb-Erhöhung bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung	
Hb-Erhöhung um ≥ 2 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung	●
Hb-Erhöhung auf ≥ 12 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung	●
Krankheitssymptomatik	
FACIT-Fatigue	●
Symptomskalen des EORTC QLQ-C30	●
Fatigue mittels PGIS	○
Gesundheitszustand	
EQ-5D VAS	●
Durchbruchhämolyse	●
Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (MAVE)	●
Retikulozytenzahl	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Globalskala und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30	●
Verträglichkeit (therapiebedingte Morbidität)	
Gesamtraten von UE	
UE	○
Schwere UE	●
SUE	●
Abbrüche wegen UE	●
UE, die eine Hospitalisierung oder deren Verlängerung erforderlich machten ^b	○

Spezifische UE^c	●
UE nach SOC und PT ^d	○
UE von besonderem Interesse (AESI) ^e	○
<p>●: Für die Nutzenbewertung herangezogen; ○: Ergänzend dargestellt.</p> <p>^a Die Gesamtmortalität wurde in der Studie APPLY-PNH nicht als gesonderter Endpunkt erhoben. Während der Studie aufgetretene Todesfälle wurden jedoch im Rahmen der Sicherheitsanalyse erfasst und für die Nutzenbewertung in der Endpunktkategorie „Mortalität“ ausgewertet.</p> <p>^b Während der Studie aufgetretene Hospitalisierungen wurden im Rahmen der Sicherheitsauswertung erhoben und dementsprechend unter dem Abschnitt „Verträglichkeit“ als ergänzende Analyse dargestellt.</p> <p>^c Basierend auf den Auswertungen auf Ebene von SOC und PT bzw. auf Basis von AESI können potenziell relevante spezifische UE für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Auf die Auswahl spezifischer UE für die Nutzenbewertung wurde im vorliegenden Dossier jedoch verzichtet, da sich aus den dargestellten Analysen keine relevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen ergaben (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2).</p> <p>^d Dargestellt wurden Auswertungen nach SOC und PT für UE jeglichen Schweregrads, die bei $\geq 10\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten waren, sowie für schwere UE und SUE, die bei $\geq 5\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten waren.</p> <p>^e Dargestellt wurden Auswertungen zu allen a priori definierten AESI (jeweils für UE jeglichen Schweregrads, schwere UE sowie SUE).</p> <p>Abkürzungen: AESI, adverse event of special interest; EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D, European Quality of Life-5 Dimensions; FACIT, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; Hb, Hämoglobin; MAVE, Major Adverse Vascular Event; PGIS, Patient Global Impression of Severity; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; PT, Preferred Term; SOC, System Organ Class; SUE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE, unerwünschtes Ereignis; VAS, visuelle Analogskala</p>	

Im folgenden Abschnitt 4.3.1.3.1 werden die Ergebnisse zu den in Tabelle 4-18 aufgeführten Endpunkten dargestellt.

Da in der Extensionsphase kein Vergleich gegenüber der Anti-C5-Antikörper-Behandlung mehr gegeben ist, sind für die vorliegende Nutzenbewertung insbesondere die Ergebnisse der randomisierten Studienphase relevant. Die Ergebnisse der Extensionsphase werden, sofern relevant, ergänzend dargestellt.

Für die Nutzenbewertung herangezogene Operationalisierungen werden jeweils als „Hauptanalyse“ bezeichnet.

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

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

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

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

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen.

Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

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

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

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

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-19: Operationalisierung von „Gesamtmortalität“

Studie	Operationalisierung
APPLY-PNH	<p>Die Gesamtmortalität wurde in der Studie APPLY-PNH nicht als gesonderter Endpunkt erhoben.</p> <p>Während der Studie aufgetretene Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitsanalyse erfasst und für die Nutzenbewertung in der Endpunktkategorie „Mortalität“ ausgewertet.</p> <p><u>Dargestellte Operationalisierung</u></p> <p><u>Hauptanalyse:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der verstorbenen Patienten. <p><u>Statistische Methodik</u></p> <p>Da keine Ereignisse auftraten, entfällt die Darstellung der statistischen Methodik.</p> <p>Die Auswertung erfolgte basierend auf der FAS-Analysepopulation, die alle randomisierten Patienten umfasst.</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Todesfälle wurden (auch bei Auftreten nach Abbruch der Studienbehandlung) kontinuierlich während der gesamten Studiendauer dokumentiert.</p>
Abkürzungen: FAS, Full Analysis Set; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie	

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

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

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
APPLY-PNH	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: ITT, Intention to treat; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Auch auf Endpunktebene ist nicht von einem relevanten Verzerrungspotenzial auszugehen, da die Auswertung der Daten entsprechend dem ITT-Prinzip erfolgte und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte gab. Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsformen und -schemata der eingesetzten Wirkstoffe wurde ein offenes Studiendesign gewählt, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als gering einzuschätzen, da die Erhebung der Gesamtmortalität unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ deshalb als „niedrig“ eingestuft. Siehe auch Tabelle 4-80 in Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

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

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt	Iptacopan (N = 62)		Anti-C5-Antikörper (N = 35)		Iptacopan vs. Anti-C5- Antikörper Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
	N ^c	Patienten mit Ereignis, n (%)	N ^c	Patienten mit Ereignis, n (%)	
APPLY-PNH (Randomisierte Studienphase)					
Gesamtmortalität ^a	62	0 (0)	35	0 (0)	– ^b
^a Die Gesamtmortalität wurde in der Studie APPLY-PNH nicht als gesonderter Endpunkt erhoben. Während der Studie aufgetretene Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitsanalyse erfasst. ^b nicht berechnet Abkürzungen: CSR, clinical study report; KI, Konfidenzintervall; n, Zahl der Patienten mit Ereignis; N, Zahl der randomisierten Patienten; N ^c , Zahl der Patienten in der Analyse; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie Quelle: APPLY-PNH CSR 2023 Tabelle 14.3.1-1.12a; APPLY-PNH CSR 2024 Tabelle 14.3.1-1.12					

In der randomisierten Studienphase der Studie APPLY-PNH trat weder im Iptacopan-Arm noch im Anti-C5-Antikörper-Arm ein Todesfall auf (Tabelle 4-21) [7]. Auch in der Extensionsphase der Studie gab es keine Todesfälle [100].

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

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

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

4.3.1.3.1.2 Transfusionsvermeidung – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-22: Operationalisierung von „Transfusionsvermeidung“

Studie	Operationalisierung
APPLY-PNH	<p><u>Dargestellte Operationalisierungen</u></p> <p><u>Hauptanalyse:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung zwischen Tag 14 und Tag 168, definiert als der Anteil der Patienten, die zwischen Tag 14 und Tag 168 keine EK-Transfusionen erhielten bzw. keines der folgenden Transfusionskriterien erfüllten^a: <ul style="list-style-type: none"> - Hb-Wert ≤ 9 g/dl sowie Vorliegen klinischer Anzeichen oder Symptome eines Schweregrades, der eine Transfusion rechtfertigt^b - Hb-Wert ≤ 7 g/dl, unabhängig vom Vorliegen klinischer Anzeichen oder Symptome. <p><u>Ergänzend dargestellte Analyse:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Analyse unter zusätzlicher Berücksichtigung der Ergebnisse der Extensionsphase zum Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung zwischen Tag 14 und Tag 336, definiert als der Anteil der Patienten, die zwischen Tag 14 und Tag 336 keine EK-Transfusionen erhielten bzw. keines der oben genannten Transfusionskriterien erfüllten^a. <p>Für den Iptacopan-Arm wurde dabei der beobachtete Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung zwischen Tag 14 und Tag 336 herangezogen.</p> <p>Für den Vergleichsarm wurde angenommen, dass alle Patienten, die zwischen Tag 14 und Tag 168 transfusionsfrei waren, auch bis Tag 336 transfusionsfrei blieben, d.h. der Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung zwischen Tag 14 und Tag 336 wurde durch den für die Transfusionsvermeidung zwischen Tag 14 und Tag 168 beobachteten Wert imputiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Swimmer-Plots zum Erhalt von EK-Transfusionen bzw. zum Eintreten der im Protokoll definierten Transfusionskriterien während der randomisierten Studienphase (Tag 1 bis Tag 168) sowie der Extensionsphase (Tag 169 bis Tag 336) der Studie. <p><u>Statistische Methodik</u></p> <p>Die marginalen Responderanteile je Behandlungsarm wurden wie folgt geschätzt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Für die Wahrscheinlichkeit, ein Responder (d.h. transfusionsfrei) zu sein, wurde zunächst eine logistische Regression mit Behandlung, den Stratifizierungsfaktoren, Geschlecht, Alter (dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 45 Jahre) und Hb-Wert zu Baseline (dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 9 g/dl) als Kovariaten geschätzt. 2. Die aus der Regression erhaltenen Maximum-Likelihood-Schätzer der Kovariaten wurden in die Modellgleichung gesetzt, um die prädiktive Responsewahrscheinlichkeit je Patient (gegeben seiner zugeteilten Behandlung) zu erhalten (marginale Standardisierung). 3. Die marginalen Responderanteile je Behandlungsarm erhält man als arithmetisches Mittel dieser patientenindividuellen prädiktiven Responsewahrscheinlichkeiten. <p>Die Berechnung von Odds Ratio und p-Wert erfolgte unter Verwendung der marginalen Responderanteile mit Hilfe eines bedingten logistischen Regressionsmodells, d.h. bedingt auf die 4 Strata resultierend aus den beiden Stratifizierungsfaktoren (vorheriger Anti-C5-Antikörper, Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung), mit Behandlung, Geschlecht, Alter (dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 45 Jahre) und Hb-Wert zu Baseline (dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 9 g/dl) als Kovariaten.</p> <p>Außerdem wurden anhand des Quotienten und der Differenz der marginalen Responderanteile Risk Ratio und Risikodifferenz abgeleitet. Die Berechnung der 95 %-Konfidenzintervalle für</p>

die marginalen Responderanteile, Risk Ratio und Risikodifferenz erfolgte als 2,5tes und 97,5tes Perzentil durch 1000 Bootstrap-Stichproben.

Die Auswertung erfolgte ohne Verwendung von Imputationsmethoden zur Ersetzung fehlender Werte. Interkurrente Ereignisse (Behandlungsabbruch, Durchbruchhämolyse bzw. MAVE) wurden bei allen dargestellten Analysen gemäß einer „Treatment Policy“-Strategie behandelt, d.h. auch Daten, die nach Auftreten dieser Ereignisse erhoben wurden, gingen wie beobachtet in die Analyse ein und wurden nicht durch imputierte Werte ersetzt. Eine EK-Transfusion stellt für den vorliegenden Endpunkt kein interkurrentes Ereignis dar, da das Ereignis bereits bei der Endpunkt-Definition berücksichtigt wird (Patienten mit Transfusion von EK-Konzentraten wurden gemäß der Definition des Endpunktes als Non-Responder gewertet). Für Details zum Umgang mit fehlenden Werten sowie interkurrenten Ereignissen siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.

Die Auswertung erfolgte basierend auf der FAS-Analysepopulation, die alle randomisierten Patienten umfasst.

Erhebung

Die Patienten wurden während der randomisierten Studienphase sowie der Extensionsphase kontinuierlich hinsichtlich der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten überwacht. Hämatologische Untersuchungen zur Bestimmung des Hb-Werts erfolgten beim Screening, während der randomisierten Studienphase an Tag 1, Tag 7, Tag 14, Tag 28, Tag 42, Tag 56, Tag 84, Tag 112, Tag 126, Tag 140, Tag 154 und Tag 168 sowie während der Extensionsphase an Tag 175 (nur für Patienten des Vergleichsarms), Tag 196, Tag 224, Tag 252, Tag 280, Tag 308 und Tag 336.

Für Angaben zu den Erhebungszeitpunkten siehe auch Tabelle 4-79.

^a Patienten, die eines der genannten Transfusionskriterien erfüllten, wurden in die Gruppe der Patienten ohne Transfusionsvermeidung (Non-Responder) gezählt, unabhängig davon, ob sie tatsächlich eine Transfusion erhielten oder nicht.

^b Als Beispiele im Studienprotokoll werden genannt schwere oder sich verschlechternde Fatigue, schwere oder sich verschlechternde Dyspnoe, Palpitationen, Angina pectoris oder eine Veränderung des mentalen Zustandes (z. B. Ohnmacht, Benommenheit, Verwirrtheit, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke).

Abkürzungen: EK, Erythrozytenkonzentrat; FAS, Full Analysis Set; Hb, Hämoglobin; MAVE, Major Adverse Vascular Event; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie

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

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

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Transfusionsvermeidung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
APPLY-PNH	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: ITT, Intention to treat; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Auch auf Endpunktebene ist nicht von einem relevanten Verzerrungspotenzial auszugehen, da die Auswertung der Daten entsprechend dem ITT-Prinzip erfolgte und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte gab. Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsformen und -schemata der eingesetzten Wirkstoffe wurde ein offenes Studiendesign gewählt, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als gering einzuschätzen, da Transfusionen nach im Studienprotokoll festgelegten, objektiven Transfusionskriterien verabreicht wurden (Hb-Wert sowie ggf. genau definierte Symptome).

Gemäß der Vorgehensweise des IQWiG bei der Nutzenbewertung von Ravulizumab [23] wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Transfusionsvermeidung“ deshalb trotz der fehlenden Verblindung als „niedrig“ eingestuft. Siehe auch Tabelle 4-80 in Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

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

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

Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt „Transfusionsvermeidung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt	Iptacopan (N = 62)		Anti-C5-Antikörper (N = 35)		Iptacopan vs. Anti-C5-Antikörper			p-Wert ^b
	n/N ^c	Modellgeschätzter Responderanteil, % [95 %-KI] ^a	n/N ^c	Modellgeschätzter Responderanteil, % [95 %-KI] ^a	RR [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^a	
APPLY-PNH								
Transfusionsvermeidung zwischen Tag 14 und Tag 168 ^c	59/62	95,0 [88,6; 100,0]	14/35	39,7 [23,7; 56,6]	2,39 [1,66; 4,01]	36,48 [8,73; 152,36]	55,3 [37,2; 72,0]	< 0,0001
Transfusionsvermeidung zwischen Tag 14 und Tag 336 ^d	57/62	90,3 [82,3; 96,4]	14/35	40,7 [25,7; 56,6]	2,23 [1,57; 3,51]	16,83 [5,21; 54,37]	49,50 [31,62; 65,19]	< 0,001
<p>^a Modellgeschätzte marginale Responderanteile, RR und RD aus logistischer Regression mit Intercept und Behandlung, den Stratifizierungsfaktoren, Geschlecht, Alter (dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 45 Jahre) und Hb-Wert zu Baseline (dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 9 g/dl) als Kovariaten; 95 %-Konfidenzintervalle durch Bootstrap ermittelt</p> <p>^b OR inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert (zweiseitig) aus bedingter logistischer Regression, d.h. bedingt auf die 4 Strata resultierend aus den beiden Stratifizierungsfaktoren (vorheriger Anti-C5-Antikörper, Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung), mit Behandlung, Geschlecht, Alter (dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 45 Jahre) und Hb-Wert zu Baseline (dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 9 g/dl) als Kovariaten</p> <p>^c basierend auf den Ergebnissen der randomisierten Studienphase</p> <p>^d Analyse unter zusätzlicher Berücksichtigung der Ergebnisse der Extensionsphase; in der Extensionsphase der Studie erhielten teilnehmende Patienten beider Studienarme Iptacopan. Für die Analyse wurde für den Anti-C5-Antikörper-Arm deshalb angenommen, dass alle Patienten, die zwischen Tag 14 und Tag 168 transfusionsfrei waren, bis Tag 336 transfusionsfrei blieben. Für den Iptacopan-Arm wurde der beobachtete Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung zwischen Tag 14 und Tag 336 herangezogen. Die Auswertung erfolgte mittels logistischer Regression unter Verwendung der Firth‘ Penalized Maximum Likelihood-Methode.</p> <p>Abkürzungen: Hb, Hämoglobin; KI, Konfidenzintervall; n, Zahl der Patienten mit Ereignis; N, Zahl der randomisierten Patienten; N^c, Zahl der Patienten in der Analyse; OR, Odds Ratio; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; RD, Risikodifferenz; RR, Risk Ratio</p> <p>Quelle: APPLY-PNH Supplementary Report 2023 Tabelle 14.2-3.1.3_update; APPLY-PNH Zusatzanalysen Tabelle 2-3</p>								

Die Transfusionsvermeidung wurde als sekundärer Endpunkt der APPLY-PNH-Studie erhoben [6]. Diese war definiert als der Anteil der Patienten, die zwischen Tag 14 und Tag 168 der randomisierten Studienphase keine EK-Transfusion erhielten bzw. keines der im Studienprotokoll präspezifizierten Transfusionskriterien erfüllten (siehe Tabelle 4-22). Im Rahmen einer weiteren Analyse wurden außerdem die Ergebnisse der Extensionsphase der Studie mit in die Auswertung einbezogen. Da in der Extensionsphase alle teilnehmenden Patienten des Vergleichsarms Iptacopan erhielten und ein randomisierter Behandlungsvergleich basierend auf den beobachteten Daten deshalb nicht möglich ist, wurde für die Auswertung angenommen, dass alle Patienten im Vergleichsarm, die zwischen Tag 14 und Tag 168 transfusionsfrei waren, bis Tag 336 transfusionsfrei blieben. Für den Iptacopan-Arm wurde das tatsächlich beobachtete Ergebnis zum Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung zwischen Tag 14 und Tag 336 für die Analyse herangezogen.

Wie die Ergebnisse in Tabelle 4-24 zeigen, ergab sich für den Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung zwischen Tag 14 und Tag 168 ein statistisch signifikanter Vorteil für Iptacopan (RR [95 %-KI]: 2,39 [1,66; 4,01]; $p < 0,0001$) [101]. Dabei blieben 59 der 62 Patienten im Iptacopan-Arm im betrachteten Zeitraum transfusionsfrei, während dies nur bei 14 der 35 Patienten im Vergleichsarm der Fall war. Dementsprechend lag der aus dem Regressionsmodell geschätzte Anteil der transfusionsfreien Patienten bei 95,0 % im Iptacopan-Arm, aber nur bei 39,7 % im Anti-C5-Antikörper-Arm.

Die Ergebnisse der Extensionsphase belegen außerdem, dass der Vorteil von Iptacopan in Bezug auf die Vermeidung von Transfusionen auch bei einer längeren Nachbeobachtung von 48 Wochen stabil ist (Tabelle 4-24) [100, 120]. Im Iptacopan-Arm blieben 57 der 62 Patienten von Tag 14 bis zum Ende der Extensionsphase an Tag 336 transfusionsfrei. Lediglich 2 Iptacopan-Patienten mit Transfusionsvermeidung zwischen Tag 14 und Tag 168 benötigten im weiteren Verlauf der Studie eine Transfusion. Dementsprechend ergab sich für die Transfusionsvermeidung zwischen Tag 14 und Tag 336 ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Iptacopan (RR [95 %-KI]: 2,23 [1,57; 3,51]; $p < 0,001$).

Der Erhalt von EK-Transfusionen bzw. das Eintreten eines im Protokoll definierten Transfusionskriteriums bei Patienten unter der Iptacopan- bzw. Anti-C5-Antikörper-Therapie ist in den Swimmer-Plots in den nachfolgenden Abbildungen (Abbildung 4-3, Abbildung 4-4) dargestellt [100]. Diese visualisieren eindrucksvoll, dass nahezu alle Patienten im Iptacopan-Arm von der Therapie mit einer langanhaltenden Freiheit von Transfusionen profitieren. Die Notwendigkeit von Transfusionen war dabei sowohl bei Patienten im Iptacopan-Arm als auch bei Patienten im Vergleichsarm, die in der Extensionsphase der Studie Iptacopan erhielten, gleichermaßen reduziert.

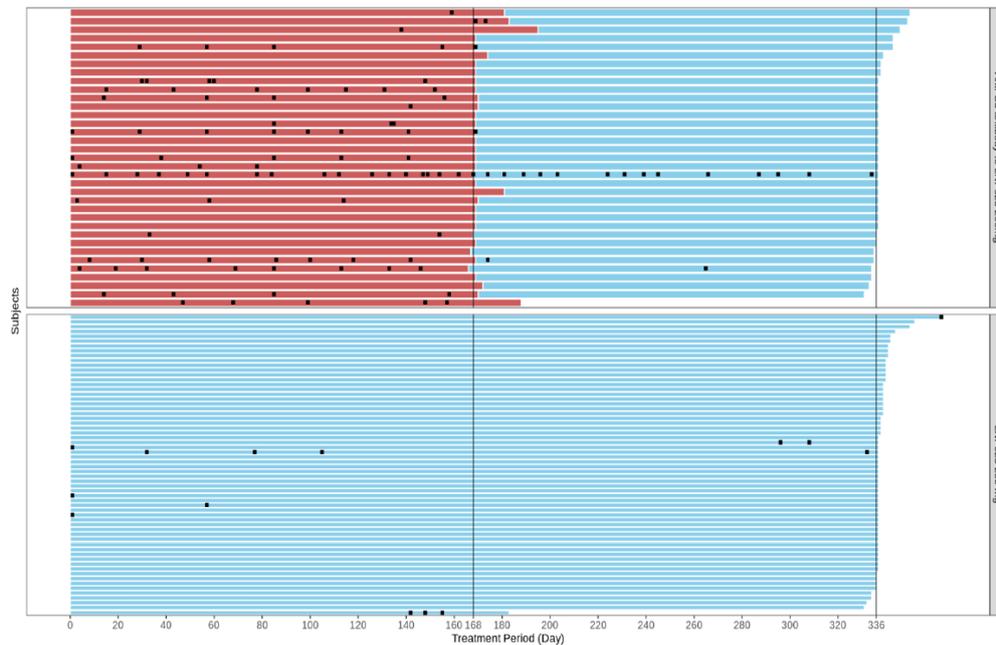


Abbildung 4-3: Swimmer-Plot zum Erhalt von EK-Transfusionen in der Studie APPLY-PNH

Dargestellt sind jeweils Patienten unter der Behandlung mit Iptacopan (blau) bzw. einem Anti-C5-Antikörper (rot) während der randomisierten Studienphase (Tag 1 bis Tag 168) bzw. der Extensionsphase (Tag 169 bis Tag 336) der Studie APPLY-PNH. Die schwarzen Quadrate markieren die Durchführung von EK-Transfusionen.

Abkürzungen: EK, Erythrozytenkonzentrat; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie. Quelle: APPLY-PNH Supplementary Report 2023 Abbildung 14.2-2.3_update

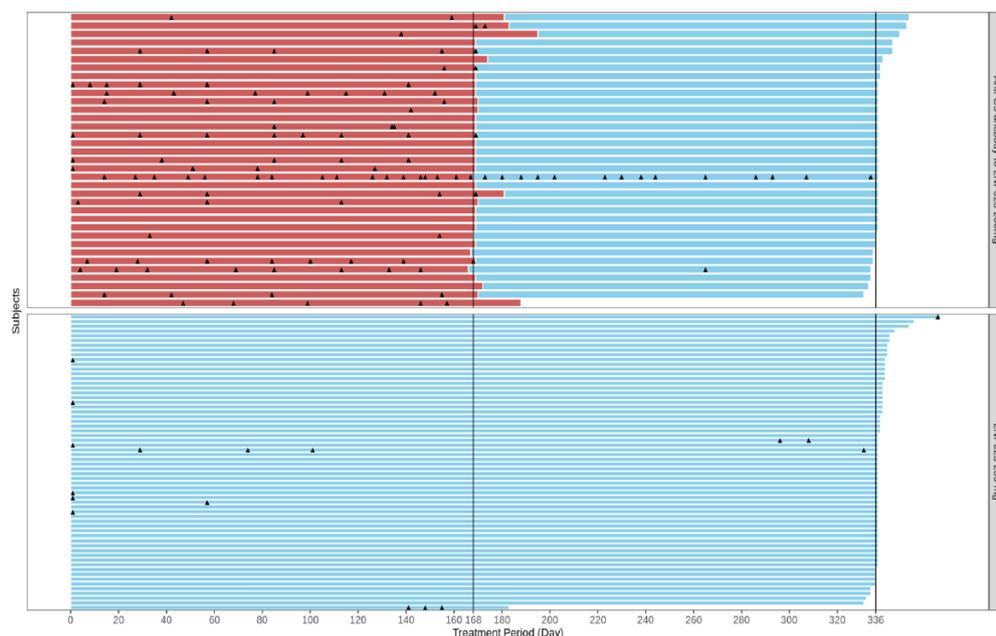


Abbildung 4-4: Swimmer-Plot zum Eintreten der im Protokoll definierten Transfusionskriterien in der Studie APPLY-PNH

Dargestellt sind jeweils Patienten unter der Behandlung mit Iptacopan (blau) bzw. einem Anti-C5-Antikörper (rot) während der randomisierten Studienphase (Tag 1 bis Tag 168) bzw. der Extensionsphase (Tag 169 bis Tag 336) der Studie APPLY-PNH. Die schwarzen Dreiecke markieren das Eintreten eines im Protokoll definierten Transfusionskriteriums.

Abkürzungen: PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie. Quelle: APPLY-PNH Supplementary Report 2023 Abbildung 14.2-2.4_update

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

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.3 Hb-Erhöpfung bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-25: Operationalisierung von „Hb-Erhöpfung bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung“

Studie	Operationalisierung
APPLY-PNH	<p><u>Dargestellte Operationalisierungen</u></p> <p>Hauptanalysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit Hb-Erhöpfung um ≥ 2 g/dl (zwischen Tag 126 und Tag 168) bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung (zwischen Tag 14 und Tag 168), definiert als Anteil der Patienten, die <ul style="list-style-type: none"> - eine Erhöhung des Hb-Werts um ≥ 2 g/dl bei mindestens 3 von 4 Erhebungen zwischen Tag 126 und Tag 168 aufwiesen UND - zwischen Tag 14 und Tag 168 keine EK-Transfusionen erhielten bzw. keines der folgenden Transfusionskriterien erfüllten^a: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hb-Wert ≤ 9 g/dl sowie Vorliegen klinischer Anzeichen oder Symptome eines Schweregrades, der eine Transfusion rechtfertigt^b ○ Hb-Wert ≤ 7 g/dl, unabhängig vom Vorliegen klinischer Anzeichen oder Symptome. • Anteil der Patienten mit Hb-Erhöpfung auf ≥ 12 g/dl (zwischen Tag 126 und Tag 168) bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung (zwischen Tag 14 und Tag 168), definiert als Anteil der Patienten, die <ul style="list-style-type: none"> - eine Erhöhung des Hb-Werts auf ≥ 12 g/dl bei mindestens 3 von 4 Erhebungen zwischen Tag 126 und Tag 168 aufwiesen UND - zwischen Tag 14 und Tag 168 keine EK-Transfusionen erhielten bzw. keines der oben genannten Transfusionskriterien erfüllten^a. <p><u>Statistische Methodik</u></p> <p>Die marginalen Responderanteile je Behandlungsarm wurden wie folgt geschätzt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Für die Wahrscheinlichkeit, ein Responder nach der oben beschriebenen Definition zu sein, wurde zunächst eine logistische Regression unter Verwendung der Firth‘ Penalized Maximum Likelihood-Methode mit Behandlung, den Stratifizierungsfaktoren (vorheriger Anti-C5-Antikörper, Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung), Geschlecht, Alter (dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 45 Jahre) und Hb-Wert zu Baseline (dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 9 g/dl) als Kovariaten geschätzt. 2. Die aus der Regression erhaltenen Maximum-Likelihood-Schätzer der Kovariaten wurden in die Modellgleichung gesetzt, um die prädiktive Responsewahrscheinlichkeit je Patient (gegeben seiner zugeteilten Behandlung) zu erhalten (marginale Standardisierung). 3. Die marginalen Responderanteile je Behandlungsarm erhält man als arithmetisches Mittel dieser patientenindividuellen prädiktiven Responsewahrscheinlichkeiten. <p>Die Berechnung von Odds Ratio und p-Wert erfolgte unter Verwendung der marginalen Responderanteile mit Hilfe des logistischen Regressionsmodells. Außerdem wurden anhand des Quotienten und der Differenz der marginalen Responderanteile Risk Ratio und Risikodifferenz abgeleitet. Die Berechnung der 95 %-Konfidenzintervalle für die marginalen Responderanteile, Risk Ratio und Risikodifferenz erfolgte als 2,5tes und 97,5tes Perzentil durch 1000 Bootstrap-Stichproben.</p> <p>Die Auswertung erfolgte jeweils ohne Verwendung von Imputationsmethoden zur Ersetzung fehlender Werte. Interkurrente Ereignisse (Behandlungsabbruch, Durchbruchhämolyse bzw. MAVE) wurden bei allen dargestellten Analysen gemäß einer „Treatment Policy“-Strategie</p>

<p>behandelt, d.h. auch Daten, die nach Auftreten dieser Ereignisse erhoben wurden, gingen wie beobachtet in die Analyse ein und wurden nicht durch imputierte Werte ersetzt. Eine EK-Transfusion stellt für den vorliegenden Endpunkt kein interkurrentes Ereignis dar, da das Ereignis bereits bei der Endpunkt-Definition berücksichtigt wird (Patienten mit Transfusion von EK-Konzentraten wurden gemäß der Definition des Endpunktes als Non-Responder gewertet). Für Details zum Umgang mit fehlenden Werten sowie interkurrenten Ereignissen siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.</p> <p>Die Auswertung erfolgte basierend auf der FAS-Analysepopulation, die alle randomisierten Patienten umfasst.</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Die Patienten wurden während der randomisierten Studienphase kontinuierlich hinsichtlich der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten überwacht. Hämatologische Untersuchungen zur Bestimmung des Hb-Werts erfolgten beim Screening sowie an Tag 1, Tag 7, Tag 14, Tag 28, Tag 42, Tag 56, Tag 84, Tag 112, Tag 126, Tag 140, Tag 154 und Tag 168 der randomisierten Studienphase.</p> <p>Für Angaben zu den Erhebungszeitpunkten siehe auch Tabelle 4-79.</p>
<p>^a Patienten, die eines der genannten Transfusionskriterien erfüllten, wurden in die Gruppe der Patienten ohne Transfusionsvermeidung (Non-Responder) gezählt, unabhängig davon, ob sie tatsächlich eine Transfusion erhielten oder nicht.</p> <p>^b Als Beispiele im Studienprotokoll werden genannt schwere oder sich verschlechternde Fatigue, schwere oder sich verschlechternde Dyspnoe, Palpitationen, Angina pectoris oder eine Veränderung des mentalen Zustandes (z. B. Ohnmacht, Benommenheit, Verwirrtheit, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke).</p> <p>Abkürzungen: EK, Erythrozytenkonzentrat; FAS, Full Analysis Set; Hb, Hämoglobin; MAVE, Major Adverse Vascular Event; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie</p>

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

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

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Hb-Erhöhung bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Hb-Erhöhung um ≥ 2 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung						
APPLY-PNH	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Hb-Erhöhung auf ≥ 12 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung						
APPLY-PNH	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: Hb, Hämoglobin; ITT, Intention to treat; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Auch auf Endpunktebene ist nicht von einem relevanten Verzerrungspotenzial auszugehen, da die Auswertung der Daten entsprechend dem ITT-Prinzip erfolgte und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte gab. Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsformen und -schemata der eingesetzten Wirkstoffe wurde ein offenes Studiendesign gewählt, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als gering einzuschätzen, da der Endpunkt mit Hilfe klar definierter, objektiver Kriterien erfasst wurde (Hb-Wert und genau definierte Transfusionskriterien).

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für beide Operationalisierungen des Endpunkts „Hb-Erhöhung bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung“ deshalb als „niedrig“ eingestuft. Siehe auch Tabelle 4-80 in Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Hb-Erhöhung bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

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

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt „Hb-Erhöhung bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Hauptanalysen

Studie Endpunkt	Iptacopan (N = 62)		Anti-C5-Antikörper (N = 35)		Iptacopan vs. Anti-C5-Antikörper			p-Wert ^b
	n/N ^c	Modellgeschätzter Responderanteil, % [95 %-KI] ^a	n/N ^c	Modellgeschätzter Responderanteil, % [95 %-KI] ^a	RR [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^a	
APPLY-PNH (Randomisierte Studienphase)								
Hb-Erhöhung um ≥ 2 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung ^c	51/60	82,3 [73,4; 90,2]	0/35	2,0 [1,1; 4,1]	40,18 [20,71; 74,82]	337,80 [25,07; 4552,00]	80,3 [71,3; 87,6]	< 0,0001
Hb-Erhöhung auf ≥ 12 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung ^d	42/60	68,8 [58,4; 78,9]	0/35	1,8 [0,9; 4,0]	38,22 [16,87; 78,63]	495,74 [24,41; 10066,53]	67,0 [56,4; 76,9]	< 0,0001
<p>^a Modellgeschätzte marginale Responderanteile, RR und RD aus logistischer Regression unter Verwendung der Firth‘ Penalized Maximum Likelihood-Methode mit Intercept und Behandlung, den Stratifizierungsfaktoren (vorheriger Anti-C5-Antikörper, Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung), Geschlecht, Alter (dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 45 Jahre) und Hb-Wert zu Baseline (dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 9 g/dl) als Kovariaten; 95 %-Konfidenzintervalle durch Bootstrap ermittelt</p> <p>^b OR inkl. 95%-Konfidenzintervall und p-Wert (zweiseitig) aus logistischer Regression unter Verwendung der Firth‘ Penalized Maximum Likelihood-Methode mit Behandlung, den Stratifizierungsfaktoren (vorheriger Anti-C5-Antikörper, Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung), Geschlecht, Alter (dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 45 Jahre) und Hb-Wert zu Baseline (dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 9 g/dl) als Kovariaten</p> <p>^c Erhöhung des Hb-Werts um ≥ 2 g/dl bei mindestens 3 von 4 Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168 sowie Transfusionsvermeidung zwischen Tag 14 und Tag 168</p> <p>^d Erhöhung des Hb-Werts auf ≥ 12 g/dl bei mindestens 3 von 4 Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168 sowie Transfusionsvermeidung zwischen Tag 14 und Tag 168</p> <p>Abkürzungen: Hb, Hämoglobin; KI, Konfidenzintervall; n, Zahl der Patienten mit Ereignis; N, Zahl der randomisierten Patienten; N^c, Zahl der Patienten in der Analyse; OR, Odds Ratio; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; RD, Risikodifferenz; RR, Risk Ratio</p> <p>Quelle: APPLY-PNH Supplementary Report 2023 Tabelle 14.2-1.1.4_update</p>								

Die Hb-Erhöhung bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung wird durch die beiden koprimären Endpunkte der Studie APPLY-PNH abgebildet: Den Anteil der Patienten mit Hb-Erhöhung um ≥ 2 g/dl sowie den Anteil der Patienten mit Hb-Erhöhung auf ≥ 12 g/dl (zwischen Tag 126 und Tag 168), jeweils bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung zwischen Tag 14 und Tag 168. Dabei stellt eine Erhöhung des Hb-Werts um ≥ 2 g/dl eine klinisch relevante Verbesserung dar, die andernfalls durch die Transfusion von ca. 2 EK-Einheiten erreicht werden kann [17]. Eine Erhöhung des Hb-Werts auf ≥ 12 g/dl entspricht einer Normalisierung des Hb-Werts und ist ein zentrales Therapieziel im vorliegenden Anwendungsgebiet [12, 25].

Wie die Darstellung der Ergebnisse in Tabelle 4-27 zeigt, erreichte die Studie APPLY-PNH ihre beiden koprimären Endpunkte. Bezogen auf Patienten mit auswertbaren Daten erreichten 51 von 60 Patienten im Iptacopan-Arm eine Erhöhung des Hb-Werts um ≥ 2 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung, während dies für keinen der 35 Patienten im Kontrollarm der Fall war. Dementsprechend war der aus dem Regressionsmodell geschätzte Responderanteil für diesen Endpunkt mit 82,3 % vs. 2,0 % unter Iptacopan statistisch signifikant höher als unter der Anti-C5-Antikörper-Therapie (RR [95 %-KI]: 40,18 [20,71; 74,82]; $p < 0,0001$). Eine Hb-Erhöhung auf ≥ 12 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung wiesen 42 von 60 Patienten im Iptacopan-Arm auf, aber keiner der 35 Patienten im Vergleichsarm. Für diesen Endpunkt ergibt sich somit ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für Iptacopan (geschätzte Responderanteile: 68,8 % vs. 1,8 %; RR [95 %-KI]: 38,22 [16,87; 78,63]; $p < 0,0001$).

Die Zunahme der Hb-Werte war dabei für Patienten unter der Iptacopan-Therapie bereits innerhalb der ersten Wochen nach Therapiebeginn zu beobachten und die Werte blieben bis zum Ende der Extensionsphase nach 48 Wochen auf hohem Niveau stabil [100, 101]. So waren die mittleren Hb-Werte zu Baseline mit 8,93 g/dl im Iptacopan-Arm und 8,85 g/dl im Anti-C5-Antikörper-Arm zwischen den Studienarmen vergleichbar. Bereits zu Tag 7 verbesserte sich der mittlere Hb-Wert im Iptacopan-Arm auf 10,84 g/dl und lag ab Tag 28 bis zum Ende der randomisierten Studienphase durchgehend bei > 12 g/dl, während im Vergleichsarm mit mittleren Hb-Werten unter oder im Bereich von 9 g/dl keine relevanten Änderungen zu verzeichnen waren [101]. Auch im Verlauf der Extensionsphase bis zum Ende der Studie zu Tag 336 lag der mittlere Hb-Wert im Iptacopan-Arm bei allen Visiten bei > 12 g/dl und bestätigt damit die Nachhaltigkeit der erreichten Verbesserung [100].

Zusammenfassend führt die Iptacopan-Therapie somit nicht nur zu einer langfristigen Freiheit von Transfusionen, sondern bei der Mehrzahl der Patienten – trotz fehlender Notwendigkeit zur Durchführung von Transfusionen – auch zu einer langanhaltenden klinisch relevanten Erhöhung bzw. Normalisierung des Hb-Werts.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als

Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.4 Krankheitssymptomatik (FACIT-Fatigue) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-28: Operationalisierung von „Krankheitssymptomatik (FACIT-Fatigue)“

Studie	Operationalisierung
APPLY-PNH	<p>Die Erhebung von Fatigue erfolgte mit Hilfe des FACIT-Fatigue-Fragebogens (Version 4). Das Instrument besteht aus 13 Items, mit denen das Ausmaß der Fatigue und die hierdurch bedingte Beeinträchtigung alltäglicher Aktivitäten und Funktionen in den letzten 7 Tagen selbstberichtet erhoben werden. Die einzelnen Items werden dabei auf einer 5-Punkte-Likert-Skala beantwortet (0 = überhaupt nicht; 4 = sehr). Durch Berechnung der Mittelwerte der vorhandenen Antworten und Multiplikation mit 13 wird der FACIT-Fatigue-Score berechnet. Dieser kann demnach Werte zwischen 0 und 52 annehmen, wobei höhere Werte geringere Beschwerden anzeigen.</p> <p><u>Dargestellte Operationalisierungen</u></p> <p><u>Hauptanalyse:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer Verbesserung (d.h. Zunahme des Scores) um ≥ 8 Punkte gegenüber Baseline aus dem GLMM (Mittelwert der Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168) <p><u>Ergänzend dargestellte Analysen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 8 Punkte gegenüber Baseline zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten (beobachtete Responderanteile sowie geschätzt aus dem GLMM; Anhang 4-G, Tabelle 3-1.3 und 3-1.4) • Deskriptive Darstellung der Scores zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten (Anhang 4-G, Tabelle 3-1.1) • Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM-Analyse zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie als Mittelwert der Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168 (Anhang 4-G, Tabelle 3-1.2) • Graphische Darstellung der Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM-Analyse zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten (Anhang 4-G, Abbildung 3-1.2) <p><u>Statistische Methodik</u></p> <p>Die Auswertungen zu den Responderanalysen basieren auf einem generalisierten linearen gemischten Modell (GLMM) unter Verwendung einer Logit-Link-Funktion mit der Beobachtungszeit (Visite) in Wochen als kontinuierliche Kovariate. Das Modell enthält die Modellterme Behandlung und Baseline-Wert sowie die Interaktionsterme Visite*Behandlung, Visite*Baseline-Wert, Visite*Visite*Behandlung und Visite*Visite*Baseline-Wert (quadratische Terme der Visitenwoche für die Interaktionen zwischen Behandlung und Visite sowie Baseline-Wert und Visite geben das zeitliche Auftreten von Respondern erwartungsgemäß gut wieder).</p> <p>Dabei wurde für die Wahrscheinlichkeit, ein Responder zu sein, zunächst das oben beschriebene GLMM geschätzt. Aus diesem wurden die prädiktiven Responsewahrscheinlichkeiten je Patient (gegeben seiner zugeteilten Behandlung) ermittelt (marginale Standardisierung) und über die Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168 gemittelt. Die Berechnung der Schätzer und der 95 %-Konfidenzintervalle für die marginalen Responderanteile, Risk Ratio und Risikodifferenz erfolgte als Median, 2,5tes und 97,5tes Perzentil durch 1000 Bootstrap-Stichproben. Odds Ratio mit Wald-95 %-Konfidenzintervall und p-Wert wurden unter Verwendung der marginalen Responderanteile durch den linearen Prädiktor „Behandlung“ aus dem GLMM geschätzt.</p> <p>Die Analyse der Änderung gegenüber Baseline erfolgte mit Hilfe eines MMRM mit den Stratifizierungsfaktoren (vorheriger Anti-C5-Antikörper, Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung), dem Alter (dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 45 Jahre), dem Geschlecht, der Visite, der Behandlung und dem Baseline-Wert als feste</p>

Effekte sowie den Interaktionstermen Visite*Behandlung und Visite*Baseline-Wert. Zur Analyse wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. Basierend auf der MMRM-Analyse wurde die Least-Square-Mittelwertdifferenz mit zugehörigem 95 %-Konfidenzintervall sowie der p-Wert berechnet.

Die Auswertung erfolgte jeweils ohne Verwendung von Imputationsmethoden zur Ersetzung fehlender Werte. Interkurrente Ereignisse (Behandlungsabbruch, Durchbruchhämolyse, MAVE bzw. EK-Transfusion) wurden gemäß einer „Treatment Policy“-Strategie behandelt, d.h. auch Daten, die nach Auftreten dieser Ereignisse erhoben wurden, gingen wie beobachtet in die Analyse ein und wurden nicht durch imputierte Werte ersetzt. Für Details zum Umgang mit fehlenden Werten sowie interkurrenten Ereignissen siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.

Die Auswertung erfolgte basierend auf der FAS-Analysepopulation, die alle randomisierten Patienten umfasst. In die Analyse gingen dabei alle Patienten ein, für die zu Baseline sowie mindestens einem Folgezeitpunkt eine Erhebung vorlag.

Erhebung

Der FACIT-Fatigue wurde beim Screening sowie an Tag 1, Tag 7, Tag 14, Tag 42, Tag 84, Tag 126, Tag 140, Tag 154 und Tag 168 der randomisierten Studienphase ausgefüllt.

Für Angaben zu den Erhebungszeitpunkten siehe auch Tabelle 4-79.

Abkürzungen: EK, Erythrozytenkonzentrat; FACIT, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; FAS, Full Analysis Set; GLMM, generalized linear mixed model; MAVE, Major Adverse Vascular Event; MMRM, mixed model with repeated measures; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie

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

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (FACIT-Fatigue)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
APPLY-PNH	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Abkürzungen: FACIT, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; ITT, Intention to treat; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Aufgrund des offenen Studiendesigns kann eine Verzerrung der Ergebnisse dieses subjektiv erhobenen Endpunkts nicht ausgeschlossen werden.

Weitere Faktoren, die zu einem erhöhten endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial führen würden, liegen nicht vor. Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es gab weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Die Rücklaufquoten waren bis zum Ende der randomisierten Studienphase in beiden Studienarmen hoch (Tabelle 4-30). Der Anteil der Patienten, für die zu Baseline sowie mindestens einem Folgezeitpunkt eine Erhebung vorlag und die deshalb in die Responderanalyse mittels GLMM sowie die Auswertung der stetigen Daten mittels MMRM eingingen, betrug 100 % im Iptacopan-Arm bzw. 94,3 % im Vergleichsarm. Werte zu Baseline sowie zu mindestens einer der Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168 lagen für 100 % der Patienten im Iptacopan-Arm bzw. für 88,6 % der Patienten im Vergleichsarm vor. Der Anteil fehlender Werte ist somit gering. Da das Fehlen von Werten überwiegend durch technische Probleme im Zusammenhang mit der Benutzung des elektronischen Erhebungssystems zurückzuführen war [43], kann für den Hauptteil fehlender Werte außerdem angenommen werden, dass ihr Fehlen zufällig ist. Von einer relevanten Verzerrung der Ergebnisse durch fehlende Werte ist – auch vor dem Hintergrund der Größe des beobachteten Effekts – somit nicht auszugehen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (FACIT-Fatigue)“ aufgrund des offenen Studiendesigns als „hoch“ eingestuft. Siehe auch Tabelle 4-80 in Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

Tabelle 4-30: Rücklaufquoten für den Fragebogen FACIT-Fatigue

Studie Zeitpunkt	Iptacopan N = 62	Anti-C5-Antikörper N = 35
APPLY-PNH (Randomisierte Studienphase)		
Patienten mit ausgefülltem Fragebogen, n (%)		
Baseline	62 (100)	33 (94,3)
Tag 7	60 (96,8)	27 (77,1)
Tag 14	57 (91,9)	28 (80,0)
Tag 42	61 (98,4)	32 (91,4)
Tag 84	57 (91,9)	29 (82,9)
Tag 126	58 (93,5)	29 (82,9)
Tag 140	59 (95,2)	28 (80,0)
Tag 154	56 (90,3)	28 (80,0)
Tag 168	60 (96,8)	30 (85,7)
Tag 126 bis 168 ^a	62 (100)	31 (88,6)
Baseline sowie mindestens ein Folgezeitpunkt ^b	62 (100)	33 (94,3)
^a ausgefüllter Fragebogen zu Baseline sowie zu mindestens einer Visite im Zeitraum von Tag 126 bis Tag 168 ^b Entspricht der Zahl der Patienten, die in der Auswertung mittels GLMM (Tabelle 4-31) bzw. MMRM (Anhang 4-G, Tabelle 3-1.2) berücksichtigt wurden. Abkürzungen: FACIT, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; GLMM, generalized linear mixed model; MMRM, mixed model with repeated measures; n, Zahl der Patienten mit ausgefülltem Fragebogen; N, Zahl der randomisierten Patienten; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie Quelle: APPLY-PNH Zusatzanalysen Tabelle 1-2.1		

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (FACIT-Fatigue)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (FACIT-Fatigue)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt	Iptacopan (N = 62)		Anti-C5-Antikörper (N = 35)		Iptacopan vs. Anti-C5-Antikörper			p-Wert ^b
	n/N ^a	Modellgeschätzter Responderanteil, % [95 %-KI] ^b	n/N ^a	Modellgeschätzter Responderanteil, % [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	
APPLY-PNH (Randomisierte Studienphase)								
FACIT-Fatigue – Anteil der Patienten mit Verbesserung (Tag 126 bis 168)^{c,d}								
Fatigue-Skala	32/62	53,8 [43,3; 63,6]	3/31	16,5 [7,4; 25,6]	3,23 [2,10; 7,36]	29,86 [8,28; 107,69]	37,36 [25,34; 50,35]	< 0,001
<p>^a Zahl der Patienten, für die zu Baseline sowie zu mindestens einer Visite im Zeitraum von Tag 126 bis Tag 168 ein ausgefüllter Fragebogen vorliegt; die Zahl der Patienten, die insgesamt in die Auswertung mittels GLMM eingingen, entspricht der Zahl der Patienten mit Werten zu Baseline sowie mindestens einem Folgezeitpunkt (62 Patienten im Iptacopan-Arm bzw. 33 Patienten im Anti-C5-Antikörper-Arm; vgl. Tabelle 4-30).</p> <p>^b Basierend auf einem linearen gemischten Modell (GLMM) unter Verwendung einer Logit-Link-Funktion mit den Modelltermen Behandlung und Baseline-Wert sowie den Interaktionstermen Visite*Behandlung, Visite*Baseline-Wert, Visite*Visite*Behandlung und Visite*Visite*Baseline-Wert. OR mit Wald-95 %-KI und p-Wert wurden aus dem GLMM geschätzt. Die marginalen Responderanteile, RR und RD (jeweils inkl. 95 %-KI) wurden durch Bootstrap ermittelt.</p> <p>^c Eine Zunahme des Scores um ≥ 8 Punkte im Vergleich zu Baseline wurde als Verbesserung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 52).</p> <p>^d Dargestellt sind jeweils die Mittelwerte der Schätzer für die Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168. Die beobachtete Zahl der Patienten mit Ereignis (n) wurde basierend auf dem Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline für die Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168 der einzelnen Patienten ermittelt.</p> <p>Abkürzungen: FACIT, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; GLMM, generalized linear mixed model; KI, Konfidenzintervall; n, Zahl der Patienten mit Ereignis; N, Zahl der randomisierten Patienten; OR, Odds Ratio; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; RD, Risikodifferenz; RR, Risk Ratio</p> <p>Quelle: APPLY-PNH Zusatzanalysen Tabelle 3-1.3, Tabelle 3-1.4</p>								

Die Erhebung von Fatigue erfolgte in der Studie APPLY-PNH mit Hilfe des FACIT-Fatigue-Fragebogens, der speziell zur Messung der Fatigue bei Patienten mit chronischen Erkrankungen entwickelt wurde [30, 31]. Aus den 13 Items des Instruments, über die das Ausmaß der Fatigue und die hierdurch bedingte Beeinträchtigung alltäglicher Aktivitäten und Funktionen erfasst werden, berechnet sich der FACIT-Fatigue-Score mit Werten zwischen 0 und 52, wobei höhere Werte geringere Beschwerden anzeigen (Tabelle 4-28). Für die Nutzenbewertung wurde die prädefinierte Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des FACIT-Fatigue um die MID von ≥ 8 Punkten herangezogen [43], die dem vom IQWiG geforderten Schwellenwert von 15 % der Skalenspannweite entspricht [5]. Der Behandlungsvergleich erfolgte gemäß der a priori geplanten Auswertung über den Mittelwert der Schätzer für die 4 Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168 [40].

Aus der dargestellten Responderanalyse ergab sich eine klare Überlegenheit von Iptacopan hinsichtlich einer klinisch relevanten Verbesserung der belastenden Fatigue (Tabelle 4-31) [120]. So war der aus der GLMM-Analyse geschätzte Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des FACIT-Fatigue um ≥ 8 Punkte unter der Therapie mit Iptacopan mehr als dreimal so hoch wie unter der Kontrolle (53,8 % vs. 16,5 %). Dies entspricht einem statistisch signifikanten Vorteil für Iptacopan (RR [95 %-KI]: 3,23 [2,10; 7,36]; $p < 0,001$).

Auch die in Anhang 4-G ergänzend dargestellte Auswertung der stetigen Daten mittels MMRM-Analyse bestätigt die statistisch signifikante Überlegenheit von Iptacopan mit einer adjustierten Mittelwertdifferenz (LS-MD) von 8,34 Punkten (95 %-KI [5,26; 11,41]) für die Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168 ($p < 0,001$) [120]. Dabei war die Verbesserung des FACIT-Fatigue unter der Iptacopan-Therapie bereits innerhalb weniger Wochen nach Therapiebeginn zu verzeichnen und hielt bis zum Ende der Extensionsphase nach 48 Wochen an. Mit Werten zwischen 41,7 und 43,6 Punkten lagen die mittleren FACIT-Fatigue-Scores im Iptacopan-Arm ab Tag 42 außerdem dauerhaft in dem für die Normalbevölkerung beobachteten Bereich (40,5 bis 43,6 Punkte) [100, 120-123].

Zusammenfassend belegen die Ergebnisse der APPLY-PNH Studie somit eine ebenso deutliche wie langanhaltende Verbesserung der Fatigue, die eines der zentralen und am stärksten belastenden Symptome der PNH-Erkrankung darstellt [27-29].

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

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.5 Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-32: Operationalisierung von „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“

Studie	Operationalisierung
APPLY-PNH	<p>Die Erhebung der Krankheitssymptomatik erfolgte mit Hilfe des EORTC QLQ-C30 (Version 3). Dieser enthält 8 Symptomskalen zur Erfassung der Symptome Fatigue, Dyspnoe, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Übelkeit / Erbrechen, Obstipation und Diarrhö, die jeweils separat ausgewertet werden. Der Bezugszeitraum ist die vergangene Woche. Die einzelnen Items werden auf einer Skala von 1 bis 4 bewertet, die zur Auswertung in eine Skala von 0 bis 100 transformiert wird. Höhere Werte sind dabei mit einer stärker ausgeprägten Symptomatik gleichzusetzen.</p> <p><u>Dargestellte Operationalisierungen</u></p> <p>Hauptanalyse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer Verbesserung (d.h. Abnahme des Scores) um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline aus dem GLMM (Mittelwert der Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168) <p><u>Ergänzend dargestellte Analysen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten (beobachtete Responderanteile sowie geschätzt aus dem GLMM; Anhang 4-G, Tabelle 3-2.3 und 3-2.4) • Deskriptive Darstellung der Scores zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten (Anhang 4-G, Tabelle 3-2.1) • Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM-Analyse zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie als Mittelwert der Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168 (Anhang 4-G, Tabelle 3-2.2) • Graphische Darstellung der Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM-Analyse zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten (Anhang 4-G, Abbildung 3-2.2) <p><u>Statistische Methodik</u></p> <p>Die Auswertungen zu den Responderanalysen basieren auf einem generalisierten linearen gemischten Modell (GLMM) unter Verwendung einer Logit-Link-Funktion mit der Beobachtungszeit (Visite) in Wochen als kontinuierliche Kovariate. Das Modell enthält die Modellterme Behandlung und Baseline-Wert sowie die Interaktionsterme Visite*Behandlung, Visite*Baseline-Wert, Visite*Visite*Behandlung und Visite*Visite*Baseline-Wert (quadratische Terme der Visitenwoche für die Interaktionen zwischen Behandlung und Visite sowie Baseline-Wert und Visite geben das zeitliche Auftreten von Respondern erwartungsgemäß gut wieder).</p> <p>Dabei wurde für die Wahrscheinlichkeit, ein Responder zu sein, zunächst das oben beschriebene GLMM geschätzt. Aus diesem wurden die prädiktiven Responsewahrscheinlichkeiten je Patient (gegeben seiner zugeteilten Behandlung) ermittelt (marginale Standardisierung) und über die Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168 gemittelt. Die Berechnung der Schätzer und der 95 %-Konfidenzintervalle für die marginalen Responderanteile, Risk Ratio und Risikodifferenz erfolgte als Median, 2,5tes und 97,5tes Perzentil durch 1000 Bootstrap-Stichproben. Odds Ratio mit Wald-95 %-Konfidenzintervall und p-Wert wurden unter Verwendung der marginalen Responderanteile durch den linearen Prädiktor „Behandlung“ aus dem GLMM geschätzt.</p> <p>Die Analyse der Änderung gegenüber Baseline erfolgte mit Hilfe eines MMRM mit den Stratifizierungsfaktoren (vorheriger Anti-C5-Antikörper, Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung), dem Alter (dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 45 Jahre), dem Geschlecht, der Visite, der Behandlung und dem Baseline-Wert als feste</p>

Effekte sowie den Interaktionstermen Visite*Behandlung und Visite*Baseline-Wert. Zur Analyse wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. Basierend auf der MMRM-Analyse wurde die Least-Square-Mittelwertdifferenz mit zugehörigem 95 %-Konfidenzintervall sowie der p-Wert berechnet.

Die Auswertung erfolgte ohne Verwendung von Imputationsmethoden zur Ersetzung fehlender Werte. Interkurrente Ereignisse (Behandlungsabbruch, Durchbruchhämolyse, MAVE bzw. EK-Transfusion) wurden gemäß einer „Treatment Policy“-Strategie behandelt, d.h. auch Daten, die nach Auftreten dieser Ereignisse erhoben wurden, gingen wie beobachtet in die Analyse ein und wurden nicht durch imputierte Werte ersetzt. Für Details zum Umgang mit fehlenden Werten sowie interkurrenten Ereignissen siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.

Die Auswertung erfolgte basierend auf der FAS-Analysepopulation, die alle randomisierten Patienten umfasst. In die Analyse gingen dabei alle Patienten ein, für die zu Baseline sowie mindestens einem Folgezeitpunkt eine Erhebung vorlag.

Erhebung

Der EORTC QLQ-C30 wurde beim Screening sowie an Tag 1, Tag 14, Tag 42, Tag 84, Tag 126, Tag 140, Tag 154 und Tag 168 der randomisierten Studienphase ausgefüllt.

Für Angaben zu den Erhebungszeitpunkten siehe auch Tabelle 4-79.

Abkürzungen: EK, Erythrozytenkonzentrat; EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; FAS, Full Analysis Set; GLMM, generalized linear mixed model; MAVE, Major Adverse Vascular Event; MMRM, mixed model with repeated measures; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie

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

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
APPLY-PNH	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; ITT, Intention to treat; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Aufgrund des offenen Studiendesigns kann eine Verzerrung der Ergebnisse dieses subjektiv erhobenen Endpunkts nicht ausgeschlossen werden.

Weitere Faktoren, die zu einem erhöhten endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial führen würden, liegen jedoch nicht vor. Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es gab weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Die Rücklaufquoten waren bis zum Ende der randomisierten Studienphase in beiden Studienarmen hoch (Tabelle 4-34). Der Anteil der Patienten, für die zu Baseline sowie mindestens einem Folgezeitpunkt eine Erhebung vorlag und die deshalb in die Responderanalyse mittels GLMM sowie die Auswertung der stetigen Daten mittels MMRM eingingen, betrug 100 % im Iptacopan-Arm bzw. 94,3 % im Vergleichsarm. Werte zu Baseline sowie zu mindestens einer der Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168 lagen für 100 % der Patienten im Iptacopan-Arm bzw. für 88,6 % der Patienten im Vergleichsarm vor. Der Anteil fehlender Werte ist somit gering. Da das Fehlen von Werten zudem überwiegend durch technische Probleme im Zusammenhang mit der Benutzung des elektronischen Erhebungssystems zurückzuführen war [43], kann für den Hauptteil fehlender Werte angenommen werden, dass ihr Fehlen zufällig war. Von einer relevanten Verzerrung der Ergebnisse durch fehlende Werte ist – auch vor dem Hintergrund der Größe der beobachteten Effekte – somit nicht auszugehen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ aufgrund des offenen Studiendesigns als „hoch“ eingestuft. Siehe auch Tabelle 4-80 in Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

Tabelle 4-34: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-C30

Studie Zeitpunkt	Iptacopan N = 62	Anti-C5-Antikörper N = 35
APPLY-PNH (Randomisierte Studienphase)		
Patienten mit ausgefülltem Fragebogen, n (%)		
Baseline	62 (100)	33 (94,3)
Tag 14	57 (91,9)	28 (80,0)
Tag 42	61 (98,4)	32 (91,4)
Tag 84	57 (91,9)	29 (82,9)
Tag 126	58 (93,5)	29 (82,9)
Tag 140	59 (95,2)	28 (80,0)
Tag 154	56 (90,3)	28 (80,0)
Tag 168	60 (96,8)	30 (85,7)
Tag 126 bis 168 ^a	62 (100)	31 (88,6)
Baseline sowie mindestens ein Folgezeitpunkt ^b	62 (100)	33 (94,3)
^a ausgefüllter Fragebogen zu Baseline sowie zu mindestens einer Visite im Zeitraum von Tag 126 bis Tag 168 ^b Entspricht der Zahl der Patienten, die in der Auswertung mittels GLMM (Tabelle 4-35 und Tabelle 4-55) bzw. MMRM (Anhang 4-G, Tabelle 3-2.2 und Tabelle 3-3.2) berücksichtigt wurden.		
Abkürzungen: EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; GLMM, generalized linear mixed model; MMRM, mixed model with repeated measures; n, Zahl der Patienten mit ausgefülltem Fragebogen; N, Zahl der randomisierten Patienten; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie Quelle: APPLY-PNH Zusatzanalysen Tabelle 1-2.2		

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt	Iptacopan (N = 62)		Anti-C5-Antikörper (N = 35)		Iptacopan vs. Anti-C5-Antikörper			p-Wert ^b
	n/N ^a	Modellgeschätzter Responderanteil, % [95 %-KI] ^b	n/N ^a	Modellgeschätzter Responderanteil, % [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	
APPLY-PNH (Randomisierte Studienphase)								
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Anteil der Patienten mit Verbesserung (Tag 126 bis 168)^{c,d}								
Fatigue	40/62	69,4 [59,4; 78,3]	12/31	39,5 [26,4; 51,6]	1,74 [1,38; 2,59]	10,22 [3,29; 31,76]	29,46 [17,88; 44,07]	< 0,001
Übelkeit / Erbrechen	8/62	10,6 [4,3; 17,0]	4/31	6,8 [2,0; 11,9]	1,55 [0,84; 4,75]	3,55 [0,42; 29,86]	3,74 [-1,20; 10,51]	0,244
Schmerzen	16/62	25,6 [16,6; 35,3]	6/31	16,7 [8,8; 25,5]	1,50 [1,08; 2,75]	4,18 [0,97; 18,04]	8,71 [1,48; 17,69]	0,055
Dyspnoe	44/62	73,9 [63,7; 83,1]	10/31	42,3 [31,6; 52,5]	1,74 [1,40; 2,39]	12,19 [4,12; 36,04]	31,63 [20,14; 44,11]	< 0,001
Schlaflosigkeit	30/62	45,4 [35,2; 55,4]	12/31	49,7 [36,4; 61,4]	0,92 [0,73; 1,19]	0,70 [0,20; 2,39]	-4,12 [-14,97; 7,19]	0,564
Appetitverlust	15/62	26,5 [17,9; 35,5]	8/31	23,7 [15,4; 32,0]	1,11 [0,86; 1,55]	1,80 [0,37; 8,77]	2,65 [-3,72; 10,44]	0,467
Obstipation	6/62	11,8 [6,2; 18,8]	2/31	7,9 [2,2; 14,0]	1,42 [0,87; 4,94]	3,84 [0,40; 37,23]	3,47 [-1,24; 11,13]	0,246
Diarrhö	6/62	14,2 [7,6; 21,7]	4/31	14,3 [6,9; 22,1]	0,99 [0,64; 1,85]	0,99 [0,20; 4,92]	-0,19 [-5,62; 7,49]	0,994
^a Zahl der Patienten, für die zu Baseline sowie zu mindestens einer Visite im Zeitraum von Tag 126 bis Tag 168 ein ausgefüllter Fragebogen vorliegt; die Zahl der Patienten, die insgesamt in die Auswertung mittels GLMM eingingen, entspricht der Zahl der Patienten mit Werten zu Baseline sowie mindestens einem Folgezeitpunkt (62 Patienten im Iptacopan-Arm bzw. 33 Patienten im Anti-C5-Antikörper-Arm; vgl. Tabelle 4-34). ^b Basierend auf einem linearen gemischten Modell (GLMM) unter Verwendung einer Logit-Link-Funktion mit den Modelltermen Behandlung und Baseline-Wert								

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

Studie Endpunkt	Iptacopan (N = 62)		Anti-C5-Antikörper (N = 35)		Iptacopan vs. Anti-C5-Antikörper			p-Wert ^b
	n/N ^a	Modellgeschätzter Responderanteil, % [95 %-KI] ^b	n/N ^a	Modellgeschätzter Responderanteil, % [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	
<p>sowie den Interaktionstermen Visite*Behandlung, Visite*Baseline-Wert, Visite*Visite*Behandlung und Visite*Visite*Baseline-Wert. OR mit Wald-95 %-KI und p-Wert wurden aus dem GLMM geschätzt. Die marginalen Responderanteile, RR und RD (jeweils inkl. 95 %-KI) wurden durch Bootstrap ermittelt.</p> <p>^c Eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zu Baseline wurde als Verbesserung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>^d Dargestellt sind jeweils die Mittelwerte der Schätzer für die Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168. Die beobachtete Zahl der Patienten mit Ereignis (n) wurde basierend auf dem Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline für die Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168 der einzelnen Patienten ermittelt.</p> <p>Abkürzungen: EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; GLMM, generalized linear mixed model; KI, Konfidenzintervall; n, Zahl der Patienten mit Ereignis; N, Zahl der randomisierten Patienten; OR, Odds Ratio; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; RD, Risikodifferenz; RR, Risk Ratio</p> <p>Quelle: APPLY-PNH Zusatzanalysen Tabelle 3-2.3, Tabelle 3-2.4</p>								

Krankheitsbedingte Symptome wurden in der Studie APPLY-PNH mit Hilfe der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben [6, 43], die die Symptome Fatigue, Dyspnoe, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Übelkeit / Erbrechen, Obstipation und Diarrhö erfassen [44]. Die einzelnen Skalen können jeweils Werte von 0 bis 100 annehmen, wobei höhere Werte eine stärker ausgeprägte Symptomatik anzeigen. Für die Nutzenbewertung wurde die Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung gegenüber Baseline basierend auf dem Mittelwert der Schätzer für die Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168 herangezogen, wobei als Responsekriterium der vom G-BA für diesen Fragebogen geforderte Schwellenwert von 10 Punkten diente [65].

Die Ergebnisse zum EORTC QLQ-C30 bestätigen den bereits in Abschnitt 4.3.1.3.1.4 mittels FACIT-Fatigue gezeigten Vorteil von Iptacopan hinsichtlich der Verbesserung der Fatigue (Tabelle 4-35) [120]. So war der modellgeschätzte Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Fatigue unter der Therapie mit Iptacopan statistisch signifikant höher als unter der Kontrolle (geschätzte Responderanteile: 69,4 % vs. 39,5 %; RR [95 %-KI]: 1,74 [1,38; 2,59]; $p < 0,001$). Auch für Dyspnoe zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Iptacopan (RR [95 %-KI]: 1,74 [1,40; 2,39]; $p < 0,001$). Der geschätzte Responderanteil betrug dabei 73,9 % im Iptacopan-Arm, aber nur 42,3 % im Anti-C5-Antikörper-Arm. Für die weiteren Symptomskalen ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Auch die in Anhang 4-G ergänzend dargestellte Auswertung der stetigen Daten mittels MMRM-Analyse bestätigt die statistisch signifikante Überlegenheit von Iptacopan mit einer LS-MD von -17,17 Punkten (95 %-KI [-23,96; -10,37]) für Fatigue und -22,47 Punkten (95 %-KI [-30,18; -14,76]) für Dyspnoe bezogen auf den Mittelwert der Schätzer zwischen Tag 126 und Tag 168 (jeweils $p < 0,001$) [120]. Dabei waren die unter der Iptacopan-Therapie beobachteten Verbesserungen bereits innerhalb weniger Wochen nach Therapiebeginn zu beobachten und blieben bis zum Ende der Extensionsphase nach 48 Wochen stabil [100].

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

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.6 Krankheitssymptomatik (Fatigue mittels PGIS, ergänzend dargestellt) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-36: Operationalisierung von „Krankheitssymptomatik (Fatigue mittels PGIS)“

Studie	Operationalisierung
APPLY-PNH	<p>Mit dem PGIS wurde der Schweregrad der Fatigue während der letzten 7 Tage auf einer 5-Punkte-Likert-Skala von 0 (keine Symptome) bis 4 (sehr schwere Symptome) erfasst.</p> <p><u>Dargestellte Operationalisierungen</u></p> <p><u>Ergänzend dargestellte Analysen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um mindestens eine Kategorie gegenüber Baseline aus dem GLMM (Mittelwert der Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168) • Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um mindestens eine Kategorie gegenüber Baseline zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten (beobachtete Responderanteile sowie geschätzt aus dem GLMM; Anhang 4-G, Tabelle 3-5.3 und 3-5.4) • Deskriptive Darstellung der Ergebnisse in den verschiedenen Kategorien (keine Symptome, leichte Symptome, mäßige Symptome, schwere Symptome, sehr schwere Symptome) zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten (Anhang 4-G, Tabelle 3-5.1) • Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM-Analyse zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie als Mittelwert der Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168 (Anhang 4-G, Tabelle 3-5.2) • Graphische Darstellung der Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM-Analyse zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten (Anhang 4-G, Abbildung 3-5.2) <p><u>Statistische Methodik</u></p> <p>Die Auswertungen zu den Responderanalysen basieren auf einem generalisierten linearen gemischten Modell (GLMM) unter Verwendung einer Logit-Link-Funktion mit der Beobachtungszeit (Visite) in Wochen als kontinuierliche Kovariate. Das Modell enthält die Modellterme Behandlung und Baseline-Wert sowie die Interaktionsterme Visite*Behandlung, Visite*Baseline-Wert, Visite*Visite*Behandlung und Visite*Visite*Baseline-Wert (quadratische Terme der Visitenwoche für die Interaktionen zwischen Behandlung und Visite sowie Baseline-Wert und Visite geben das zeitliche Auftreten von Respondern erwartungsgemäß gut wieder).</p> <p>Dabei wurde für die Wahrscheinlichkeit, ein Responder zu sein, zunächst das oben beschriebene GLMM geschätzt. Aus diesem wurden die prädiktiven Responsewahrscheinlichkeiten je Patient (gegeben seiner zugewiesenen Behandlung) ermittelt (marginale Standardisierung) und über die Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168 gemittelt. Die Berechnung der Schätzer und der 95 %-Konfidenzintervalle für die marginalen Responderanteile, Risk Ratio und Risikodifferenz erfolgte als Median, 2,5tes und 97,5tes Perzentil durch 1000 Bootstrap-Stichproben. Odds Ratio mit Wald-95 %-Konfidenzintervall und p-Wert wurden unter Verwendung der marginalen Responderanteile durch den linearen Prädiktor „Behandlung“ aus dem GLMM geschätzt.</p> <p>Die Analyse der Änderung gegenüber Baseline wurde unter Verwendung der ordinalen Variablen (0-4) durchgeführt. Sie erfolgte mit Hilfe eines MMRM mit den Stratifizierungsfaktoren (vorheriger Anti-C5-Antikörper, Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung), dem Alter (dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 45 Jahre), dem Geschlecht, der Visite, der Behandlung und dem Baseline-Wert als feste Effekte sowie den Interaktionstermen Visite*Behandlung und Visite*Baseline-Wert. Zur Analyse wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. Basierend auf der MMRM-Analyse wurde die Least-Square-Mittelwertdifferenz mit zugehörigem 95 %-Konfidenzintervall</p>

<p>sowie der p-Wert berechnet.</p> <p>Die Auswertung erfolgte ohne Verwendung von Imputationsmethoden zur Ersetzung fehlender Werte. Interkurrente Ereignisse (Behandlungsabbruch, Durchbruchhämolyse, MAVE bzw. EK-Transfusion) wurden gemäß einer „Treatment Policy“-Strategie behandelt, d.h. auch Daten, die nach Auftreten dieser Ereignisse erhoben wurden, gingen wie beobachtet in die Analyse ein und wurden nicht durch imputierte Werte ersetzt. Für Details zum Umgang mit fehlenden Werten sowie interkurrenten Ereignissen siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.</p> <p>Die Auswertung erfolgte basierend auf der FAS-Analysepopulation, die alle randomisierten Patienten umfasst. In die Analyse gingen dabei alle Patienten ein, für die zu Baseline sowie mindestens einem Folgezeitpunkt eine Erhebung vorlag.</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Der PGIS wurde beim Screening sowie an Tag 1, Tag 7, Tag 14, Tag 42, Tag 84, Tag 126, Tag 140, Tag 154 und Tag 168 der randomisierten Studienphase ausgefüllt.</p> <p>Für Angaben zu den Erhebungszeitpunkten siehe auch Tabelle 4-79.</p>
<p>Abkürzungen: EK, Erythrozytenkonzentrat; FAS, Full Analysis Set; GLMM, generalized linear mixed model; MAVE, Major Adverse Vascular Event; MMRM, mixed model with repeated measures; PGIS, Patient Global Impression of Severity; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie</p>

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

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

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (Fatigue mittels PGIS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
APPLY-PNH	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Abkürzungen: ITT, Intention to treat; PGIS, Patient Global Impression of Severity; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Aufgrund des offenen Studiendesigns kann eine Verzerrung der Ergebnisse dieses subjektiv erhobenen Endpunkts nicht ausgeschlossen werden.

Weitere Faktoren, die zu einem erhöhten endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial führen würden, liegen jedoch nicht vor. Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es gab weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Die Rücklaufquoten waren bis zum Ende der randomisierten Studienphase in beiden Studienarmen hoch (Tabelle 4-38). Der Anteil der Patienten, für die zu Baseline sowie mindestens einem Folgezeitpunkt eine Erhebung vorlag und die deshalb in die Responderanalyse mittels GLMM sowie die Auswertung der stetigen Daten mittels MMRM eingingen, betrug 100 % im Iptacopan-Arm bzw. 94,3 % im Vergleichsarm. Werte zu Baseline sowie zu mindestens einer der Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168 lagen für 100 % der Patienten im Iptacopan-Arm bzw. für 88,6 % der Patienten im Vergleichsarm vor. Der Anteil fehlender Werte ist somit gering. Da das Fehlen von Werten zudem überwiegend durch technische Probleme im Zusammenhang mit der Benutzung des elektronischen Erhebungssystems zurückzuführen war [43], kann für den Hauptteil fehlender Werte angenommen werden, dass ihr Fehlen zufällig war. Von einer relevanten Verzerrung der Ergebnisse durch fehlende Werte ist – auch vor dem Hintergrund der Größe des beobachteten Effekts – somit nicht auszugehen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (Fatigue mittels PGIS)“ aufgrund des offenen Studiendesigns als „hoch“ eingestuft. Siehe auch Tabelle 4-80 in Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

Tabelle 4-38: Rücklaufquoten für den Fragebogen PGIS

Studie Zeitpunkt	Iptacopan N = 62	Anti-C5-Antikörper N = 35
APPLY-PNH (Randomisierte Studienphase)		
Patienten mit ausgefülltem Fragebogen, n (%)		
Baseline	62 (100)	33 (94,3)
Tag 7	60 (96,8)	27 (77,1)
Tag 14	57 (91,9)	28 (80,0)
Tag 42	61 (98,4)	32 (91,4)
Tag 84	57 (91,9)	29 (82,9)
Tag 126	58 (93,5)	29 (82,9)
Tag 140	58 (93,5)	28 (80,0)
Tag 154	56 (90,3)	28 (80,0)
Tag 168	60 (96,8)	30 (85,7)
Tag 126 bis 168 ^a	62 (100)	31 (88,6)
Baseline sowie mindestens ein Folgezeitpunkt ^b	62 (100)	33 (94,3)
^a ausgefüllter Fragebogen zu Baseline sowie zu mindestens einer Visite im Zeitraum von Tag 126 bis Tag 168 ^b Entspricht der Zahl der Patienten, die in der Auswertung mittels GLMM (Tabelle 4-39) bzw. MMRM (Anhang 4-G, Tabelle 3-5.2) berücksichtigt wurden. Abkürzungen: GLMM, generalized linear mixed model; MMRM, mixed model with repeated measures; n, Zahl der Patienten mit ausgefülltem Fragebogen; N, Zahl der randomisierten Patienten; PGIS, Patient Global Impression of Severity; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie Quelle: APPLY-PNH Zusatzanalysen Tabelle 3-5.1		

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

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (Fatigue mittels PGIS)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (Fatigue mittels PGIS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt	Iptacopan (N = 62)		Anti-C5-Antikörper (N = 35)		Iptacopan vs. Anti-C5-Antikörper			p-Wert ^b
	n/N ^a	Modellgeschätzter Responderanteil, % [95 %-KI] ^b	n/N ^a	Modellgeschätzter Responderanteil, % [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	
APPLY-PNH (Randomisierte Studienphase)								
Fatigue mittels PGIS – Anteil der Patienten mit Verbesserung (Tag 126 bis 168)^{c,d}								
PGIS	27/62	59,2 [48,9; 69,0]	5/31	25,6 [15,5; 35,6]	2,30 [1,67; 3,70]	19,19 [5,90; 62,42]	33,40 [22,15; 45,34]	< 0,001
<p>^a Zahl der Patienten, für die zu Baseline sowie zu mindestens einer Visite im Zeitraum von Tag 126 bis Tag 168 ein ausgefüllter Fragebogen vorliegt; die Zahl der Patienten, die insgesamt in die Auswertung mittels GLMM eingingen, entspricht der Zahl der Patienten mit Werten zu Baseline sowie mindestens einem Folgezeitpunkt (62 Patienten im Iptacopan-Arm bzw. 33 Patienten im Anti-C5-Antikörper-Arm; vgl. Tabelle 4-38).</p> <p>^b Basierend auf einem linearen gemischten Modell (GLMM) unter Verwendung einer Logit-Link-Funktion mit den Modelltermen Behandlung und Baseline-Wert sowie den Interaktionstermen Visite*Behandlung, Visite*Baseline-Wert, Visite*Visite*Behandlung und Visite*Visite*Baseline-Wert. OR mit Wald-95 %-KI und p-Wert wurden aus dem GLMM geschätzt. Die marginalen Responderanteile, RR und RD (jeweils inkl. 95 %-KI) wurden durch Bootstrap ermittelt.</p> <p>^c Eine Verbesserung um mindestens eine Kategorie im Vergleich zu Baseline wurde als Verbesserung angesehen (Kategorien: keine Symptome, leichte Symptome, mäßige Symptome, schwere Symptome, sehr schwere Symptome).</p> <p>^d Dargestellt sind jeweils die Mittelwerte der Schätzer für die Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168. Die beobachtete Zahl der Patienten mit Ereignis (n) wurde basierend auf dem Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline für die Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168 der einzelnen Patienten ermittelt.</p> <p>Abkürzungen: GLMM, generalized linear mixed model; KI, Konfidenzintervall; n, Zahl der Patienten mit Ereignis; N, Zahl der randomisierten Patienten; OR, Odds Ratio; PGIS, Patient Global Impression of Severity; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; RD, Risikodifferenz; RR, Risk Ratio</p> <p>Quelle: APPLY-PNH Zusatzanalysen Tabelle 3-5.3, Tabelle 3-5.4</p>								

Mit Hilfe des PGIS wurde in der APPLY-PNH-Studie der Schweregrad der Fatigue auf einer Skala von 0 (keine Symptome) bis 4 (sehr schwere Symptome) erfasst [40]. Da Fatigue in der Studie bereits mittels FACIT-Fatigue sowie EORTC QLQ-C30 erfasst wurde, erfolgte die Darstellung der Ergebnisse des PGIS nur ergänzend. Analog zur Vorgehensweise bei den anderen PRO-Endpunkten wurde zur Auswertung die Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer Verbesserung gegenüber Baseline basierend auf dem Mittelwert der Schätzer für die Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168 herangezogen. Als Responder wurden Patienten gezählt, die eine Verbesserung um mindestens eine Kategorie erreicht hatten.

Die in Tabelle 4-39 dargestellten Ergebnisse zum PGIS bestätigen die Überlegenheit von Iptacopan hinsichtlich einer klinisch relevanten Verbesserung der Fatigue, die bereits mittels FACIT-Fatigue (Abschnitt 4.3.1.3.1.4) und EORTC QLQ-C30 (Abschnitt 4.3.1.3.1.5) gezeigt wurde. So lag der aus der GLMM-Analyse geschätzte Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der mittels PGIS erhobenen Fatigue um mindestens eine Kategorie bei 59,2 % unter der Therapie mit Iptacopan im Vergleich zu 25,6 % unter der Anti-C5-Antikörper-Behandlung. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 2,30 [1,67; 3,70]; $p < 0,001$) [120].

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

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.7 Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-40: Operationalisierung von „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“

Studie	Operationalisierung
APPLY-PNH	<p>Die Erhebung des allgemeinen Gesundheitszustandes erfolgte mit Hilfe der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D. Diese erfasst den aktuellen durch den Patienten bewerteten Gesundheitszustand auf einer Thermometerskala von 0 bis 100, wobei höhere Werte mit einem besseren Zustand bzw. einem besseren Befinden des Patienten gleichzusetzen sind.</p> <p><u>Dargestellte Operationalisierungen</u></p> <p><u>Hauptanalyse:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer Verbesserung (d.h. Zunahme des Scores) um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline aus dem GLMM (Mittelwert der Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168) <p><u>Ergänzend dargestellte Analysen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 15 Punkte gegenüber Baseline zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten (beobachtete Responderanteile sowie geschätzt aus dem GLMM; Anhang 4-G, Tabelle 3-4.3 und 3-4.4) • Deskriptive Darstellung der Scores zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten (Anhang 4-G, Tabelle 3-4.1) • Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM-Analyse zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie als Mittelwert der Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168 (Anhang 4-G, Tabelle 3-4.2) • Graphische Darstellung der Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM-Analyse zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten (Anhang 4-G, Abbildung 3-4.2) <p><u>Statistische Methodik</u></p> <p>Die Auswertungen zu den Responderanalysen basieren auf einem generalisierten linearen gemischten Modell (GLMM) unter Verwendung einer Logit-Link-Funktion mit der Beobachtungszeit (Visite) in Wochen als kontinuierliche Kovariate. Das Modell enthält die Modellterme Behandlung und Baseline-Wert sowie die Interaktionsterme Visite*Behandlung, Visite*Baseline-Wert, Visite*Visite*Behandlung und Visite*Visite*Baseline-Wert (quadratische Terme der Visitenwoche für die Interaktionen zwischen Behandlung und Visite sowie Baseline-Wert und Visite geben das zeitliche Auftreten von Respondern erwartungsgemäß gut wieder).</p> <p>Dabei wurde für die Wahrscheinlichkeit, ein Responder zu sein, zunächst das oben beschriebene GLMM geschätzt. Aus diesem wurden die prädiktiven Responsewahrscheinlichkeiten je Patient (gegeben seiner zugeteilten Behandlung) ermittelt (marginale Standardisierung) und über die Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168 gemittelt. Die Berechnung der Schätzer und der 95 %-Konfidenzintervalle für die marginalen Responderanteile, Risk Ratio und Risikodifferenz erfolgte als Median, 2,5tes und 97,5tes Perzentil durch 1000 Bootstrap-Stichproben. Odds Ratio mit Wald-95 %-Konfidenzintervall und p-Wert wurden unter Verwendung der marginalen Responderanteile durch den linearen Prädiktor „Behandlung“ aus dem GLMM geschätzt.</p> <p>Die Analyse der Änderung gegenüber Baseline erfolgte mit Hilfe eines MMRM mit den Stratifizierungsfaktoren (vorheriger Anti-C5-Antikörper, Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung), dem Alter (dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 45 Jahre), dem Geschlecht, der Visite, der Behandlung und dem Baseline-Wert als feste Effekte sowie den Interaktionstermen Visite*Behandlung und Visite*Baseline-Wert. Zur Analyse wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. Basierend auf der MMRM-Analyse wurde die Least-Square-Mittelwertdifferenz mit zugehörigem 95 %-Konfidenzintervall</p>

sowie der p-Wert berechnet.

Die Auswertung erfolgte ohne Verwendung von Imputationsmethoden zur Ersetzung fehlender Werte. Interkurrente Ereignisse (Behandlungsabbruch, Durchbruchhämolyse, MAVE bzw. EK-Transfusion) wurden gemäß einer „Treatment Policy“-Strategie behandelt, d.h. auch Daten, die nach Auftreten dieser Ereignisse erhoben wurden, gingen wie beobachtet in die Analyse ein und wurden nicht durch imputierte Werte ersetzt. Für Details zum Umgang mit fehlenden Werten sowie interkurrenten Ereignissen siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.

Die Auswertung erfolgte basierend auf der FAS-Analysepopulation, die alle randomisierten Patienten umfasst. In die Analyse gingen dabei alle Patienten ein, für die zu Baseline sowie mindestens einem Folgezeitpunkt eine Erhebung vorlag.

Erhebung

Der EQ-5D wurde beim Screening sowie an Tag 1, Tag 14, Tag 42, Tag 84, Tag 126, Tag 140, Tag 154 und Tag 168 der randomisierten Studienphase ausgefüllt.

Für Angaben zu den Erhebungszeitpunkten siehe auch Tabelle 4-79.

Abkürzungen: EK, Erythrozytenkonzentrat; EQ-5D, European Quality of Life-5 Dimensions; FAS, Full Analysis Set; GLMM, generalized linear mixed model; MAVE, Major Adverse Vascular Event; MMRM, mixed model with repeated measures; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; VAS, visuelle Analogskala

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

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

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
APPLY-PNH	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Abkürzungen: EQ-5D, European Quality of Life-5 Dimensions; ITT, Intention to treat; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; VAS, visuelle Analogskala

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Aufgrund des offenen Studiendesigns kann eine Verzerrung der Ergebnisse dieses subjektiv erhobenen Endpunkts nicht ausgeschlossen werden.

Weitere Faktoren, die zu einem erhöhten endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial führen würden, liegen jedoch nicht vor. Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es gab weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Die Rücklaufquoten waren bis zum Ende der randomisierten Studienphase in beiden Studienarmen hoch (Tabelle 4-42). Der Anteil der Patienten, für die zu Baseline sowie mindestens einem Folgezeitpunkt eine Erhebung vorlag und die deshalb in die Responderanalyse mittels GLMM sowie die Auswertung der stetigen Daten mittels MMRM eingingen, betrug 100 % im Iptacopan-Arm bzw. 94,3 % im Vergleichsarm. Werte zu Baseline sowie zu mindestens einer der Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168 lagen für 100 % der Patienten im Iptacopan-Arm bzw. für 88,6 % der Patienten im Vergleichsarm vor. Der Anteil fehlender Werte ist somit gering. Da das Fehlen von Werten zudem überwiegend durch technische Probleme im Zusammenhang mit der Benutzung des elektronischen Erhebungssystems zurückzuführen war [43], kann für den Hauptteil fehlender Werte angenommen werden, dass ihr Fehlen zufällig war. Von einer relevanten Verzerrung der Ergebnisse durch fehlende Werte ist – auch vor dem Hintergrund der Größe des beobachteten Effekts – somit nicht auszugehen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ aufgrund des offenen Studiendesigns als „hoch“ eingestuft. Siehe auch Tabelle 4-80 in Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

Tabelle 4-42: Rücklaufquoten für den Fragebogen EQ-5D VAS

Studie Zeitpunkt	Iptacopan N = 62	Anti-C5-Antikörper N = 35
APPLY-PNH (Randomisierte Studienphase)		
Patienten mit ausgefülltem Fragebogen, n (%)		
Baseline	62 (100)	33 (94,3)
Tag 14	56 (90,3)	28 (80,0)
Tag 42	61 (98,4)	32 (91,4)
Tag 84	57 (91,9)	29 (82,9)
Tag 126	58 (93,5)	29 (82,9)
Tag 140	59 (95,2)	28 (80,0)
Tag 154	56 (90,3)	28 (80,0)
Tag 168	60 (96,8)	30 (85,7)
Tag 126 bis 168 ^a	62 (100)	31 (88,6)
Baseline sowie mindestens ein Folgezeitpunkt ^b	62 (100)	33 (94,3)
^a ausgefüllter Fragebogen zu Baseline sowie zu mindestens einer Visite im Zeitraum von Tag 126 bis Tag 168 ^b Entspricht der Zahl der Patienten, die in der Auswertung mittels GLMM (Tabelle 4-43) bzw. MMRM (Anhang 4-G, Tabelle 3-4.2) berücksichtigt wurden. Abkürzungen: EQ-5D, European Quality of Life-5 Dimensions; GLMM, generalized linear mixed model; MMRM, mixed model with repeated measures; n, Zahl der Patienten mit ausgefülltem Fragebogen; N, Zahl der randomisierten Patienten; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; VAS, visuelle Analogskala Quelle: APPLY-PNH Zusatzanalysen Tabelle 1-2.3		

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

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt	Iptacopan (N = 62)		Anti-C5-Antikörper (N = 35)		Iptacopan vs. Anti-C5-Antikörper			p-Wert ^b
	n/N ^a	Modellgeschätzter Responderanteil, % [95 %-KI] ^b	n/N ^a	Modellgeschätzter Responderanteil, % [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	
APPLY-PNH (Randomisierte Studienphase)								
EQ-5D VAS – Anteil der Patienten mit Verbesserung (Tag 126 bis 168)^{c,d}								
VAS Score	26/62	47,4 [36,7; 57,0]	3/31	11,0 [3,7; 19,4]	4,25 [2,44; 12,88]	59,21 [12,03; 291,53]	36,28 [24,52; 47,05]	< 0,001
<p>^a Zahl der Patienten, für die zu Baseline sowie zu mindestens einer Visite im Zeitraum von Tag 126 bis Tag 168 ein ausgefüllter Fragebogen vorliegt; die Zahl der Patienten, die insgesamt in die Auswertung mittels GLMM eingingen, entspricht der Zahl der Patienten mit Werten zu Baseline sowie mindestens einem Folgezeitpunkt (62 Patienten im Iptacopan-Arm bzw. 33 Patienten im Anti-C5-Antikörper-Arm; vgl. Tabelle 4-42).</p> <p>^b Basierend auf einem linearen gemischten Modell (GLMM) unter Verwendung einer Logit-Link-Funktion mit den Modelltermen Behandlung und Baseline-Wert sowie den Interaktionstermen Visite*Behandlung, Visite*Baseline-Wert, Visite*Visite*Behandlung und Visite*Visite*Baseline-Wert. OR mit Wald-95 %-KI und p-Wert wurden aus dem GLMM geschätzt. Die marginalen Responderanteile, RR und RD (jeweils inkl. 95 %-KI) wurden durch Bootstrap ermittelt.</p> <p>^c Eine Zunahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zu Baseline wurde als Verbesserung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>^d Dargestellt sind jeweils die Mittelwerte der Schätzer für die Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168. Die beobachtete Zahl der Patienten mit Ereignis (n) wurde basierend auf dem Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline für die Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168 der einzelnen Patienten ermittelt.</p> <p>Abkürzungen: EQ-5D, European Quality of Life-5 Dimensions; GLMM, generalized linear mixed model; KI, Konfidenzintervall; n, Zahl der Patienten mit Ereignis; N, Zahl der randomisierten Patienten; OR, Odds Ratio; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; RD, Risikodifferenz; RR, Risk Ratio; VAS, visuelle Analogskala</p> <p>Quelle: APPLY-PNH Zusatzanalysen Tabelle 3-4.3, Tabelle 3-4.4</p>								

Die Erhebung des Gesundheitszustandes wurde in der APPLY-PNH-Studie mit Hilfe der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D-Fragebogens vorgenommen [6, 43]. Diese bildet den aktuellen Gesundheitszustand des Patienten auf einer Skala von 0 bis 100 ab, wobei höhere Werte mit einem besseren Zustand bzw. einem besseren Befinden des Patienten gleichzusetzen sind [73]. Gemäß Vorgehensweise bei den anderen PRO-Endpunkten wurde zur Auswertung eine Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer Verbesserung gegenüber Baseline basierend auf dem Mittelwert der Schätzer für die Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168 herangezogen. Als Responsekriterium wurde in Übereinstimmung mit den Vorgaben der Dossiervorlage der Schwellenwert von 15 Punkten betrachtet.

Aus der in Tabelle 4-43 dargestellten Responderanalyse ergab sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Iptacopan hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes (RR [95 %-KI]: 4,25 [2,44; 12,88]; $p < 0,001$) [120]. Der modellgeschätzte Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte war im Iptacopan-Arm dabei mehr als viermal so hoch wie im Vergleichsarm (47,4 % vs. 11,0 %).

Auch die in Anhang 4-G ergänzend dargestellte Auswertung der stetigen Daten mittels MMRM-Analyse bestätigt die statistisch signifikante Überlegenheit von Iptacopan mit einer LS-MD von 14,77 Punkten (95 %-KI 9,20; 20,34) als Mittelwert der Schätzer für die Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168 ($p < 0,001$) [120].

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

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.8 Durchbruchhämolyse – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-44: Operationalisierung von „Durchbruchhämolyse“

Studie	Operationalisierung
APPLY-PNH	<p>Das Vorliegen einer klinisch relevanten Durchbruchhämolyse war definiert als</p> <ul style="list-style-type: none"> • LDH-Wert > 1,5 x ULN sowie Erhöhung des LDH-Werts im Vergleich zu den letzten beiden Messungen UND • Vorliegen eines klinischen Kriteriums, d. h. <ul style="list-style-type: none"> - massive Hämoglobinurie, Schmerzkrisis, Dysphagie oder andere klinische Anzeichen oder Symptome in Verbindung mit der PNH ODER - Absinken des Hb-Werts um ≥ 2 g/dl im Vergleich zur vorherigen Messung oder einer Messung innerhalb der letzten 15 Tage. <p><u>Dargestellte Operationalisierung</u></p> <p><u>Hauptanalyse:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Durchbruchhämolyse-Rate im Zeitraum von Tag 1 bis Tag 168 <p><u>Statistische Methodik</u></p> <p>Die Auswertung erfolgte mit Hilfe eines Negativ-Binomial-Regressionsmodells mit der logarithmierten Beobachtungszeit als Offset-Variable und der Behandlung, den Stratifizierungsfaktoren (vorheriger Anti-C5-Antikörper, Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung), Geschlecht, Alter (dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 45 Jahre) und Hb-Wert zu Baseline (dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 9 g/dl) als Kovariaten. Die jährlichen Raten und das Ratenverhältnis einschließlich der zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle sowie der p-Wert wurden aus dem Negativ-Binomial-Regressionsmodell geschätzt.</p> <p>Interkurrente Ereignisse (Behandlungsabbruch, MAVE bzw. EK-Transfusion) wurden gemäß einer „Treatment Policy“-Strategie behandelt, d.h. auch Daten, die nach Auftreten dieser Ereignisse erhoben wurden, gingen in die Analyse ein. Für Details zum Umgang mit interkurrenten Ereignissen siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.</p> <p>Die Auswertung erfolgte basierend auf der FAS-Analysepopulation, die alle randomisierten Patienten umfasst.</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Die Patienten wurden während der randomisierten Studienphase kontinuierlich hinsichtlich des Auftretens von Durchbruchhämolyse überwacht.</p> <p>Für Angaben zu den Erhebungszeitpunkten siehe auch Tabelle 4-79.</p>
<p>Abkürzungen: EK, Erythrozytenkonzentrat; FAS, Full Analysis Set; Hb, Hämoglobin; LDH, Laktatdehydrogenase; MAVE, Major Adverse Vascular Event; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; ULN, upper limit of normal</p>	

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

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

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Durchbruchhämolyse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
APPLY-PNH	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: ITT, Intention to treat; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Auch auf Endpunktebene ist nicht von einem relevanten Verzerrungspotenzial auszugehen, da die Auswertung der Daten entsprechend dem ITT-Prinzip erfolgte und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte gab. Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsformen und -schemata der eingesetzten Wirkstoffe wurde ein offenes Studiendesign gewählt, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als gering einzuschätzen, da der Endpunkt mit Hilfe klar definierter, objektiver Kriterien erfasst wurde (LDH-Wert sowie Hb-Wert bzw. genau definierte Symptome).

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Durchbruchhämolyse“ deshalb als „niedrig“ eingestuft. Siehe auch Tabelle 4-80 in Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

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

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt „Durchbruchhämolyse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt	Iptacopan (N = 62)			Anti-C5-Antikörper (N = 35)			Iptacopan vs. Anti-C5-Antikörper	
	N ^c	Anzahl Ereignisse, nE	Adjustierte jährliche Rate [95 %-KI] ^a	N ^c	Anzahl Ereignisse, nE	Adjustierte jährliche Rate [95 %-KI] ^a	Ratenverhältnis [95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
APPLY-PNH (Randomisierte Studienphase)								
Durchbruchhämolyse-Rate	62	2	0,07 [0,02; 0,31]	35	11	0,67 [0,26; 1,72]	0,10 [0,02; 0,61]	0,01183
Durchbruchhämolyse			Patienten mit Ereignis, n (%) 2 (3,2)			Patienten mit Ereignis, n (%) 6 (17,1)		
LDH-Wert > 1,5 x ULN sowie erhöht im Vergleich zu den letzten beiden Messungen			2 (3,2)			6 (17,1)		
Absinken des Hb-Werts um ≥ 2 g/dl ^b			2 (3,2)			4 (11,4)		
Mindestens 1 Anzeichen / Symptom			1 (1,6)			6 (17,1)		
Dysphagie			0 (0)			4 (11,4)		
Fatigue			1 (1,6)			5 (14,3)		
Schmerzkrise			0 (0)			3 (8,6)		
Massive Hämoglobinurie			0 (0)			3 (8,6)		
Andere Anzeichen / Symptome			0 (0)			4 (11,4)		
<p>^a Jährliche Raten und Ratenverhältnis einschließlich der zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle sowie p-Wert (zweiseitig) aus einem Negativ-Binomial-Regressionsmodell mit der logarithmierten Beobachtungszeit als Offset-Variable und der Behandlung, den Stratifizierungsfaktoren (vorheriger Anti-C5-Antikörper, Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung), Geschlecht, Alter (dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 45 Jahre) und Hb-Wert zu Baseline (dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 9 g/dl) als Kovariaten</p> <p>^b im Vergleich zur vorherigen Messung oder einer Messung innerhalb der letzten 15 Tage</p> <p>Abkürzungen: Hb, Hämoglobin; KI, Konfidenzintervall; LDH, Laktatdehydrogenase; n, Zahl der Patienten mit Ereignis; N, Zahl der randomisierten Patienten; N^c, Zahl der Patienten in der Analyse; nE, Zahl der Ereignisse; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; ULN, upper limit of normal</p>								

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

Studie Endpunkt	Iptacopan (N = 62)			Anti-C5-Antikörper (N = 35)			Iptacopan vs. Anti-C5-Antikörper	
	N ^c	Anzahl Ereignisse, nE	Adjustierte jährliche Rate [95 %-KI] ^a	N ^c	Anzahl Ereignisse, nE	Adjustierte jährliche Rate [95 %-KI] ^a	Ratenverhältnis [95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
Quelle: APPLY-PNH Supplementary Report 2023 Tabelle 14.2-8.1_update								

Die Durchbruchhämolyse-Rate im Zeitraum von Tag 1 bis Tag 168 war einer der sekundären Endpunkte der APPLY-PNH-Studie [6, 7]. Gemäß Studienprotokoll war eine Durchbruchhämolyse definiert als Auftreten eines erhöhten LDH-Werts (> 1,5-mal ULN sowie Erhöhung im Vergleich zu den letzten beiden Messungen) in Verbindung mit dem Vorliegen eines klinischen Hämolysezeichens (d.h. Abfall des Hb-Werts um mindestens 2 g/dl im Vergleich zur vorherigen Messung bzw. einer Messung innerhalb der letzten 15 Tage ODER massive Hämoglobinurie, Schmerzkrise, Dysphagie oder andere klinische Anzeichen oder Symptome der PNH; siehe Tabelle 4-44) [6].

Wie die Ergebnisse der APPLY-PNH-Studie zeigen, konnte unter Iptacopan eine statistisch signifikante Verminderung der jährlichen Durchbruchhämolyse-Rate nachgewiesen werden (Tabelle 4-46). Die adjustierte jährliche Durchbruchhämolyse-Rate war im Iptacopan-Arm um 90 % niedriger als im Vergleichsarm (0,07 vs. 0,67; Ratenverhältnis [95 %-KI]: 0,10 [0,02; 0,61]; $p = 0,01183$). Dabei wurden bei 2 der 62 Patienten (3,2 %) im Iptacopan-Arm insgesamt 2 Durchbruchhämolyse-Ereignisse beobachtet. Dagegen traten im Vergleichsarm bei 6 der 35 Patienten (17,1 %) insgesamt 11 Ereignisse auf. Der Schweregrad der im Iptacopan-Arm aufgetretenen Ereignisse wurde in einem Fall als mild und im anderen Fall als moderat bewertet. Von den 11 im Vergleichsarm aufgetretenen Ereignissen wurden 2 Ereignisse als mild eingestuft, 8 Ereignisse als moderat und 1 Ereignis als schwer sowie schwerwiegend.

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

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.9 MAVE – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-47: Operationalisierung von „MAVE“

Studie	Operationalisierung
APPLY-PNH	<p>Ein schweres unerwünschtes vaskuläres Ereignis (MAVE) war definiert als eines der folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Akuter peripherer Gefäßverschluss • Amputation (nicht traumatisch, nicht diabetisch) • Zerebraler Arterienverschluss / Schlaganfall • Zerebraler Venenverschluss • Dermale Thrombose • Gangrän (nicht traumatisch, nicht diabetisch) • Lebervenen- / Pfortaderthrombose (Budd-Chiari-Syndrom) • Mesenteriale / viszerale arterielle Thrombose oder Infarkt • Mesenteriale / viszerale Venenthrombose oder -infarkt • Myokardinfarkt • Lungenembolie • Nierenarterienthrombose • Nierenvenenthrombose • Thrombophlebitis / tiefe Venenthrombose • Transitorische ischämische Attacke • Instabile Angina pectoris • Andere. <p><u>Dargestellte Operationalisierung</u></p> <p><u>Hauptanalyse:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Rate an MAVE im Zeitraum von Tag 1 bis Tag 168 <p><u>Statistische Methodik</u></p> <p>Die jährlichen Raten und das Ratenverhältnis einschließlich der zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle sowie der p-Wert wurden mit Hilfe eines Poisson-Regressionsmodells mit der logarithmierten Beobachtungszeit als Offset-Variable und der Behandlung als Faktor berechnet.</p> <p>Interkurrente Ereignisse (Behandlungsabbruch, Durchbruchhämolyse bzw. EK-Transfusion) wurden gemäß einer „Treatment Policy“-Strategie behandelt, d.h. auch Daten, die nach Auftreten dieser Ereignisse erhoben wurden, gingen in die Analyse ein. Für Details zum Umgang mit interkurrenten Ereignissen siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.</p> <p>Die Auswertung erfolgte basierend auf der FAS-Analysepopulation, die alle randomisierten Patienten umfasst.</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Die Patienten wurden während der randomisierten Studienphase kontinuierlich hinsichtlich des Auftretens von MAVE überwacht.</p> <p>Für Angaben zu den Erhebungszeitpunkten siehe auch Tabelle 4-79.</p>

Abkürzungen: EK, Erythrozytenkonzentrat; FAS, Full Analysis Set; MAVE, Major Adverse Vascular Event; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie

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

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

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „MAVE“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
APPLY-PNH	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: ITT, Intention to treat; MAVE, Major Adverse Vascular Event; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Auch auf Endpunktebene ist nicht von einem relevanten Verzerrungspotenzial auszugehen, da die Auswertung der Daten entsprechend dem ITT-Prinzip erfolgte und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte gab. Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsformen und -schemata der eingesetzten Wirkstoffe wurde ein offenes Studiendesign gewählt, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als gering einzuschätzen, da die erhobenen Ereignisse klar definiert und objektiv zu erfassen sind.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „MAVE“ deshalb als „niedrig“ eingestuft. Siehe auch Tabelle 4-80 in Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

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

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

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt „MAVE“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt	Iptacopan (N = 62)			Anti-C5-Antikörper (N = 35)			Iptacopan vs. Anti-C5-Antikörper	
	N ^c	Anzahl Ereignisse, nE	Adjustierte jährliche Rate [95 %-KI] ^a	N ^c	Anzahl Ereignisse, nE	Adjustierte jährliche Rate [95 %-KI] ^a	Ratenverhältnis [95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
APPLY-PNH (Randomisierte Studienphase)								
Rate an MAVE	62	1	0,03 [0,00; 0,25]	35	0	0,00 [0,00; 0,00]	– ^b	0,31731
MAVE			Patienten mit Ereignis, n (%) 1 (1,6)			Patienten mit Ereignis, n (%) 0 (0)		
Transitorische ischämische Attacke			1 (1,6)			0 (0)		
^a Jährliche Raten und Ratenverhältnis einschließlich der zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle sowie p-Wert (zweiseitig) aus einem Poisson-Regressionsmodell mit der logarithmierten Beobachtungszeit als Offset-Variable und der Behandlung als Faktor ^b nicht schätzbar Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; MAVE, Major Adverse Vascular Event; n, Zahl der Patienten mit Ereignis; N, Zahl der randomisierten Patienten; N ^c , Zahl der Patienten in der Analyse; nE, Zahl der Ereignisse; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie Quelle: APPLY-PNH Supplementary Report 2023 Tabelle 14.2-9.1_update								

Die Rate an schweren unerwünschten vaskulären Ereignissen (MAVE) im Zeitraum von Tag 1 bis Tag 168 war einer der sekundären Endpunkte der APPLY-PNH-Studie [7]. Die Definition von MAVE erfolgte dabei über eine im Studienprotokoll präspezifizierte Liste von Ereignissen (Tabelle 4-47) [6].

Für die Rate an MAVE ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ($p = 0,31731$; Tabelle 4-49). Die Häufigkeit von MAVE war jedoch sehr gering. Lediglich ein MAVE wurde bei einer Patientin im Iptacopan-Arm beschrieben, nämlich eine transitorische ischämische Attacke. Dementsprechend ergab sich eine adjustierte jährliche Rate an MAVE von 0,03 für Iptacopan. Im Vergleichsarm traten keine Ereignisse auf, weshalb das Ratenverhältnis nicht geschätzt werden kann.

Die im Iptacopan-Arm aufgetretene transitorische ischämische Attacke war vermutlich auf eine Arrhythmie im Zusammenhang mit einem Sinusknotensyndrom (Sick-Sinus-Syndrom) zurückzuführen. Hinweise auf eine Thrombose, eine Stenose oder Beeinträchtigung des Blutflusses lagen nicht vor. Gemäß Einschätzung des Prüfarztes stand das Ereignis auch nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation [7].

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

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.10 Retikulozytenzahl (ergänzend dargestellt) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-50: Operationalisierung von „Retikulozytenzahl“

Studie	Operationalisierung
APPLY-PNH	<p><u>Dargestellte Operationalisierungen</u></p> <p><u>Ergänzend dargestellte Analysen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der absoluten Retikulozytenzahl zwischen Baseline und Ende der randomisierten Studienphase mittels MMRM-Analyse (Mittelwert der Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168) • Deskriptive Darstellung der absoluten Retikulozytenzahl zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten (Anhang 4-G, Tabelle 2-2.1) • Graphische Darstellung der Veränderung der absoluten Retikulozytenzahl gegenüber Baseline mittels MMRM-Analyse zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten (Anhang 4-G, Abbildung 2-2.2) <p><u>Statistische Methodik</u></p> <p>Die Analyse der Änderung gegenüber Baseline erfolgte mit Hilfe eines MMRM mit den Stratifizierungsfaktoren (vorheriger Anti-C5-Antikörper, Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung), dem Alter (dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 45 Jahre), dem Geschlecht, der Visite, der Behandlung und dem Baseline-Wert als feste Effekte sowie den Interaktionstermen Visite*Behandlung und Visite*Baseline-Wert. Zur Analyse wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. Basierend auf der MMRM-Analyse wurde die Least-Square-Mittelwertdifferenz mit zugehörigem 95 %-Konfidenzintervall sowie der p-Wert berechnet. Für den Behandlungsvergleich wurde der Mittelwert der Schätzer für die Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168 herangezogen.</p> <p>Die Auswertung erfolgte ohne Verwendung von Imputationsmethoden zur Ersetzung fehlender Werte. Interkurrente Ereignisse (Behandlungsabbruch, Durchbruchhämolyse, MAVE bzw. EK-Transfusion) wurden gemäß einer „Treatment Policy“-Strategie behandelt, d.h. auch Daten, die nach Auftreten dieser Ereignisse erhoben wurden, gingen wie beobachtet in die Analyse ein und wurden nicht durch imputierte Werte ersetzt. Für Details zum Umgang mit fehlenden Werten sowie interkurrenten Ereignissen siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.</p> <p>Die Auswertung erfolgte basierend auf der FAS-Analysepopulation, die alle randomisierten Patienten umfasst.</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Hämatologische Untersuchungen zur Bestimmung der absoluten Retikulozytenzahl erfolgten beim Screening sowie an Tag 1, Tag 7, Tag 14, Tag 28, Tag 42, Tag 56, Tag 84, Tag 112, Tag 126, Tag 140, Tag 154 und Tag 168 der randomisierten Studienphase.</p> <p>Für Angaben zu den Erhebungszeitpunkten siehe auch Tabelle 4-79.</p>
<p>Abkürzungen: EK, Erythrozytenkonzentrat; FAS, Full Analysis Set; MAVE, Major Adverse Vascular Event; MMRM, mixed model with repeated measures; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie</p>	

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

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

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Retikulozytenzahl“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
APPLY-PNH	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Abkürzungen: ITT, Intention to treat; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Auch auf Endpunktebene ist nicht von einem relevanten Verzerrungspotenzial auszugehen, da die Auswertung der Daten entsprechend dem ITT-Prinzip erfolgte und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte gab. Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsformen und -schemata der eingesetzten Wirkstoffe wurde ein offenes Studiendesign gewählt, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als gering einzuschätzen, da die Retikulozytenzahl als Laborwert einen objektiv messbaren Endpunkt darstellt.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Retikulozytenzahl“ deshalb als „niedrig“ eingestuft. Siehe auch Tabelle 4-80 in Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

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

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt „Retikulozytenzahl“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt	Iptacopan (N = 62)			Anti-C5-Antikörper (N = 35)			Iptacopan vs. Anti-C5- Antikörper LS-MD [95 %-KI] ^b p-Wert ^b
	N ^a	Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE) ^b	N ^a	Baseline MW (SD)	Änderung gegenüber Baseline LS-MW (SE) ^b	
APPLY-PNH (Randomisierte Studienphase)							
Retikulozytenzahl (Tag 126 bis 168) ^c	62	193,22 (83,64)	-115,87 (5,43)	35	190,59 (80,92)	0,33 (6,85)	-116,20 [-132,37; -100,02] < 0,001 Hedges' g [95%-KI] ^d : -3,02 [-3,61; -2,43]
<p>^a Zahl der Patienten, für die zu Baseline sowie zu mindestens einer Visite im Zeitraum von Tag 126 bis Tag 168 ein Retikulozyten-Wert vorliegt</p> <p>^b Änderung gegenüber Baseline (LS-MW) und Effektschätzer (LS-MD) mit zugehörigem 95 %-Konfidenzintervall sowie p-Wert aus einem MMRM mit den Stratifizierungsfaktoren (vorheriger Anti-C5-Antikörper, Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung), dem Alter (dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 45 Jahre), dem Geschlecht, der Visite, der Behandlung und dem Baseline-Wert als feste Effekte sowie den Interaktionstermen Visite*Behandlung und Visite*Baseline-Wert. Zur Analyse wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet.</p> <p>^c Dargestellt sind jeweils die Mittelwerte der Schätzer für die Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168.</p> <p>^d Die standardisierte Mittelwertdifferenz in Form von Hedges' g wurde wie folgt berechnet: Differenz der Mittelwerte (LS-MD) geteilt durch die gepoolte Standardabweichung, wobei die gepoolte Standardabweichung unter Einbezug des Standardfehlers der LS-MD aus dem MMRM geschätzt wurde.</p> <p>Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; LS, Least Squares; MD, Mittelwertdifferenz; MMRM, mixed model with repeated measures; MW, Mittelwert; N, Zahl der randomisierten Patienten; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; SD, Standardabweichung; SE, Standardfehler</p> <p>Quelle: APPLY-PNH Zusatzanalysen Tabelle 2-2.1, Tabelle 2-2.2</p>							

Die Veränderung der absoluten Retikulozytenzahl zwischen Baseline und dem Ende der randomisierten Studienphase wurde als einer der sekundären Endpunkte der APPLY-PNH-Studie erhoben [6]. Bei PNH-Patienten unter Behandlung mit Anti-C5-Antikörpern ist eine erhöhte Retikulozytenzahl Ausdruck einer weiterhin vorhandenen extravasalen Hämolyse, die durch die C5-Blockade nicht beeinflusst wird [12, 108].

In der APPLY-PNH-Studie wies zu Baseline der überwiegende Teil der Patienten eine Retikulozytose auf [7]. So lag die mittlere Retikulozytenzahl zu Baseline mit $193,22 \times 10^9/l$ im Iptacopan-Arm bzw. $190,59 \times 10^9/l$ im Vergleichsarm in beiden Studienarmen deutlich über der oberen Grenze des Normalbereichs (Tabelle 4-52). Lediglich 19,4 % bzw. 17,1 % der Patienten im Iptacopan-Arm bzw. Anti-C5-Antikörper-Arm wiesen eine Retikulozytenzahl im Normalbereich auf ($13,5 - 123 \times 10^9/l$) [101].

Am Ende der randomisierten Studienphase war im Iptacopan-Arm eine deutliche Reduktion der Retikulozytenzahl zu beobachten, während die Werte im Vergleichsarm nahezu unverändert blieben (Tabelle 4-52) [120]. Basierend auf dem Mittelwert der Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168 lag die adjustierte mittlere Änderung gegenüber Baseline im Iptacopan-Arm bei $-115,87 \times 10^9/l$, aber nur bei $0,33 \times 10^9/l$ im Vergleichsarm. Dementsprechend ergab sich bei Vergleich der Behandlungsgruppen ein statistisch signifikanter Vorteil für Iptacopan (LS-MD [95 %-KI]: $-116,20 [-132,37; -100,02]$; $p < 0,001$). Da das 95%-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) in Form von Hedges' g außerdem vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$ liegt (SMD [95 %-KI]: $-3,02 [-3,61; -2,43]$), ist dieser Effekt zugunsten von Iptacopan gemäß der Methodik des IQWiG auch als klinisch relevant zu bewerten.

Im Iptacopan-Arm erreichten bereits zu Tag 7 der Studie 80,6 % der Patienten eine Normalisierung der Retikulozytenzahl [101]. Auch im weiteren Verlauf blieb dieser Anteil bei allen Visiten bis zum Ende der Extensionsphase nach 48 Wochen bei jeweils über 80 % stabil [100, 101].

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

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.11 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-53: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“

Studie	Operationalisierung
APPLY-PNH	<p>Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte mit Hilfe des EORTC QLQ-C30 (Version 3). Dieser beinhaltet für die Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eine Globalskala „Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität“ sowie fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion), die jeweils separat ausgewertet werden. Der Bezugszeitraum ist die vergangene Woche. Die einzelnen Items werden auf einer Skala von 1 bis 4 bewertet (bzw. 1 bis 7 für die Fragen der Globalskala), die zur Auswertung in eine Skala von 0 bis 100 transformiert wird. Höhere Werte sind dabei mit einer besseren Lebensqualität gleichzusetzen.</p> <p><u>Dargestellte Operationalisierungen</u></p> <p><u>Hauptanalyse:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer Verbesserung (d.h. Zunahme des Scores) um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline aus dem GLMM (Mittelwert der Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168) <p><u>Ergänzend dargestellte Analysen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten (beobachtete Responderanteile sowie geschätzt aus dem GLMM; Tabelle 3-3.3 und 3-3.4) • Deskriptive Darstellung der Scores zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten (Anhang 4-G, Tabelle 3-3.1) • Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM-Analyse zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie als Mittelwert der Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168 (Anhang 4-G, Tabelle 3-3.2) • Graphische Darstellung der Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM-Analyse zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten (Anhang 4-G, Abbildung 3-3.2) <p><u>Statistische Methodik</u></p> <p>Die Auswertungen zu den Responderanalysen basieren auf einem generalisierten linearen gemischten Modell (GLMM) unter Verwendung einer Logit-Link-Funktion mit der Beobachtungszeit (Visite) in Wochen als kontinuierliche Kovariate. Das Modell enthält die Modellterme Behandlung und Baseline-Wert sowie die Interaktionsterme Visite*Behandlung, Visite*Baseline-Wert, Visite*Visite*Behandlung und Visite*Visite*Baseline-Wert (quadratische Terme der Visitenwoche für die Interaktionen zwischen Behandlung und Visite sowie Baseline-Wert und Visite geben das zeitliche Auftreten von Respondern erwartungsgemäß gut wieder).</p> <p>Dabei wurde für die Wahrscheinlichkeit, ein Responder zu sein, zunächst das oben beschriebene GLMM geschätzt. Aus diesem wurden die prädiktiven Responsewahrscheinlichkeiten je Patient (gegeben seiner zugeteilten Behandlung) ermittelt (marginale Standardisierung) und über die Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168 gemittelt. Die Berechnung der Schätzer und der 95 %-Konfidenzintervalle für die marginalen Responderanteile, Risk Ratio und Risikodifferenz erfolgte als Median, 2,5tes und 97,5tes Perzentil durch 1000 Bootstrap-Stichproben. Odds Ratio mit Wald-95 %-Konfidenzintervall und p-Wert wurden unter Verwendung der marginalen Responderanteile durch den linearen Prädiktor „Behandlung“ aus dem GLMM geschätzt.</p> <p>Die Analyse der Änderung gegenüber Baseline erfolgte mit Hilfe eines MMRM mit den Stratifizierungsfaktoren (vorheriger Anti-C5-Antikörper, Transfusionshistorie in den letzten</p>

<p>6 Monaten vor Randomisierung), dem Alter (dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 45 Jahre), dem Geschlecht, der Visite, der Behandlung und dem Baseline-Wert als feste Effekte sowie den Interaktionstermen Visite*Behandlung und Visite*Baseline-Wert. Zur Analyse wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. Basierend auf der MMRM-Analyse wurde die Least-Square-Mittelwertdifferenz mit zugehörigem 95 %-Konfidenzintervall sowie der p-Wert berechnet.</p> <p>Die Auswertung erfolgte ohne Verwendung von Imputationsmethoden zur Ersetzung fehlender Werte. Interkurrente Ereignisse (Behandlungsabbruch, Durchbruchhämolyse, MAVE bzw. EK-Transfusion) wurden gemäß einer „Treatment Policy“-Strategie behandelt, d.h. auch Daten, die nach Auftreten dieser Ereignisse erhoben wurden, gingen wie beobachtet in die Analyse ein und wurden nicht durch imputierte Werte ersetzt. Für Details zum Umgang mit fehlenden Werten sowie interkurrenten Ereignissen siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.</p> <p>Die Auswertung erfolgte basierend auf der FAS-Analysepopulation, die alle randomisierten Patienten umfasst. In die Analyse gingen dabei alle Patienten ein, für die zu Baseline sowie mindestens einem Folgezeitpunkt eine Erhebung vorlag.</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Der EORTC QLQ-C30 wurde beim Screening sowie an Tag 1, Tag 14, Tag 42, Tag 84, Tag 126, Tag 140, Tag 154 und Tag 168 der randomisierten Studienphase ausgefüllt.</p> <p>Für Angaben zu den Erhebungszeitpunkten siehe auch Tabelle 4-79.</p>
<p>Abkürzungen: EK, Erythrozytenkonzentrat; EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; FAS, Full Analysis Set; GLMM, generalized linear mixed model; MAVE, Major Adverse Vascular Event; MMRM, mixed model with repeated measures; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie</p>

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

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

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
APPLY-PNH	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
<p>Abkürzungen: EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; ITT, Intention to treat; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Aufgrund des offenen Studiendesigns kann eine Verzerrung der Ergebnisse dieses subjektiv erhobenen Endpunkts nicht ausgeschlossen werden.

Weitere Faktoren, die zu einem erhöhten endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial führen würden, liegen jedoch nicht vor. Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es gab weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Die Rücklaufquoten waren bis zum Ende der randomisierten Studienphase in beiden Studienarmen hoch (Tabelle 4-34). Der Anteil der Patienten, für die zu Baseline sowie mindestens einem Folgezeitpunkt eine Erhebung vorlag und die deshalb in die Responderanalyse mittels GLMM sowie die Auswertung der stetigen Daten mittels MMRM eingingen, betrug 100 % im Iptacopan-Arm bzw. 94,3 % im Vergleichsarm. Werte zu Baseline sowie zu mindestens einer der Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168 lagen für 100 % der Patienten im Iptacopan-Arm bzw. für 88,6 % der Patienten im Vergleichsarm vor. Der Anteil fehlender Werte ist somit gering. Da das Fehlen von Werten zudem überwiegend durch technische Probleme im Zusammenhang mit der Benutzung des elektronischen Erhebungssystems zurückzuführen war [43], kann für den Hauptteil fehlender Werte angenommen werden, dass ihr Fehlen zufällig war. Von einer relevanten Verzerrung der Ergebnisse durch fehlende Werte ist – auch vor dem Hintergrund der Größe der beobachteten Effekte – somit nicht auszugehen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ aufgrund des offenen Studiendesigns als „hoch“ eingestuft. Siehe auch Tabelle 4-80 in Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

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

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunkt	Iptacopan (N = 62)		Anti-C5-Antikörper (N = 35)		Iptacopan vs. Anti-C5-Antikörper			p-Wert ^b
	n/N ^a	Modellgeschätzter Responderanteil, % [95 %-KI] ^b	n/N ^a	Modellgeschätzter Responderanteil, % [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	
APPLY-PNH (Randomisierte Studienphase)								
EORTC QLQ-C30 (Globalskala und Funktionsskalen) – Anteil der Patienten mit Verbesserung (Tag 126 bis 168)^{c,d}								
Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität	37/62	61,5 [51,5; 70,7]	7/31	27,8 [16,5; 39,2]	2,20 [1,56; 3,77]	10,46 [3,88; 28,20]	33,50 [20,64; 47,20]	< 0,001
Körperliche Funktion	38/62	59,9 [49,0; 69,3]	7/31	19,0 [11,2; 27,5]	3,16 [2,13; 5,32]	56,44 [13,84; 230,26]	40,84 [28,20; 52,59]	< 0,001
Rollenfunktion	31/62	50,2 [38,9; 59,9]	8/31	28,1 [18,6; 37,5]	1,77 [1,38; 2,65]	6,94 [2,30; 20,97]	21,76 [12,23; 34,99]	< 0,001
Emotionale Funktion	25/62	37,6 [27,4; 47,1]	4/31	25,5 [16,3; 34,9]	1,46 [1,03; 2,32]	2,56 [0,98; 6,70]	11,84 [0,83; 22,71]	0,055
Kognitive Funktion	22/62	38,2 [27,8; 48,3]	9/31	24,7 [13,2; 34,9]	1,53 [1,16; 2,55]	4,16 [1,22; 14,12]	13,28 [4,84; 23,91]	0,023
Soziale Funktion	27/62	45,0 [34,0; 54,6]	8/31	26,4 [15,7; 37,3]	1,69 [1,21; 2,71]	7,94 [2,19; 28,80]	18,61 [6,90; 30,74]	0,002

^a Zahl der Patienten, für die zu Baseline sowie zu mindestens einer Visite im Zeitraum von Tag 126 bis Tag 168 ein ausgefüllter Fragebogen vorliegt; die Zahl der Patienten, die insgesamt in die Auswertung mittels GLMM eingingen, entspricht der Zahl der Patienten mit Werten zu Baseline sowie mindestens einem Folgezeitpunkt (62 Patienten im Iptacopan-Arm bzw. 33 Patienten im Anti-C5-Antikörper-Arm; vgl. Tabelle 4-34).

^b Basierend auf einem linearen gemischten Modell (GLMM) unter Verwendung einer Logit-Link-Funktion mit den Modelltermen Behandlung und Baseline-Wert sowie den Interaktionstermen Visite*Behandlung, Visite*Baseline-Wert, Visite*Visite*Behandlung und Visite*Visite*Baseline-Wert. OR mit Wald-95 %-KI und p-Wert wurden aus dem GLMM geschätzt. Die marginalen Responderanteile, RR und RD (jeweils inkl. 95 %-KI) wurden durch Bootstrap ermittelt.

^c Eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zu Baseline wurde als Verbesserung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).

^d Dargestellt sind jeweils die Mittelwerte der Schätzer für die Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168. Die beobachtete Zahl der Patienten mit Ereignis (n) wurde basierend auf dem Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline für die Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168 der einzelnen Patienten ermittelt.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; GLMM, generalized linear mixed model; KI, Konfidenzintervall; n, Zahl der Patienten mit Ereignis; N, Zahl der randomisierten Patienten; OR, Odds Ratio; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; RD, Risikodifferenz;

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

Studie Endpunkt	Iptacopan (N = 62)		Anti-C5-Antikörper (N = 35)		Iptacopan vs. Anti-C5-Antikörper			p-Wert ^b
	n/N ^a	Modellgeschätzter Responderanteil, % [95 %-KI] ^b	n/N ^a	Modellgeschätzter Responderanteil, % [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	
RR, Risk Ratio								
Quelle: APPLY-PNH Zusatzanalysen Tabelle 3-3.3, Tabelle 3-3.4								

Daten zur Lebensqualität wurden in der APPLY-PNH-Studie mit Hilfe des EORTC QLQ-C30 erhoben [6, 43], der eine Globalskala (allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität) sowie fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion) umfasst [44]. Die Ergebnisse zu den ebenfalls enthaltenen Symptomskalen wurden bereits bei der Erhebung der Krankheitssymptomatik in Abschnitt 4.3.1.3.1.5 dargestellt. Wie die Symptomskalen können auch die Skalen zur Lebensqualität Werte von 0 bis 100 annehmen, wobei höhere Werte – anders als bei den Symptomskalen – aber mit einem besseren Befinden des Patienten gleichzusetzen sind. Analog zur Auswertung der Symptomskalen erfolgte die Auswertung auf Basis von Responderanalysen zum Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 10 Punkte gegenüber Baseline basierend auf dem Mittelwert der Schätzer für die Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168.

Unter Iptacopan erreichten über alle Bereiche hinweg mehr Patienten eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als unter der Anti-C5-Antikörper-Therapie (Tabelle 4-55) [120]. Für die Globalskala (allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität) sowie die Funktionsskalen „körperliche Funktion“, „Rollenfunktion“, „kognitive Funktion“ und „soziale Funktion“ war der Vorteil der Iptacopan-Therapie statistisch signifikant.

Für die Globalskala war der modellgeschätzte Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung im Iptacopan-Arm dabei mehr als doppelt so hoch wie im Anti-C5-Antikörper-Arm (61,5 % vs. 27,8 %; RR [95 %-KI]: 2,20 [1,56; 3,77]; $p < 0,001$). Eine Verbesserung der körperlichen Funktion erreichte unter Iptacopan sogar ein über dreimal so hoher Anteil der Patienten wie unter der Kontrolle (geschätzter Responderanteil: 59,9 % vs. 19,0 %; RR [95 %-KI]: 3,16 [2,13; 5,32]; $p < 0,001$). Auch für die Funktionsskalen „Rollenfunktion“, „kognitive Funktion“ und „soziale Funktion“ waren die geschätzten Responderanteile im Iptacopan-Arm mindestens 50 % höher als im Vergleichsarm (RR [95 %-KI]: 1,77 [1,38; 2,65]; $p < 0,001$ bzw. RR [95 %-KI]: 1,53 [1,16; 2,55]; $p = 0,023$ bzw. RR [95 %-KI]: 1,69 [1,21; 2,71]; $p = 0,002$).

Auch die in Anhang 4-G ergänzend vorgelegte MMRM-Analyse bestätigt die statistisch signifikanten Vorteile von Iptacopan für die Globalskala sowie für körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion und soziale Funktion mit adjustierten Mittelwertdifferenzen zwischen 13,38 und 18,25 Punkten [120]. Auch hier waren die unter Iptacopan beobachteten Verbesserungen bereits innerhalb weniger Wochen nach Therapiebeginn zu beobachten und blieben bis zum Ende der Extensionsphase nach 48 Wochen stabil [100].

Zusammenfassend belegen die Ergebnisse zum EORTC QLQ-C30 somit eine ebenso deutliche wie umfassende und langanhaltende Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter der Behandlung mit Iptacopan mit statistisch signifikanten Vorteilen gegenüber der Anti-C5-Antikörper-Therapie sowohl für die Globalskala als auch für 4 der 5 Funktionsskalen.

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

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.12 Verträglichkeit – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-56: Operationalisierung von „Verträglichkeit“

Studie	Operationalisierung
APPLY-PNH	<p>Erfasst wurden Häufigkeit und Schweregrad von UE, die während der randomisierten Behandlung mit der Studienmedikation auftraten oder sich verschlechterten. Die Kodierung erfolgte mit Hilfe von MedDRA (Version 25.0).</p> <p>Der Schweregrad unerwünschter Ereignisse wurde mittels der folgenden Einstufung bewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leicht (<i>mild</i>): vorübergehende Beschwerden, keine Beeinträchtigung von Alltagsaktivitäten; • Moderat (<i>moderate</i>): Beschwerden in einem Ausmaß, das die Alltagsaktivitäten beeinträchtigt; • Schwer (<i>severe</i>): Verhinderung von Alltagsaktivitäten. <p>Als ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) wurde ein Ereignis klassifiziert, das</p> <ul style="list-style-type: none"> • zum Tode führte; • unmittelbar lebensbedrohend war; • zu einer bleibenden oder schwerwiegenden Behinderung/Invalidität führte; • eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich zog; • eine Hospitalisierung oder deren Verlängerung erforderlich machte, ausgenommen: <ul style="list-style-type: none"> - Routinebehandlung oder Überwachung der Studienindikation, die nicht im Zusammenhang mit einer Verschlechterung der Erkrankung stand; - elektive oder vorausgeplante Behandlung für eine bereits bestehende Erkrankung, welche nicht im Zusammenhang mit der Studienindikation stand und sich nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung nicht verschlechterte; - soziale Hintergründe oder Kurzzeitpflege bei gleichzeitiger Abwesenheit einer Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes; - ambulante Notfallbehandlung für ein Ereignis, das nicht die Kriterien für ein SUE erfüllte und nicht in einer Hospitalisierung resultierte; • anderweitig als medizinisch bedeutsam betrachtet wurde, d.h. den Patienten gefährdete oder medizinische oder chirurgische Maßnahmen zur Vermeidung eines der oben genannten Vorfälle erforderlich machte. <p><u>Dargestellte Operationalisierungen</u></p> <p>Hauptanalysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtraten von UE^a: <ul style="list-style-type: none"> - Schwere UE - SUE - Abbrüche wegen UE <p><u>Ergänzend dargestellte Analysen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate der UE jeglichen Schweregrads^a • Gesamtrate der UE, die eine Hospitalisierung oder deren Verlängerung erforderlich machten (gemäß SUE-Definition)^b • Gesamtraten der UE, schwere UE sowie SUE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse^c (Anhang 4-G, Tabelle 4-6)

- UE nach SOC und PT^d
 - UE jeglichen Schweregrads nach SOC und PT^e
 - Schwere UE nach SOC und PT^f
 - SUE nach SOC und PT^f
- AESI^g, jeweils für UE jeglichen Schweregrads, schwere UE sowie SUE

Statistische Methodik

In die Auswertung gingen alle UE ein, die im folgenden Zeitraum auftraten:

- Im Iptacopan-Arm in der Zeit von der ersten Behandlung mit der Studienmedikation bis zu 7 Tage nach der letzten Dosis oder dem Zeitpunkt der Tag 168-Visite (je nachdem, was früher eintrat).
- Im Anti-C5-Antikörper-Arm in der Zeit von der ersten Behandlung mit der Studienmedikation bis zum Tag vor der nächsten geplanten Dosis oder dem Zeitpunkt der Tag 168-Visite (je nachdem, was früher eintrat).

Dargestellt wurden jeweils Anzahl und Anteil an Patienten mit mindestens einem UE der jeweiligen Kategorie. Ein Patient, bei dem ein UE mehrfach auftrat, wurde dementsprechend in der jeweiligen UE-Kategorie nur einmal gezählt. Falls mehrere Schweregrade eines UE auftraten, wurde der Patient nur einmal unter dem maximalen Schweregrad gezählt.

Für die Auswertung wurden Risk Ratio, Odds Ratio und Risikodifferenz jeweils mit zugehörigem Wald-95%-Konfidenzintervall aus der Vierfeldertafel berechnet und der Wald-p-Wert des Risk Ratios dargestellt. In Fällen, in denen in einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten, wurde für die Schätzung von Risk Ratio und Odds Ratio jeweils eine Stetigkeitskorrektur durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle der Vierfeldertafel angewendet.

Die Auswertung erfolgte basierend auf der Safety-Analysepopulation (alle Patienten, die mindestens eine Dosis der vorgesehenen Studienmedikation erhalten hatten, entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation).

Erhebung

Die Patienten wurden während der randomisierten Studienphase kontinuierlich hinsichtlich des Auftretens von UE überwacht.

Für Angaben zu den Erhebungszeitpunkten siehe auch Tabelle 4-79.

^a Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse jeglichen Schweregrads wurde ergänzend dargestellt, da in dieser Operationalisierung auch Ereignisse ohne unmittelbare Patientenrelevanz enthalten sind.

^b diese Ereignisse wurden protokollgemäß als SUE eingestuft

^c Nicht berücksichtigt wurden die PT „Durchbruchhämolyse“ und „Hämoglobinurie“.

^d Abbrüche wegen UE nach SOC und PT wurden nicht dargestellt, da keine Abbrüche wegen UE auftraten

^e Vorgelegt wurden jeweils Auswertungen für SOC und PT, die bei $\geq 10\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten waren.

^f Vorgelegt wurden jeweils Auswertungen für SOC und PT, die bei $\geq 5\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten waren.

^g Für eine Übersicht über die untersuchten AESI sowie Details zur Operationalisierung siehe Tabelle 4-4.

Abkürzungen: AESI, adverse event of special interest; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; PT, Preferred Term; SOC, System Organ Class; SUE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE, unerwünschtes Ereignis

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

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

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Verträglichkeit“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Schwere UE						
APPLY-PNH	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
SUE						
APPLY-PNH	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Abbrüche wegen UE						
APPLY-PNH	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Abkürzungen: ITT, Intention to treat; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; SUE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE, unerwünschtes Ereignis						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2).

Auch auf Endpunktebene ist nicht von einem relevanten Verzerrungspotenzial auszugehen, da die Auswertung der Daten gemäß internationalen Standards anhand der Safety-Analysepopulation erfolgte und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte gab. Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsformen und -schemata der eingesetzten Wirkstoffe wurde ein offenes Studiendesign gewählt, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als gering einzuschätzen, da zur Erhebung unerwünschter Ereignisse größtenteils objektive Kriterien herangezogen werden, wie z. B. bestimmte Messparameter zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen oder festgelegte Definitionen eines schwerwiegenden Ereignisses [124].

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Verträglichkeit“ deshalb für alle betrachteten Operationalisierungen als „niedrig“ eingestuft. Siehe auch Tabelle 4-80 in Anhang 4-F für eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials.

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

Die Evaluation unerwünschter Ereignisse in der Studie APPLY-PNH erfolgte anhand der Safety-Analysepopulation (alle Patienten, die mindestens eine Dosis der vorgesehenen Studienmedikation erhalten hatten, entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation). Dabei wurden Häufigkeit und Schweregrad von UE, die während der Behandlung mit der Studienmedikation in der randomisierten Studienphase auftraten oder sich verschlechterten, mit Hilfe der MedDRA-Terminologie kodiert und unabhängig von ihrem vermuteten Kausalzusammenhang mit der Behandlung dargestellt (Details siehe Tabelle 4-56) [6, 7, 86].

Da die Behandlungsdauer in der für die Bewertung relevanten randomisierten Studienphase mit im Median jeweils 169,0 Tagen in beiden Studienarmen identisch war (siehe Tabelle 4-14), erfolgte die Auswertung basierend auf den naiven Proportionen (Anteil der Patienten mit mindestens einem UE) mit Berechnung von Risk Ratio, Odds Ratio und Risikodifferenz.

In den folgenden Abschnitten sind zunächst die Ergebnisse zu den Gesamtraten von UE (Abschnitt 4.3.1.3.1.12.1) sowie zu UE nach SOC und PT (Abschnitt 4.3.1.3.1.12.2) und UE von besonderem Interesse (AESI, Abschnitt 4.3.1.3.1.12.3) dargestellt.

Eine zusammenfassende Diskussion der Ergebnisse findet sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.12.4.

4.3.1.3.1.2.1 Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Gesamtraten von UE

Studie Endpunkt	Iptacopan (N = 62)		Anti-C5-Antikörper (N = 35)		Iptacopan vs. Anti-C5-Antikörper			p-Wert ^b
	N ^c	Patienten mit Ereignis, n (%)	N ^c	Patienten mit Ereignis, n (%)	RR [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] ^a	RD [95 %-KI] ^a	
APPLY-PNH (Randomisierte Studienphase)								
UE (ergänzend dargestellt)	62	52 (83,9)	35	28 (80,0)	1,05 [0,86; 1,28]	1,30 [0,45; 3,79]	3,87 [-12,24; 19,98]	0,641
Schwere UE	62	3 (4,8)	35	3 (8,6)	0,56 [0,12; 2,65]	0,54 [0,10; 2,84]	-3,73 [-14,44; 6,97]	0,468
SUE	62	6 (9,7)	35	5 (14,3)	0,68 [0,22; 2,06]	0,64 [0,18; 2,28]	-4,61 [-18,34; 9,12]	0,492
Abbrüche wegen UE	62	0 (0)	35	0 (0)	– ^c	– ^c	– ^c	– ^c
UE, die eine Hospitalisierung ^d oder deren Verlängerung erforderlich machten (ergänzend dargestellt)	62	5 (8,1)	35	5 (14,3)	0,56 [0,18; 1,82]	0,53 [0,14; 1,96]	-6,22 [-19,65; 7,21]	0,337
Zahl der Hospitalisierungen								
1		3 (4,8)		4 (11,4)				
2		2 (3,2)		0 (0)				
3		0 (0)		0 (0)				
4		0 (0)		1 (2,9)				

^a Berechnung von RR, OR und RD jeweils mit Wald-95 %-Konfidenzintervall aus der Vierfeldertafel; In Fällen, in denen in einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten, wurde für die Schätzung von RR und OR eine Stetigkeitskorrektur durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle der Vierfeldertafel angewendet.

^b Wald-p-Wert (zweiseitig) des RR

^c nicht berechnet

^d Da mehr als ein UE zu einer Hospitalisierung oder deren Verlängerung führen kann, wurde die Zahl der Hospitalisierungen mittels Medical Review der Patientennarrative bestimmt.

Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; n, Zahl der Patienten mit Ereignis; N, Zahl der randomisierten Patienten; N^c, Zahl der Patienten in der Analyse; OR, Odds Ratio; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; RD, Risikodifferenz; RR, Risk Ratio; SUE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE, unerwünschtes Ereignis

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

Studie Endpunkt	Iptacopan (N = 62)		Anti-C5-Antikörper (N = 35)		Iptacopan vs. Anti-C5-Antikörper			p-Wert ^b
	N ^c	Patienten mit Ereignis, n (%)	N ^c	Patienten mit Ereignis, n (%)	RR [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] ^a	RD [95 %-KI] ^a	
Quelle: APPLY-PNH Zusatzanalysen Tabelle 4-1, Tabelle 4-7, Tabelle 4-8								

4.3.1.3.1.12.2 Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Tabelle 4-59: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: UE nach SOC und PT

Studie SOC ^a PT ^a	Iptacopan (N = 62)		Anti-C5-Antikörper (N = 35)		Iptacopan vs. Anti-C5-Antikörper			p-Wert ^c
	N ^c	Patienten mit Ereignis, n (%)	N ^c	Patienten mit Ereignis, n (%)	RR [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	
APPLY-PNH (Randomisierte Studienphase)								
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	62	25 (40,3)	35	17 (48,6)	0,83 [0,53; 1,31]	0,72 [0,31; 1,65]	-8,25 [-28,82; 12,32]	0,424
Nasopharyngitis	62	7 (11,3)	35	3 (8,6)	1,32 [0,36; 4,77]	1,36 [0,33; 5,62]	2,72 [-9,45; 14,89]	0,675
COVID-19	62	5 (8,1)	35	9 (25,7)	0,31 [0,11; 0,86]	0,25 [0,08; 0,83]	-17,65 [-33,64; -1,66]	0,025
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	62	20 (32,3)	35	6 (17,1)	1,88 [0,83; 4,24]	2,30 [0,82; 6,43]	15,12 [-1,95; 32,18]	0,127
Diarrhö	62	9 (14,5)	35	2 (5,7)	2,54 [0,58; 11,10]	2,80 [0,57; 13,78]	8,80 [-2,86; 20,46]	0,215
Erkrankungen des Nervensystems	62	16 (25,8)	35	1 (2,9)	9,03 [1,25; 65,24]	11,83 [1,49; 93,56]	22,95 [10,74; 35,16]	0,029
Kopfschmerzen	62	11 (17,7)	35	1 (2,9)	6,21 [0,84; 46,10]	7,33 [0,90; 59,44]	14,88 [3,89; 25,88]	0,074
Untersuchungen	62	12 (19,4)	35	5 (14,3)	1,35 [0,52; 3,53]	1,44 [0,46; 4,49]	5,07 [-10,13; 20,27]	0,534

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

Studie SOC ^a PT ^a	Iptacopan (N = 62)		Anti-C5-Antikörper (N = 35)		Iptacopan vs. Anti-C5-Antikörper			
	N ^c	Patienten mit Ereignis, n (%)	N ^c	Patienten mit Ereignis, n (%)	RR [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	62	12 (19,4)	35	5 (14,3)	1,35 [0,52; 3,53]	1,44 [0,46; 4,49]	5,07 [-10,13; 20,27]	0,534
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	62	10 (16,1)	35	4 (11,4)	1,41 [0,48; 4,17]	1,49 [0,43; 5,16]	4,70 [-9,26; 18,66]	0,533
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	62	8 (12,9)	35	8 (22,9)	0,56 [0,23; 1,37]	0,50 [0,17; 1,48]	-9,95 [-26,18; 6,27]	0,207
Durchbruchhämolyse	62	2 (3,2)	35	6 (17,1)	0,19 [0,04; 0,88]	0,16 [0,03; 0,85]	-13,92 [-27,15; -0,68]	0,034
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	62	7 (11,3)	35	1 (2,9)	3,95 [0,51; 30,82]	4,33 [0,51; 36,72]	8,43 [-1,19; 18,05]	0,190

^a Dargestellt sind jeweils Auswertungen zu SOC und PT, die bei $\geq 10\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind.

^b Berechnung von RR, OR und RD jeweils mit Wald-95 %-Konfidenzintervall aus der Vierfeldertafel; In Fällen, in denen in einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten, wurde für die Schätzung von RR und OR eine Stetigkeitskorrektur durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle der Vierfeldertafel angewendet.

^c Wald-p-Wert (zweiseitig) des RR

Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; n, Zahl der Patienten mit Ereignis; N, Zahl der randomisierten Patienten; N^c, Zahl der Patienten in der Analyse; OR, Odds Ratio; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; PT, Preferred Term; RD, Risikodifferenz; RR, Risk Ratio; SOC, System Organ Class; UE, unerwünschtes Ereignis

Quelle: APPLY-PNH Zusatzanalysen Tabelle 4-2

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

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Schwere UE nach SOC und PT

Studie SOC ^a PT ^a	Iptacopan (N = 62)		Anti-C5-Antikörper (N = 35)		Iptacopan vs. Anti-C5-Antikörper			p-Wert ^c
	N ^c	Patienten mit Ereignis, n (%)	N ^c	Patienten mit Ereignis, n (%)	RR [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	
APPLY-PNH (Randomisierte Studienphase)								
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	62	1 (1,6)	35	2 (5,7)	0,28 [0,03; 3,00]	0,27 [0,02; 3,10]	-4,10 [-12,41; 4,20]	0,294
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	62	1 (1,6)	35	2 (5,7)	0,28 [0,03; 3,00]	0,27 [0,02; 3,10]	-4,10 [-12,41; 4,20]	0,294
^a Dargestellt sind jeweils Auswertungen zu SOC und PT, die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind. ^b Berechnung von RR, OR und RD jeweils mit Wald-95 %-Konfidenzintervall aus der Vierfeldertafel; In Fällen, in denen in einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten, wurde für die Schätzung von RR und OR eine Stetigkeitskorrektur durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle der Vierfeldertafel angewendet. ^c Wald-p-Wert (zweiseitig) des RR Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; n, Zahl der Patienten mit Ereignis; N, Zahl der randomisierten Patienten; N ^c , Zahl der Patienten in der Analyse; OR, Odds Ratio; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; PT, Preferred Term; RD, Risikodifferenz; RR, Risk Ratio; SOC, System Organ Class; UE, unerwünschtes Ereignis Quelle: APPLY-PNH Zusatzanalysen Tabelle 4-3								

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

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: SUE nach SOC und PT

Studie SOC ^a PT ^a	Iptacopan (N = 62)		Anti-C5-Antikörper (N = 35)		Iptacopan vs. Anti-C5-Antikörper			p-Wert ^c
	N ^c	Patienten mit Ereignis, n (%)	N ^c	Patienten mit Ereignis, n (%)	RR [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	
APPLY-PNH (Randomisierte Studienphase)								
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	62	2 (3,2)	35	3 (8,6)	0,38 [0,07; 2,15]	0,36 [0,06; 2,24]	-5,35 [-15,61; 4,92]	0,271
COVID-19	62	1 (1,6)	35	2 (5,7)	0,28 [0,03; 3,00]	0,27 [0,02; 3,10]	-4,10 [-12,41; 4,20]	0,294
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	62	0 (0)	35	2 (5,7)	0,11 [<0,01; 2,32]	0,11 [<0,01; 2,30]	-5,71 [-13,40; 1,98]	0,158
<p>^a Dargestellt sind jeweils Auswertungen zu SOC und PT, die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind.</p> <p>^b Berechnung von RR, OR und RD jeweils mit Wald-95 %-Konfidenzintervall aus der Vierfeldertafel; In Fällen, in denen in einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten, wurde für die Schätzung von RR und OR eine Stetigkeitskorrektur durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle der Vierfeldertafel angewendet.</p> <p>^c Wald-p-Wert (zweiseitig) des RR</p> <p>Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; n, Zahl der Patienten mit Ereignis; N, Zahl der randomisierten Patienten; N^c, Zahl der Patienten in der Analyse; OR, Odds Ratio; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; PT, Preferred Term; RD, Risikodifferenz; RR, Risk Ratio; SOC, System Organ Class; SUE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p> <p>Quelle: APPLY-PNH Zusatzanalysen Tabelle 4-4</p>								

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

4.3.1.3.1.2.3 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel: UE von besonderem Interesse (AESI)

Studie AESI Schweregrad	Iptacopan (N = 62)		Anti-C5-Antikörper (N = 35)		Iptacopan vs. Anti-C5-Antikörper			p-Wert ^b
	N ^c	Patienten mit Ereignis, n (%)	N ^c	Patienten mit Ereignis, n (%)	RR [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] ^a	RD [95 %-KI] ^a	
APPLY-PNH (Randomisierte Studienphase)								
Erniedrigte Thrombozytenzahl								
Jeglicher Schweregrad	62	4 (6,5)	35	0 (0)	5,14 [0,28; 92,81]	5,46 [0,29; > 99,99]	6,45 [0,34; 12,57]	0,267
Schwer	62	0 (0)	35	0 (0)	– ^c	– ^c	– ^c	– ^c
Schwerwiegend	62	0 (0)	35	0 (0)	– ^c	– ^c	– ^c	– ^c
Infektionen mit bekapselten Bakterien								
Jeglicher Schweregrad	62	2 (3,2)	35	1 (2,9)	1,13 [0,11; 12,01]	1,13 [0,10; 12,96]	0,37 [-6,69; 7,43]	0,920
Schwer	62	0 (0)	35	1 (2,9)	0,19 [<0,01; 4,55]	0,18 [<0,01; 4,64]	-2,86 [-8,38; 2,66]	0,306
Schwerwiegend	62	1 (1,6)	35	1 (2,9)	0,56 [0,04; 8,75]	0,56 [0,03; 9,20]	-1,24 [-7,59; 5,10]	0,683
PNH-Hämolyse und Thrombose								
Jeglicher Schweregrad	62	10 (16,1)	35	10 (28,6)	0,56 [0,26; 1,22]	0,48 [0,18; 1,30]	-12,44 [-29,99; 5,10]	0,147
Schwer	62	1 (1,6)	35	3 (8,6)	0,19 [0,02; 1,74]	0,17 [0,02; 1,75]	-6,96 [-16,75; 2,83]	0,141
Schwerwiegend	62	1 (1,6)	35	3 (8,6)	0,19 [0,02; 1,74]	0,17 [0,02; 1,75]	-6,96 [-16,75; 2,83]	0,141

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

Studie AESI Schweregrad	Iptacopan (N = 62)		Anti-C5-Antikörper (N = 35)		Iptacopan vs. Anti-C5-Antikörper			p-Wert ^b
	N ^c	Patienten mit Ereignis, n (%)	N ^c	Patienten mit Ereignis, n (%)	RR [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] ^a	RD [95 %-KI] ^a	
Schwere oder schwerwiegende Infektionen								
Jeglicher Schweregrad	62	2 (3,2)	35	3 (8,6)	0,38 [0,07; 2,15]	0,36 [0,06; 2,24]	-5,35 [-15,61; 4,92]	0,271
Schwer	62	1 (1,6)	35	2 (5,7)	0,28 [0,03; 3,00]	0,27 [0,02; 3,10]	-4,10 [-12,41; 4,20]	0,294
Schwerwiegend	62	2 (3,2)	35	3 (8,6)	0,38 [0,07; 2,15]	0,36 [0,06; 2,24]	-5,35 [-15,61; 4,92]	0,271
Testikuläre Effekte								
Jeglicher Schweregrad	62	1 (1,6)	35	0 (0)	1,71 [0,07; 40,99]	1,73 [0,07; 43,65]	1,61 [-1,52; 4,75]	0,739
Schwer	62	0 (0)	35	0 (0)	– ^c	– ^c	– ^c	– ^c
Schwerwiegend	62	0 (0)	35	0 (0)	– ^c	– ^c	– ^c	– ^c
Veränderungen im Zusammenhang mit der Schilddrüse								
Jeglicher Schweregrad	62	1 (1,6)	35	0 (0)	1,71 [0,07; 40,99]	1,73 [0,07; 43,65]	1,61 [-1,52; 4,75]	0,739
Schwer	62	0 (0)	35	0 (0)	– ^c	– ^c	– ^c	– ^c
Schwerwiegend	62	0 (0)	35	0 (0)	– ^c	– ^c	– ^c	– ^c

^a Berechnung von RR, OR und RD jeweils mit Wald-95 %-Konfidenzintervall aus der Vierfeldertafel; In Fällen, in denen in einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten, wurde für die Schätzung von RR und OR eine Stetigkeitskorrektur durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle der Vierfeldertafel angewendet.

^b Wald-p-Wert (zweiseitig) des RR

^c nicht berechnet

Abkürzungen: AESI, adverse event of special interest; KI, Konfidenzintervall; n, Zahl der Patienten mit Ereignis; N, Zahl der randomisierten Patienten; N^c, Zahl der Patienten in der Analyse; OR, Odds Ratio; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; RD, Risikodifferenz; RR, Risk Ratio; UE, unerwünschtes Ereignis

Quelle: APPLY-PNH Zusatzanalysen Tabelle 4-5

4.3.1.3.1.12.4 Zusammenfassung der Ergebnisse zur Verträglichkeit

Gesamtraten von UE

Wie die Ergebnisse der APPLY-PNH-Studie zeigen, traten UE unter Iptacopan nicht häufiger auf als unter der Anti-C5-Antikörper-Therapie (Tabelle 4-58) [120]. So war die Gesamtrate der UE zwischen dem Iptacopan- und dem Anti-C5-Antikörper-Arm vergleichbar (83,9 % vs. 80,0 %; RR [95 %-KI]: 1,05 [0,86; 1,28]; $p = 0,641$). Die meisten Patienten erlitten dabei ausschließlich Ereignisse von milder oder moderater Natur. Schwere UE wurden dagegen kaum beobachtet und traten unter Iptacopan tendenziell sogar etwas seltener auf als unter der Kontrolle (4,8 % vs. 8,6 %; RR [95 %-KI]: 0,56 [0,12; 2,65]; $p = 0,468$). Auch der Anteil der Patienten mit mindestens einem SUE war insgesamt gering und im Iptacopan-Arm etwas niedriger als im Vergleichsarm (9,7 % vs. 14,3 %; RR [95 %-KI]: 0,68 [0,22; 2,06]; $p = 0,492$). Therapieabbrüche aufgrund von UE traten in keinem der beiden Studienarme auf. Die Gesamtrate der UE, die eine Hospitalisierung oder deren Verlängerung erforderlich machten, war im Iptacopan-Arm ebenfalls numerisch niedriger als im Anti-C5-Antikörper-Arm (8,1 % vs. 14,3 %; RR [95 %-KI]: 0,56 [0,18; 1,82]; $p = 0,337$). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ergab sich für keine der dargestellten Gesamtraten.

UE nach SOC und PT sowie UE von besonderem Interesse (AESI)

Auch die Betrachtung der Ergebnisse zu UE nach SOC und PT (Abschnitt 4.3.1.3.1.12.2, Tabelle 4-59 bis Tabelle 4-61) und AESI (Abschnitt 4.3.1.3.1.12.3, Tabelle 4-62) zeigt, dass sich das Sicherheitsprofil von Iptacopan nicht wesentlich von dem der Anti-C5-Antikörper-Therapie unterscheidet. So war die Häufigkeit der betrachteten UE in beiden Studienarmen überwiegend vergleichbar. Statistisch signifikante Unterschiede zeigten sich lediglich für einige wenige Operationalisierungen der UE nach SOC und PT jeglichen Schweregrads, wobei teilweise unter Iptacopan, teilweise unter der Vergleichstherapie höhere Inzidenzen zu verzeichnen waren (Tabelle 4-59) [120].

Statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Iptacopan ergaben sich für die PT „Durchbruchhämolyse“ (3,2 % vs. 17,1 %; RR [95 %-KI]: 0,19 [0,04; 0,88]; $p = 0,034$) und „COVID-19“ (8,1 % vs. 25,7 %; RR [95 %-KI]: 0,31 [0,11; 0,86]; $p = 0,025$).

Dagegen zeigte sich lediglich für die Systemorganklasse „Erkrankungen des Nervensystems“ ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Iptacopan (25,8 % vs. 2,9 %; RR [95 %-KI]: 9,03 [1,25; 65,24]; $p = 0,029$), der überwiegend durch den höheren Anteil der Patienten mit Auftreten von Kopfschmerzen im Iptacopan-Arm bedingt war (17,7 % vs. 2,9 %). Kopfschmerzen sind bei PNH-Patienten häufig zu Beginn der Behandlung mit Komplementinhibitoren zu beobachten und vermutlich auf die Normalisierung der Stickstoffmonoxid (NO)-Spiegel als Folge der unter der Behandlung reduzierten Hämolyse zurückzuführen [108]. Da freies Hämoglobin NO bindet, bewirkt die erkrankungsbedingte Hämolyse bei PNH-Patienten eine abnorme NO-Depletion, die wiederum ursächlich an der Entstehung verschiedener klinischer Manifestationen der PNH beteiligt ist (u.a. Dysphagie, Fatigue, pulmonale Hypertonie und Thrombophilie) [125-127]. Durch die Hemmung der

Hämolyse unter der Behandlung steigen die NO-Spiegel wieder an und es kommt über die Vasodilatation zerebraler Gefäße zur Entstehung von Kopfschmerzen [108, 128]. Diese können somit als Zeichen der Wirksamkeit der Therapie gewertet werden und halten gewöhnlich lediglich über einen kurzen Zeitraum an [108]. Tatsächlich waren die in der APPLY-PNH-Studie beobachteten Kopfschmerz-Ereignisse nahezu ausschließlich milder Natur, überwiegend von einer Dauer von ≤ 7 Tagen und führten in keinem Fall zum Therapieabbruch [7].

Für die betrachteten AESI ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-62) [120]. Weder schwere / schwerwiegende Infektionen noch Infektionen mit bekapselten Bakterien, die ein theoretisches Risiko unter der Therapie mit Komplementinhibitoren darstellen [25], traten unter der Iptacopan-Therapie häufiger auf als unter der Kontrolle (3,2 % vs. 8,6 %; RR [95 %-KI]: 0,38 [0,07; 2,15]; $p = 0,271$ bzw. 3,2 % vs. 2,9 %; RR [95 %-KI]: 1,13 [0,11; 12,01]; $p = 0,920$). Bei jeweils einem Patienten in beiden Studienarmen wurde ein SUE des AESI „Infektionen mit bekapselten Bakterien“ beschrieben, das in beiden Fällen durch eine Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* verursacht war [100, 106, 120]. Bei dem Iptacopan-Patienten handelte es sich um eine Harnwegsinfektion, die durch Antibiotika-Gabe gut zu behandeln war. Der Patient aus dem Anti-C5-Antikörper-Arm entwickelte unter der Behandlung mit Eculizumab eine bakterielle Arthritis, die schließlich in eine Sepsis überging, nach Behandlung mit Antibiotika und mehrfacher Hospitalisierung jedoch ebenfalls wieder abklang [100, 106].

Zusammenfassend wurden auf Ebene der einzelnen SOC und PT bzw. AESI lediglich für drei Operationalisierungen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet, für die PT „Durchbruchhämolyse“ und „COVID-19“ zugunsten von Iptacopan und für die SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ zuungunsten von Iptacopan. Da der Vorteil von Iptacopan hinsichtlich des Auftretens von Durchbruchhämolysen bereits in Abschnitt 4.3.1.3.1.8 als Morbiditätsendpunkt erfasst wurde und die übrigen Operationalisierungen mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Studienarmen nahezu ausschließlich Ereignisse vom Schweregrad „mild“ umfassten, wurden diese nicht als relevant für die Nutzenbewertung betrachtet.

Fazit

Zusammenfassend zeigt die Analyse unerwünschter Ereignisse aus der APPLY-PNH-Studie, dass die Behandlung mit Iptacopan sicher und gut verträglich ist. Gegenüber der Anti-C5-Antikörper-Therapie war kein vermehrtes Auftreten unerwünschter Ereignisse unter Iptacopan zu verzeichnen. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen Iptacopan und Kontrolle zeigten sich für keine der Gesamtraten und auch auf Ebene der einzelnen SOC und PT bzw. AESI wurden keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet. Auch bei längerer Nachbeobachtung im Rahmen der Extensionsphase der Studie traten keine neuen oder unerwarteten Sicherheitsrisiken auf [100]. Insgesamt ergeben sich aus den verfügbaren Ergebnissen somit keine Anhaltspunkte für einen höheren oder geringeren Schaden durch Iptacopan gegenüber der Anti-C5-Antikörper-Therapie.

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

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-63: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Studie Endpunkt	Alter	Geschlecht	Transfusion in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung	Zahl der Transfusionen in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung	Vorheriger Anti-C5- Antikörper in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung	Dauer der Vorbehandlung mit einem Anti-C5- Antikörper	Hb-Wert zu Baseline	Vorgeschichte von MAVE	Zeit seit der Diagnose
	APPLY-PNH (Randomisierte Studienphase)								
Hb-Erhöhung um ≥ 2 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Hb-Erhöhung auf ≥ 12 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung	•	•	•	•	•	•	•	•	•
<p>•: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. Abkürzungen: Hb, Hämoglobin; MAVE, Major Adverse Vascular Event; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie</p>									

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-64 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-64: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt

Studie Endpunkt	Alter	Geschlecht	Transfusion in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung	Zahl der Transfusionen in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung	Vorheriger Anti-C5-Antikör- per in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung	Dauer der Vorbehandlung mit einem Anti-C5- Antikörper	Hb-Wert zu Baseline	Vorgeschichte von MAVE	Zeit seit der Diagnose
APPLY-PNH (Randomisierte Studienphase)									
Hb-Erhöhung um ≥ 2 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung ^a	p = 0,935	p = 0,486	p = 0,846	p = 0,873	p = 0,786	p = 0,476	p = 0,618	p = 0,566	p = 0,608
Hb-Erhöhung auf ≥ 12 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung ^a	p = 0,871	p = 0,587	p = 0,477	p = 0,526	p = 0,964	p = 0,532	p = 0,196	p = 0,906	p = 0,677
^a Interaktions-p-Wert basierend auf einer Erweiterung des logistischen Regressionsmodells durch die entsprechende Subgruppenvariable und den Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenvariable Abkürzungen: Hb, Hämoglobin; MAVE, Major Adverse Vascular Event; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie Quelle: APPLY-PNH Zusatzanalysen Tabelle 5-1.1.1, Tabelle 5-1.1.2									

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nach den Vorgaben der Verfo des G-BA [3] sind für Orphan Drugs wie Iptacopan, die den Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, lediglich die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 der Dossievorlage auszufüllen. Eine umfangreiche Darstellung von Subgruppenanalysen ist somit nicht notwendig.

Im Rahmen des vorliegenden Dossiers wurden deshalb ausschließlich die in der APPLY-PNH-Studie a priori für die beiden koprimären Endpunkte geplanten Subgruppenanalysen durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.5 sowie Übersicht in Tabelle 4-63).

In Tabelle 4-64 wurden die Interaktions-p-Werte für die durchgeführten Subgruppenanalysen tabellarisch dargestellt. Wie die Ergebnisse zeigen, ergab sich für keine der durchgeführten Subgruppenanalysen ein Interaktions-p-Wert von $< 0,05$. Die Ergebnisse in den einzelnen Subgruppen wurden deshalb nicht im Detail betrachtet, sondern – gemäß den Vorgaben der Dossievorlage – ausschließlich ergänzend in Anhang 4-G des vorliegenden Dossiermoduls dargestellt (Anhang 4-G, Abschnitt 5).

In der Gesamtschau ergaben sich homogene und konsistente Ergebnisse zum Vorteil von Iptacopan gegenüber der Anti-C5-Antikörper-Therapie unabhängig von demographischen und krankheitsbezogenen Faktoren.

Da nur eine Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde, war die Durchführung von Meta-Analysen nicht möglich.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie: APPLY-PNH (CLNP023C12302)

Registereinträge:

ClinicalTrials.gov: NCT04558918 [102]

EU Clinical Trials Register: EudraCT 2019-004665-40 [103]

ICTRP Search Portal: NCT04558918 [104], JPRN-jRCT2051200132 [105]

Studienberichte:

Novartis Pharma GmbH. CLNP023C12302: A randomized, multicenter, active-comparator controlled, open-label trial to evaluate efficacy and safety of oral, twice daily LNP023 in adult patients with PNH and residual anemia, despite treatment with an intravenous anti-C5 antibody. Clinical Study Report (Primary endpoint analysis). Version 1.0. 2023

Novartis Pharma GmbH. CLNP023C12302: A randomized, multicenter, active-comparator controlled, open-label trial to evaluate efficacy and safety of oral, twice daily LNP023 in adult patients with PNH and residual anemia, despite treatment with an intravenous anti-C5 antibody. Supplementary Report (Updated results for the 24-week primary and secondary efficacy analyses). Version 1.0. 2023.

Novartis Pharma GmbH. CLNP023C12302: A randomized, multicenter, active-comparator controlled, open-label trial to evaluate efficacy and safety of oral, twice daily LNP023 in adult patients with PNH and residual anemia, despite treatment with an intravenous anti-C5 antibody. Exploratory Patient-reported Outcomes report. Version 1.0. 2023.

Novartis Pharma GmbH. CLNP023C12302: A randomized, multicenter, active-comparator controlled, open-label trial to evaluate efficacy and safety of oral, twice daily LNP023 in adult patients with PNH and residual anemia, despite treatment with an intravenous anti-C5 antibody. Clinical Study Report (Final analysis). Version 1.0. 2023.

Zusatzanalysen (siehe Anhang 4-G):

Novartis Pharma GmbH. CLNP023C12302: A randomized, multicenter, active-comparator controlled, open-label trial to evaluate efficacy and safety of oral, twice daily LNP023 in adult patients with PNH and residual anemia, despite treatment with an intravenous anti-C5 antibody. Zusatzanalysen. 2024.

Publikationen:

Peffault de Latour R, Röth A, Kulasekararaj AG, Han B, Scheinberg P, Maciejewski JP, et al. Oral Iptacopan Monotherapy in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2024;390(11):994-1008.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.1).

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.1).

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-65: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-66: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.1).

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-67: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.1).

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

Tabelle 4-69: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.1).

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.1).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.1).

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.1).

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.1).

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-70: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.1).

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-71: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-72: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-73: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.1).

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.1).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.1).

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.1).

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.1).

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.1).

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-74: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-75: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.1).

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.1).

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.1).

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.1).

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf der randomisierten, multizentrischen Phase-III-Studie APPLY-PNH, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Iptacopan im Vergleich zur Behandlung mit einem Anti-C5-Antikörper (Eculizumab oder Ravulizumab) bei erwachsenen Patienten mit PNH untersucht wurde, die trotz stabiler Behandlung mit einem Anti-C5-Antikörper über mindestens 6 Monate noch unter residueller Anämie (d.h. Hb-Wert < 10 g/dl) litten. Relevant ist dabei primär die 24-wöchige randomisierte Studienphase, die ausreichend lang ist, um aussagekräftige Daten für die Nutzenbewertung zu liefern. Tatsächlich erachten auch IQWiG und G-BA in der Indikation „PNH“ sowie bei anderen chronischen Erkrankungen, die eine Langzeitbehandlung erfordern, eine Studiendauer von 24 Wochen als angemessen für die Nutzenbewertung [39, 129-134]. Unterstützend dienen die Ergebnisse der Extensionsphase, in der für Patienten beider Studienarme die Möglichkeit zur Behandlung mit Iptacopan bis zum Studienende nach 48 Wochen bestand, der Beurteilung der Nachhaltigkeit der beobachteten Therapieeffekte.

Evidenzstufe

Bei der APPLY-PNH-Studie handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Vergleichsstudie, die somit dem höchsten Evidenzgrad entspricht (Evidenzstufe Ib). Da sie die höchste Ergebnissicherheit aufweisen, sind – sofern verfügbar – vorrangig randomisierte kontrollierte Studien für den Nachweis des Zusatznutzens zu berücksichtigen [5].

Studienqualität

Die Ergebnisse der Studie APPLY-PNH weisen insgesamt eine hohe Aussagesicherheit auf. Die Erzeugung der Randomisierungssequenz war adäquat, die Gruppeneinteilung erfolgte verdeckt und es lagen weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor. Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsformen und -schemata der eingesetzten Wirkstoffe und der objektiven Erhebung der Mehrzahl der betrachteten Endpunkte wurde ein offenes Studiendesign gewählt [106, 107]. Allerdings führt das offene Studiendesign – insofern die Geheimhaltung der Gruppeneinteilung wie im vorliegenden Fall gewährleistet ist – nicht grundsätzlich zur Herabstufung der Aussagesicherheit, sondern ist lediglich bei der endpunktspezifischen Bewertung subjektiv erfasster Zielgrößen zu berücksichtigen [118, 119]. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist daher als „niedrig“ und die Studienqualität als „hoch“ einzustufen.

Validität der Endpunkte

Wie ausführlich in Abschnitt 4.2.5.2.2 diskutiert, sind alle in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellten Endpunkte in den herangezogenen Operationalisierungen unmittelbar patientenrelevant. Die Erfassung der entsprechenden Zielgrößen erfolgte mit Hilfe validierter Erhebungsinstrumente bzw. standardisierter Messverfahren. Trotz der fehlenden Verblindung der Studie ist zudem von einer unverzerrten, validen Erhebung auszugehen, da die Mehrzahl der untersuchten Endpunkte auf klar definierten, objektiv erfassbaren Kriterien beruht. Lediglich bei der Erhebung patientenberichteter Zielgrößen kann eine eventuelle Verzerrung der Ergebnisse durch das offene Studiendesign nicht

ausgeschlossen werden und wird deshalb bei der Diskussion endpunktspezifischer Verzerrungsaspekte gesondert berücksichtigt (siehe unten).

Die Validität der für die Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte ist somit insgesamt als „hoch“ einzustufen.

Weitere endpunktspezifische Aspekte

Neben allgemeinen, endpunktübergreifenden Aspekten können auch endpunktspezifische Unsicherheiten zur Einschränkung der Ergebnissicherheit führen. Für die abschließende Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurde deshalb zusätzlich das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene berücksichtigt. Da ein niedriges Verzerrungspotenzial keine Herabstufung der Ergebnissicherheit bedingt, wurden ausschließlich für die Nutzenbewertung herangezogene Endpunkte betrachtet, bei denen das Verzerrungspotenzial als „hoch“ eingestuft wurde.

Im Rahmen der vorliegenden Bewertung war dies lediglich bei patientenberichteten Zielgrößen (Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität) der Fall. Bei der Erhebung dieser subjektiv erfassten Endpunkte kann ein relevantes Verzerrungspotenzial aufgrund des offenen Studiendesigns nicht ausgeschlossen werden. Allerdings korrelieren sowohl Richtung als auch Größe der beobachteten Effekte mit denen objektiv erfasster Zielgrößen wie der Transfusionsvermeidung, der Hb-Erhöhung sowie der Durchbruchhämolyse-Rate, die wiederum in direktem Zusammenhang mit Symptomatik, Gesundheitszustand und Lebensqualität stehen. Unter Berücksichtigung der hohen Konsistenz der Ergebnisse sowie vor dem Hintergrund der Größe der beobachteten Effekte ist die Bewertung des Zusatznutzens für diese Endpunkte auf Grundlage der erbrachten Nachweise somit ebenfalls mit hoher Ergebnissicherheit möglich.

Fazit

Unter Berücksichtigung der hohen Evidenzstufe und der guten Studienqualität der Studie APPLY-PNH sowie der Validität der herangezogenen Endpunkte ist die Aussagekraft der Nachweise zur Abschätzung des Zusatznutzens von Iptacopan im vorliegenden Anwendungsgebiet als „hoch“ einzuschätzen. Weitere endpunktspezifische Aspekte, die zu einer Herabstufung der Aussagesicherheit führen würden, liegen nicht vor. Insgesamt ist eine valide Beurteilung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens auf Grundlage der erbrachten Nachweise deshalb mit hoher Ergebnissicherheit möglich. Die Ergebnisse aus dieser RCT können somit als **Hinweis** auf einen Zusatznutzen bewertet werden.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt.

Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Mit der Einführung der Anti-C5-Antikörper hat die Therapie von PNH-Patienten mit hämolytischer Anämie eine wesentliche Verbesserung erfahren. Allerdings persistiert die Anämie auch unter der Therapie mit Eculizumab bzw. Ravulizumab bei bis zu 85 % der Patienten, rund ein Drittel der Patienten benötigt noch immer EK-Transfusionen [12, 135]. Dementsprechend ist auch die Symptomlast vieler Patienten weiterhin hoch und die Lebensqualität gegenüber der gesunden Bevölkerung erheblich eingeschränkt [136-138]. Im Vordergrund steht dabei die ausgeprägte und andauernde Fatigue, die von den Patienten als besonders belastend empfunden wird [27-29]. Mit der Einführung von Iptacopan steht für betroffene Patienten nun eine wichtige neue Therapieoption zur Verfügung, die eine dauerhafte Besserung der Anämie mit langfristiger Freiheit von Transfusionen, eine spürbare Linderung der Symptome der hämolytischen Anämie (Fatigue, Dyspnoe) sowie eine nachhaltige, alle Bereiche umfassende Verbesserung der Lebensqualität bewirkt.

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf der randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie APPLY-PNH, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Iptacopan im Vergleich zur Behandlung mit einem Anti-C5-Antikörper (Eculizumab oder Ravulizumab) bei Patienten der Zielpopulation evaluiert wurden. Die Ableitung des Zusatznutzens beruht primär auf den Ergebnissen der 24-wöchigen randomisierten Studienphase. Die Ergebnisse der Extensionsphase, in der teilnehmende Patienten beider Studienarme bis zum Studienende nach 48 Wochen Iptacopan erhielten, wurden – sofern relevant – ergänzend dargestellt. Die Aussagekraft der Nachweise ist aufgrund der hohen Evidenzstufe der Studie

(Evidenzstufe Ib), der guten Studienqualität sowie der Validität der herangezogenen Endpunkte als „hoch“ einzuschätzen (siehe Abschnitt 4.4.1). Eine valide Beurteilung des Zusatznutzens ist deshalb mit hoher Ergebnissicherheit möglich. Wie ausführlich in Abschnitt 4.3.1.2.1 diskutiert, können die Ergebnisse außerdem uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

Auf Grundlage der erbrachten Nachweise ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Iptacopan gegenüber der Anti-C5-Antikörper-Therapie (Eculizumab bzw. Ravulizumab) im Hinblick auf die Nutzenkategorien „Mortalität“, „Morbidität“, „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ und „Verträglichkeit“ dabei wie folgt einzustufen (Tabelle 4-76):

Mortalität

In der Studie APPLY-PNH traten keine Todesfälle auf. Ein Zusatznutzen in der Kategorie „Mortalität“ ist deshalb **nicht belegt**.

Morbidität

Die Ergebnisse der APPLY-PNH-Studie belegen unter der Therapie mit Iptacopan eine **anhaltende Verbesserung der hämolytischen Anämie bei zugleich langfristiger Vermeidung von EK-Transfusionen**. So zeigten sich gegenüber der Anti-C5-Antikörper-Therapie statistisch signifikante Vorteile von Iptacopan bezüglich der Transfusionsvermeidung sowohl für den Zeitraum zwischen Tag 14 und Tag 168 als auch für die Zeit zwischen Tag 14 und Tag 336¹⁷ (aus dem Modell geschätzte Responderanteile: 95,0 % vs. 39,7 % bzw. 90,3 % vs. 40,7 %; jeweils $p < 0,001$). Nahezu alle Patienten profitierten von der Iptacopan-Therapie dabei mit einer langfristigen Freiheit von Transfusionen. Auch ohne Transfusionen führte Iptacopan bei der Mehrzahl der Patienten zu einer nachhaltigen Verbesserung der Anämie. Der geschätzte Anteil der Patienten, die am Ende der randomisierten Studienphase bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung eine klinisch relevante Hb-Erhöhung um ≥ 2 g/dl bzw. eine Normalisierung des Hb-Werts auf ≥ 12 g/dl erreichten, lag bei 82,3 % bzw. 68,8 % im Iptacopan-Arm, aber nur bei 2,0 % bzw. 1,8 % im Anti-C5-Antikörper-Arm (jeweils $p < 0,0001$). Die unter Iptacopan erzielten Hb-Werte blieben dabei bis zum Ende der Extensionsphase nach 48 Wochen auf hohem Niveau stabil. Die Überlegenheit von Iptacopan zeigte sich auch für die jährliche Durchbruchhämolyselate, die unter Iptacopan statistisch signifikant niedriger war als unter der Vergleichstherapie (0,07 vs. 0,67; $p = 0,01183$).

Die Kontrolle der hämolytischen Anämie unter Iptacopan spiegelt sich außerdem in einer **spürbaren Verbesserung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustandes**

¹⁷ Analyse unter zusätzlicher Berücksichtigung der Ergebnisse der Extensionsphase (Details siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2). Da in der Extensionsphase alle teilnehmenden Patienten des Vergleichsarms Iptacopan erhielten und ein randomisierter Behandlungsvergleich basierend auf den beobachteten Daten deshalb nicht möglich ist, wurde für die Auswertung angenommen, dass alle Patienten im Anti-C5-Antikörper-Arm, die zwischen Tag 14 und Tag 168 transfusionsfrei waren, bis Tag 336 transfusionsfrei blieben. Für den Iptacopan-Arm wurde der beobachtete Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung zwischen Tag 14 und Tag 336 herangezogen.

wider. Basierend auf den dargestellten Responderanalysen zum Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung am Ende der randomisierten Studienphase zeigte sich eine statistisch signifikante Überlegenheit von Iptacopan für den FACIT-Fatigue-Score, die EORTC QLQ-C30-Skalen „Fatigue“ und „Dyspnoe“ sowie den mittels EQ-5D VAS erhobenen allgemeinen Gesundheitszustand. Besonders hervorzuheben ist dabei die Größe der beobachteten Effekte. So war der geschätzte Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des FACIT-Fatigue-Scores unter Iptacopan über dreimal so hoch wie unter der Kontrolle (53,8 % vs. 16,5 %; $p < 0,001$). Der geschätzte Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung der EQ-5D VAS war im Iptacopan-Arm sogar mehr als viermal so hoch wie im Vergleichsarm (47,4 % vs. 11,0 %; $p < 0,001$). Innerhalb kurzer Zeit wurden im Iptacopan-Arm mittlere FACIT-Fatigue-Scores erreicht, die den für die Normalbevölkerung beobachteten Werten entsprechen. Auch bei der Krankheitssymptomatik hielten die unter Iptacopan beobachteten Verbesserungen bis zum Ende der Studie nach 48 Wochen an.

Mit den bedeutsamen Vorteilen bei den Morbiditätsendpunkten wird unter der Therapie mit Iptacopan eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV bewirkt:

- Durch die Kontrolle der krankheitsbedingten Hämolyse mit anhaltender Normalisierung der Hb-Werte bei langfristiger Vermeidung von Transfusionen sowie der Verbesserung der klinisch im Vordergrund stehenden Symptome Fatigue und Dyspnoe werden zentrale Therapieziele im vorliegenden Indikationsgebiet erreicht [12, 25]. Tatsächlich hat auch der G-BA bei der Nutzenbewertung von Pegcetacoplan festgestellt, dass eine langfristige bzw. nachhaltige Vermeidung von Transfusionen unter Einhaltung eines definierten Mindestwertes an Hämoglobin im Anwendungsgebiet „PNH“ ein relevantes Therapieziel darstellt, mit dem eine Kontrolle der Anämie und von anämiebedingten Symptomen bei gleichzeitigem Verzicht auf Transfusionen erreicht wird [39].
- Auch unter der Behandlung mit Anti-C5-Antikörpern leiden PNH-Patienten unter einer hohen Symptomlast, die die Lebensqualität erheblich einschränken kann [136-138]. Von besonderer Bedeutung ist hierbei die stark ausgeprägte und andauernde Fatigue, die eines der zentralen und am stärksten belastenden Symptome der Erkrankung ist [27-29]. Durch die Kontrolle der hämolytischen Anämie und der damit einhergehenden Verbesserung der Symptome Fatigue und Dyspnoe sowie des Gesundheitszustandes kommt es für die Patienten zu einer spürbaren Linderung der Erkrankung. Auch die Freiheit von Transfusionen, die für die Betroffenen eine bedeutsame Krankheitslast darstellen, ist für die Patienten als spürbare Verbesserung der Erkrankung erfahrbar [16, 19, 20].
- Mit der langfristigen Freiheit von Transfusionen wird unter Iptacopan zugleich das Risiko gravierender, potenziell lebensbedrohlicher Folgekomplikationen (z.B. aufgrund allergischer oder hämolytischer Transfusionsreaktionen, transfusionsassoziiierter Volumenüberladung / akuter Lungeninsuffizienz, Übertragung von Infektionserregern bzw. Häm siderose [13-16]) sowie damit verbundener schwerwiegender Symptome

relevant reduziert. Auch die Verhinderung von Durchbruchhämolysen, die ebenfalls mit schwerwiegenden Komplikationen wie Thrombosen, Nierenversagen oder einem lebensbedrohlichen Hämoglobinabfall einhergehen können und deshalb therapeutische Sofortmaßnahmen zur Kontrolle der Hämolyse notwendig machen [12, 80], ist für die Patienten von hohem klinischem Nutzen.

Nach den Kriterien der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Größe der beobachteten Effekte ist insgesamt in der Nutzenkategorie „Morbidität“ deshalb **ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Iptacopan gegenüber der Anti-C5-Antikörper-Therapie abzuleiten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Erhebung von Lebensqualitätsparametern mit Hilfe des validierten und bei Patienten mit PNH regelhaft eingesetzten Fragebogens EORTC QLQ-C30 ergab, dass Iptacopan gegenüber der Anti-C5-Antikörper-Therapie **eine ebenso deutliche wie umfassende und langanhaltende Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität** bewirkt. So erreichten unter Iptacopan am Ende der randomisierten Studienphase über alle Bereiche hinweg mehr Patienten eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als unter der Vergleichstherapie. Statistisch signifikante Vorteile von Iptacopan ergaben sich sowohl für die Globalskala als auch für 4 der 5 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion und soziale Funktion). Für die Globalskala und die Funktionsskala „körperliche Funktion“ war der geschätzte Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung im Iptacopan-Arm dabei mehr als doppelt bzw. sogar über dreimal so hoch wie unter der Kontrolle (61,5 % vs. 27,8 % bzw. 59,9 % vs. 19,0 %; jeweils $p < 0,001$). Auch hier blieben die unter Iptacopan beobachteten Verbesserungen über den gesamten Studienzeitraum bis zum Ende der Extensionsphase nach 48 Wochen stabil.

Insgesamt zeichnet sich die Iptacopan-Therapie gegenüber der Therapie mit Eculizumab bzw. Ravulizumab somit durch positive Effekte hinsichtlich verschiedenster Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus. Die Vorteile von Iptacopan in der Kategorie „Lebensqualität“ unterstützen damit die Ergebnisse zu den Morbiditätspunkten und bestätigen die für die Patienten spürbare Linderung der Erkrankung unter der Iptacopan-Therapie. Dies ist insbesondere deshalb von Bedeutung, da der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei chronischen Erkrankungen ein hoher Stellenwert beigemessen wird [129, 139] und die Lebensqualität von PNH-Patienten auch unter der Behandlung mit Anti-C5-Antikörpern im Vergleich zur Normalbevölkerung erheblich eingeschränkt ist [136-138]. Gemäß den Kriterien der AM-NutzenV ergibt sich gegenüber der Anti-C5-Antikörper-Therapie deshalb auch im Hinblick auf die Nutzenkategorie „Lebensqualität“ **ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Iptacopan.

Verträglichkeit

Die Sicherheitsanalyse der APPLY-PNH-Studie zeigt, dass die Iptacopan-Therapie sicher und gut verträglich ist. So wurde unter Iptacopan im Vergleich zur Anti-C5-Antikörper-Therapie kein vermehrtes Auftreten unerwünschter Ereignisse beobachtet. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigten sich weder für die Gesamtrate der UE

jeglichen Schweregrads noch für die Gesamtrate der schweren bzw. schwerwiegenden UE. Therapieabbrüche aufgrund von UE waren unter der Therapie mit Iptacopan im gesamten Studienverlauf nicht zu verzeichnen. Auch auf Ebene der einzelnen SOC und PT bzw. AESI wurden keine relevanten Unterschiede beobachtet (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.12.4). Bei längerer Nachbeobachtung im Rahmen der Extensionsphase der Studie traten ebenfalls keine neuen oder unerwarteten Sicherheitsrisiken auf [100]. Insgesamt ergeben sich aus den verfügbaren Ergebnissen somit **keine Anhaltspunkte für einen höheren oder geringeren Schaden durch Iptacopan** gegenüber Eculizumab bzw. Ravulizumab.

Gesamtbewertung

Der Zusatznutzen von Iptacopan gegenüber der Anti-C5-Antikörper-Therapie (Eculizumab bzw. Ravulizumab) ergibt sich aus der langanhaltenden Verbesserung der Anämie bei langfristiger Vermeidung von EK-Transfusionen, der Senkung der Durchbruchhämolyse-Rate, der Linderung zentraler Symptome der Erkrankung sowie der nachhaltigen, nahezu alle Bereiche umfassenden Verbesserung der Lebensqualität und des Gesundheitszustandes. Den bedeutsamen Vorteilen von Iptacopan stehen dabei keinerlei relevante Nachteile wie z.B. bei den Nebenwirkungen gegenüber. In der Gesamtschau verbleiben also ausschließlich positive Effekte, wobei eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV erzielt wird, insbesondere eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung sowie eine Vermeidung schwerwiegender Folgekomplikationen und Symptome. Gegenüber der intravenösen Applikationsform von Eculizumab und Ravulizumab weist außerdem die orale Verabreichung von Iptacopan für die Patienten einen spürbaren Vorteil auf. Zum einen werden infusionsassoziierte Komplikationen verhindert [140], zum anderen entfallen Belastungen durch die Infusion sowie die damit verbundenen regelmäßigen Arztbesuche [141], was insbesondere vor dem Hintergrund der chronischen Erkrankungssituation, die eine potenziell lebenslange Behandlung erfordert, für die Patienten von hohem Stellenwert ist. Nach den Vorgaben der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Effektstärken, der einheitlichen Effektrichtung, des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung ergibt sich damit für alle Patienten der betrachteten Population ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Iptacopan gegenüber der Therapie mit Eculizumab bzw. Ravulizumab.

Tabelle 4-76: Ausmaß des Zusatznutzens: Iptacopan vs. Anti-C5-Antikörper

Endpunktkategorie Endpunkt	Iptacopan vs. Anti-C5- Antikörper Ereignisanteil bzw. Responderanteil^a bzw. adjustierte jährliche Rate Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^b	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtmortalität	0 % vs. 0 % RR: – ^c	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Transfusionsvermeidung^d		
Transfusionsvermeidung zwischen Tag 14 und Tag 168	95,0 % vs. 39,7 % RR: 2,39 [1,66; 4,01] p < 0,0001	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Transfusionsvermeidung zwischen Tag 14 und Tag 336 (ergänzend dargestellt) ^e	90,3 % vs. 40,7 % RR: 2,23 [1,57; 3,51] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
Hb-Erhöhung bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung^f		
Hb-Erhöhung um ≥ 2 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung	82,3 % vs. 2,0 % RR: 40,18 [20,71; 74,82] p < 0,0001	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Hb-Erhöhung auf ≥ 12 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung	68,8 % vs. 1,8 % RR: 38,22 [16,87; 78,63] p < 0,0001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	
Fatigue (FACIT-Fatigue – Verbesserung um ≥ 8 Punkte^g)	53,8 % vs. 16,5 % RR: 3,23 [2,10; 7,36] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis ^h	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich

Endpunktkategorie Endpunkt	Iptacopan vs. Anti-C5-Antikörper Ereignisanteil bzw. Responderanteil ^a bzw. adjustierte jährliche Rate Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ausmaß des Zusatznutzens
Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Verbesserung um ≥ 10 Punkte^g)		
Fatigue	69,4 % vs. 39,5 % RR: 1,74 [1,38; 2,59] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis ^h	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Übelkeit / Erbrechen	10,6 % vs. 6,8 % RR: 1,55 [0,84; 4,75] p = 0,244	Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	25,6 % vs. 16,7 % RR: 1,50 [1,08; 2,75] p = 0,055	Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	73,9 % vs. 42,3 % RR: 1,74 [1,40; 2,39] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis ^h	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Schlaflosigkeit	45,4 % vs. 49,7 % RR: 0,92 [0,73; 1,19] p = 0,564	Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	26,5 % vs. 23,7 % RR: 1,11 [0,86; 1,55] p = 0,467	Zusatznutzen nicht belegt
Obstipation	11,8 % vs. 7,9 % RR: 1,42 [0,87; 4,94] p = 0,246	Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	14,2 % vs. 14,3 % RR: 0,99 [0,64; 1,85] p = 0,994	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Verbesserung um ≥ 15 Punkte^g)	47,4 % vs. 11,0 % RR: 4,25 [2,44; 12,88] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis ^h	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Durchbruchhämolyse	Jährliche Rate: 0,07 vs. 0,67 Ratenverhältnis: 0,10 [0,02; 0,61] p = 0,01183 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich

Endpunktkategorie Endpunkt	Iptacopan vs. Anti-C5- Antikörper Ereignisanteil bzw. Responderanteil^a bzw. adjustierte jährliche Rate Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^b	Ausmaß des Zusatznutzens
MAVE	Jährliche Rate: 0,03 vs. 0,00 Ratenverhältnis: ⁻ⁱ p = 0,31731	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 (Verbesserung um ≥ 10 Punkte^g)		
Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität (Globalskala)	61,5 % vs. 27,8 % RR: 2,20 [1,56; 3,77] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis ^h	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Körperliche Funktion	59,9 % vs. 19,0 % RR: 3,16 [2,13; 5,32] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis ^h	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Rollenfunktion	50,2 % vs. 28,1 % RR: 1,77 [1,38; 2,65] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis ^h	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Emotionale Funktion	37,6 % vs. 25,5 % RR: 1,46 [1,03; 2,32] p = 0,055	Zusatznutzen nicht belegt
Kognitive Funktion	38,2 % vs. 24,7 % RR: 1,53 [1,16; 2,55] p = 0,023 Wahrscheinlichkeit: Hinweis ^h	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Soziale Funktion	45,0 % vs. 26,4 % RR: 1,69 [1,21; 2,71] p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Hinweis ^h	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Verträglichkeit		
Schwere UE	4,8 % vs. 8,6 % RR: 0,56 [0,12; 2,65] p = 0,468	Höherer/geringerer Schaden nicht belegt

Endpunktkategorie Endpunkt	Iptacopan vs. Anti-C5-Antikörper Ereignisanteil bzw. Responderanteil ^a bzw. adjustierte jährliche Rate Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^b	Ausmaß des Zusatznutzens
SUE	9,7 % vs. 14,3 % RR: 0,68 [0,22; 2,06] p = 0,492	Höherer/geringerer Schaden nicht belegt
Abbrüche wegen UE	0 % vs. 0 % RR: – ^c	Höherer/geringerer Schaden nicht belegt

^a Aus dem jeweils verwendeten Modell für die Endpunkte „Transfusionsvermeidung“ und „Hb-Erhöhung bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung“ sowie für patientenberichtete Zielgrößen geschätzte marginale Responderanteile (für Details siehe Abschnitte 4.2.5.2.3 und 4.3.1.3.1)

^b Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen

^c nicht berechnet

^d Definiert als der Anteil der Patienten, die im jeweiligen Zeitraum keine EK-Transfusion erhielten bzw. keines der im Studienprotokoll spezifizierten Transfusionskriterien erfüllten. Nach diesen sollte eine Transfusion verabreicht werden, wenn ein Hb-Wert von ≤ 9 g/dl vorlag und gleichzeitig klinische Anzeichen oder Symptome bestanden, die so schwerwiegend waren, dass sie eine Transfusion rechtfertigten (z.B. schwere oder sich verschlechternde Fatigue, schwere oder sich verschlechternde Dyspnoe, Palpitationen, Angina pectoris oder eine Veränderung des mentalen Zustands wie z.B. Ohnmacht, Benommenheit, Verwirrtheit, Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke). Patienten mit einem Hb-Wert von ≤ 7 g/dl sollten unabhängig vom Vorliegen klinischer Anzeichen oder Symptome eine Transfusion erhalten.

^e Analyse unter zusätzlicher Berücksichtigung der Ergebnisse der Extensionsphase, in der teilnehmende Patienten beider Studienarme Iptacopan erhielten. Für die Analyse wurde für den Anti-C5-Antikörper-Arm angenommen, dass alle Patienten, die zwischen Tag 14 und Tag 168 transfusionsfrei waren, bis Tag 336 transfusionsfrei blieben. Für den Iptacopan-Arm wurde der beobachtete Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung zwischen Tag 14 und Tag 336 herangezogen.

^f Erhöhung des Hb-Werts um bzw. auf den angegebenen Wert bei mindestens 3 von 4 Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168 sowie Transfusionsvermeidung zwischen Tag 14 und Tag 168

^g Dargestellt sind jeweils die Mittelwerte der Schätzer für die Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168. Die verwendeten Responsekriterien entsprechen jeweils den vom G-BA akzeptierten Schwellenwerten.

^h Einstufung der Wahrscheinlichkeit trotz des erhöhten Verzerrungspotenzials als „Hinweis“, da sowohl Richtung als auch Größe der beobachteten Effekte mit denen objektiv erfasster Zielgrößen wie der Transfusionsvermeidung, der Hb-Erhöhung sowie der Durchbruchhämolyse-Rate korrelieren, die wiederum in direktem Zusammenhang mit Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität stehen (siehe Abschnitt 4.4.1)

ⁱ nicht schätzbar

Abkürzungen: EK, Erythrozytenkonzentrat; EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D, European Quality of Life-5 Dimensions; FACIT, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; Hb, Hämoglobin; KI, Konfidenzintervall; MAVE, Major Adverse Vascular Event; RR, Risk Ratio; SUE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE, unerwünschtes Ereignis; VAS, visuelle Analogskala

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-77: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen und bereits mit einem Komplementinhibitor behandelt wurden	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Abkürzungen: PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.1).

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.1).

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.1).

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁸, Molenberghs 2010¹⁹). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²⁰) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²¹) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

¹⁸ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁹ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

²⁰ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²¹ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.1).

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Fabhalta® (Iptacopan). Stand: Mai 2024.
2. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 17.05.2024 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "Fabhalta - Iptacopan" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. 2024.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Anlage II.1 zum 5. Kapitel - Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2021 Aug 8. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4827/2021-08-03_An12_1_Erstellung-Einreichung-Dossier.pdf.
4. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130bSGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). 2023. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>. Abgerufen am: 21.10.2023.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden - Version 7.0. 2023. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

6. Novartis Pharma GmbH. CLNP023C12302: A randomized, multicenter, active-comparator controlled, open-label trial to evaluate efficacy and safety of oral, twice daily LNP023 in adult patients with PNH and residual anemia, despite treatment with an intravenous anti-C5 antibody. Amended Clinical Trial Protocol. Version 02. 2021.
7. Novartis Pharma GmbH. CLNP023C12302: A randomized, multicenter, active-comparator controlled, open-label trial to evaluate efficacy and safety of oral, twice daily LNP023 in adult patients with PNH and residual anemia, despite treatment with an intravenous anti-C5 antibody. Clinical Study Report (Primary endpoint analysis). Version 1.0. 2023.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 1591. Luspatercept (nicht transfusionsabhängige Beta-Thalassämie) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2023 Jun 29. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6514/2023-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Luspatercept_D-933.pdf.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Luspatercept (neues Anwendungsgebiet: β -Thalassämie, nicht-transfusionsabhängige Anämie). 2023 Sep 21. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6175/2023-09-21_AM-RL-XII_Luspatercept_D-933_BAnz.pdf.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Burosumab (Überschreitung 50 Mio € Grenze: X-chromosomale Hypophosphatämie, ≥ 1 bis ≤ 17 Jahre). 2022 Jul 21. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5535/2022-07-21_AM-RL-XII_Burosumab_D-783_BAnz.pdf.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1341. Burosumab (X-chromosomale Hypophosphatämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2022 Apr 28. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5460/2022-02-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Burosumab-D-783.pdf.
12. DGHO Onkopedia Leitlinien. Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) Stand: Juni 2023. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtliche-haemoglobinurie-pnh/@@guideline/html/index.html>.
13. Gilliss BM, Looney MR, Gropper MA. Reducing noninfectious risks of blood transfusion. *Anesthesiology*. 2011;115(3):635-49.
14. Müller MM, Geisen C, Zacharowski K, Tonn T, Seifried E. Transfusion of Packed Red Cells: Indications, Triggers and Adverse Events. *Dtsch Arztebl Int*. 2015;112(29-30):507-17; quiz 18.
15. Paul-Ehrlich-Institut. Hämovigilanz-Bericht des Paul-Ehrlich-Instituts: Auswertung der Meldungen von schwerwiegenden Reaktionen und Zwischenfällen nach § 63 i AMG.

2021. Verfügbar unter:
https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/pflichtberichte/haemovigilanzberichte/haemovigilanz-bericht-2021.pdf?__blob=publicationFile&v=4.

16. Bektas M, Copley-Merriman C, Khan S, Sarda SP, Shammo JM. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: patient journey and burden of disease. *J Manag Care Spec Pharm.* 2020;26(12-b Suppl):S8-S14.

17. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten 2020. Verfügbar unter:
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.

18. Ring J, Beyer K, Biedermann T, Bircher A, Fischer M, Heller A, et al. Leitlinie zu Akuttherapie und Management der Anaphylaxie – Update 2021: S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), des Ärzteverbands Deutscher Allergologen (AeDA), der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA), der Deutschen Akademie für Allergologie und Umweltmedizin (DAAU), des Berufsverbands der Kinder- und Jugendärzte (BVKJ), der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI), der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG), der Österreichischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (ÖGAI), der Schweizerischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie (SGAI), der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), der Deutschen Gesellschaft für Pharmakologie (DGP), der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), der Patientenorganisation Deutscher Allergie- und Asthmabund (DAAB) und der Arbeitsgemeinschaft Anaphylaxie - Training und Edukation (AGATE). *Allergo J.* 2021;30(1):20-49.

19. Pickard AS, Huynh L, Ivanova JI, Totev T, Graham S, Muhlbacher AC, et al. Value of transfusion independence in severe aplastic anemia from patients' perspectives - a discrete choice experiment. *J Patient Rep Outcomes.* 2018;2(1):13.

20. Szende A, Schaefer C, Goss TF, Heptinstall K, Knight R, Lubbert M, et al. Valuation of transfusion-free living in MDS: results of health utility interviews with patients. *Health Qual Life Outcomes.* 2009;7:81.

21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo. Wirkstoff: Pegcetacoplan. 2022 Jul 1. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5620/2022-04-01_Nutzenbewertung-G-BA_Pegcetacoplan_D-770.pdf.

22. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ravulizumab. 2020 Feb 6. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6320/2020-02-06_AM-RL-XII_Ravulizumab_D-463_TrG.pdf.

23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 833. Ravulizumab (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie) - Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V. 2019 Oct 30. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3182/2019-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ravulizumab_D-463.pdf.
24. Ludwig H, Strasser K. Symptomatology of anemia. *Semin Oncol.* 2001;28(2 Suppl 8):7-14.
25. Risitano AM, Marotta S, Ricci P, Marano L, Frieri C, Cacace F, et al. Anti-complement Treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Time for Proximal Complement Inhibition? A Position Paper From the SAAWP of the EBMT. *Front Immunol.* 2019;10:1157.
26. Gogtay NJ, Ranganathan P, Aggarwal R. Understanding estimands. *Perspect Clin Res.* 2021;12(2):106-12.
27. Escalante CP, Chisolm S, Song J, Richardson M, Salkeld E, Aoki E, et al. Fatigue, symptom burden, and health-related quality of life in patients with myelodysplastic syndrome, aplastic anemia, and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cancer Med.* 2019;8(2):543-53.
28. Krishnan S, Sarda S, Kunzweiler C, Wu M, Sundaresan S, Huynh L, et al. Literature Review of Fatigue Scales and Association with Clinically Meaningful Improvements in Outcomes Among Patients With and Without Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Adv Ther.* 2022;39(5):1959-75.
29. Fattizzo B, Cavallaro F, Oliva EN, Barcellini W. Managing Fatigue in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Patient-Focused Perspective. *J Blood Med.* 2022;13:327-35.
30. FACIT.org. FACIT Fatigue Scale (Version 4). 2007. Verfügbar unter: <https://www.facit.org/measures/FACIT-Fatigue>.
31. Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcomes.* 2003;1:79.
32. Acaster S, Dickerhoof R, DeBusk K, Bernard K, Strauss W, Allen LF. Qualitative and quantitative validation of the FACIT-fatigue scale in iron deficiency anemia. *Health Qual Life Outcomes.* 2015;13:60.
33. Yellen SB, Cella DF, Webster K, Blendowski C, Kaplan E. Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. *J Pain Symptom Manage.* 1997;13(2):63-74.
34. Cella D, Yount S, Sorensen M, Chartash E, Sengupta N, Grober J. Validation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale relative to other instrumentation in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005;32(5):811-9.

35. Tinsley A, Macklin EA, Korzenik JR, Sands BE. Validation of the functional assessment of chronic illness therapy-fatigue (FACIT-F) in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(11-12):1328-36.
36. Weitz I, Meyers G, Lamy T, Cahn JY, Uranga MT, Garcia Vela JA, et al. Cross-sectional validation study of patient-reported outcomes in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Intern Med J.* 2013;43(3):298-307.
37. Cella D, Johansson P, Ueda Y, Tomazos I, Gustovic P, Wang A, et al. Clinically important change for the FACIT-Fatigue scale in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a derivation from international PNH registry patient data. *J Patient Rep Outcomes.* 2023;7(1):63.
38. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-002. LNP-023 zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit hämolytischer paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH). 2020.
39. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pegcetacoplan (Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie, vorbehandelte Patienten). 2022 Sep 15. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8820/2022-09-15_AM-RL-XII_Pegcetacoplan_D-770_TrG.pdf.
40. Novartis Pharma GmbH. Patient Reported Outcomes. Studies CLNP023C12302 and CLNP023C12301. Statistical Analysis Plan (SAP). Amendment 2. 2022.
41. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1615. Anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Valoctocogen Roxaparvovec: Prüfung des Studienprotokolls (Version 1.0) und des statistischen Analyseplans (Version 1.0) - 2. Addendum zum Projekt A22-20. 2023 Aug 14. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a23-64_valoctocogen-roxaparvovec_addendum-zum-projekt-a22-20_v1-0.pdf.
42. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 1314. Zanubrutinib (Morbus Waldenström) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2022 Mar 10. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a21-169_zanubrutinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
43. Novartis Pharma GmbH. CLNP023C12302: A randomized, multicenter, active-comparator controlled, open-label trial to evaluate efficacy and safety of oral, twice daily LNP023 in adult patients with PNH and residual anemia, despite treatment with an intravenous anti-C5 antibody. Exploratory Patient-reported Outcomes report. Version 1.0. 2023.
44. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life

instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst. 1993;85(5):365-76.

45. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 527. Osimertinib (nicht kleinzelliges Lungenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). 2017 Jul 28. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a17-20_osimertinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

46. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 1061. Atezolizumab (hepatozelluläres Karzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2021 Feb 25. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a20-97_atezolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

47. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 888. Pembrolizumab (Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region, Monotherapie)-Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2020 Feb 27. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3432/2019-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab_D-501.pdf.

48. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Durvalumab (neues Anwendungsgebiet: Biliäre Tumore, Erstlinie, Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin). 2023 Oct 5. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6200/2023-10-05_AM-RL-XII_Durvalumab_D-920.pdf.

49. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, et al. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3 rd Edition). European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels 2001. Verfügbar unter: <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf>.

50. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 1590. Durvalumab (biliäres Karzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2023 Jun 28. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6547/2023-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Durvalumab_D-920.pdf.

51. Teckle P, Peacock S, McTaggart-Cowan H, van der Hoek K, Chia S, Melosky B, et al. The ability of cancer-specific and generic preference-based instruments to discriminate across clinical and self-reported measures of cancer severities. Health Qual Life Outcomes. 2011;9:106.

52. Braun DP, Gupta D, Staren ED. Quality of life assessment as a predictor of survival in non-small cell lung cancer. BMC Cancer. 2011;11:353.

53. Schrezenmeier H, Muus P, Socie G, Szer J, Urbano-Ispizua A, Maciejewski JP, et al. Baseline characteristics and disease burdens in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. Haematologica. 2014;99(5):922-9.

54. Schrezenmeier H, Roth A, Araten DJ, Kanakura Y, Larratt L, Shammo JM, et al. Baseline clinical characteristics and disease burden in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): updated analysis from the International PNH Registry. *Ann Hematol.* 2020;99(7):1505-14.
55. Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socie G, Muus P, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2006;355(12):1233-43.
56. Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, Risitano AM, Schrezenmeier H, Schubert J, et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2008;111(4):1840-7.
57. Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST, Langemeijer S, Wells R, Gonzalez-Fernandez FA, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. *Blood.* 2019;133(6):540-9.
58. Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee Lee L, Pessoa V, Gualandro S, Fureder W, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood.* 2019;133(6):530-9.
59. Niedeggen C, Singer S, Groth M, Petermann-Meyer A, Roth A, Schrezenmeier H, et al. Design and development of a disease-specific quality of life tool for patients with aplastic anaemia and/or paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (QLQ-AA/PNH)-a report on phase III. *Ann Hematol.* 2019;98(7):1547-59.
60. Hillmen P, Szer J, Weitz I, Roth A, Hochsmann B, Panse J, et al. Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2021;384(11):1028-37.
61. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 314. Ruxolitinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2015 Jul 13. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-833/2015-07-13_A15-13_Ruxolitinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
62. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 1610. Luspatercept (myelodysplastische Syndrome) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2023 Aug 11. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6657/2023-05-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Luspatercept_D-946.pdf.
63. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Ruxolitinib (neues Anwendungsgebiet). 2015 Oct 15. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3397/2015-10-15_AM-RL-XII_Ruxolitinib-nAWG_2015-04-15-D-161_TrG.pdf.
64. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Luspatercept

(Myelodysplastische Syndrome (MDS)). 2021 Jan 21. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4666/2021-01-21_AM-RL-XII_Luspatercept_MDS_D-561_BAnz.pdf.

65. Gemeinsamer Bundesausschuss. Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung: Wie soll, vor dem Hintergrund des seit Veröffentlichung des Methodenpapiers 6.0 des IQWiG am 5.11.2020 neu unterbreiteten Vorgehens des IQWiG zur Beurteilung klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen, in der Dossiererstellung mit der Bestimmung von klinischen Relevanzschwellen bei komplexen Skalen umgegangen werden? Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinien-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs>. Abgerufen am: 26.02.2024.

66. National Institute of Mental Health (NIMH). Patient Global Impressions scale - Change, Improvement, Severity (PGI-C, PGI-I, PGI-S). Verfügbar unter: <https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/patient-global-impressions-scale-change-improvement-severity>. Abgerufen am: 26.02.2024.

67. Gnanasakthy A, Barrett A, Norcross L, D'Alessio D, Romano CD. Use of Patient and Investigator Global Impression Scales: A Review of Food and Drug Administration-Approved Labeling, 2009 to 2019. Value Health. 2021;24(7):1016-23.

68. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Sutimlimab. 2023 Apr 3. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6312/2023-01-01_Nutzenbewertung-G-BA_Sutimlimab_D-897.pdf.

69. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 1065. Dapagliflozin (Herzinsuffizienz) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2021 Sep 16. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4195/2020-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dapagliflozin_D-613.pdf.

70. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Dapagliflozin (neues Anwendungsgebiet: chronische Herzinsuffizienz). 2021 May 20. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4846/2021-05-20_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-613_BAnz.pdf.

71. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1632. Dupilumab (Prurigo nodularis) – Addendum zum Projekt A23-24 (Dossierbewertung). 2023 Sep 14. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6816/2023-10-05_Addendum-IQWiG_Dupilumab_D-915.pdf.

72. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis).

2023 Oct 5. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6205/2023-10-05_AM-RL-XII_Dupilumab_D-915.pdf.

73. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med.* 2001;33(5):337-43.

74. Springer Gabler Verlag (Herausgeber). Gabler Wirtschaftslexikon, Stichwort: EQ-5D (EuroQol). Verfügbar unter: <http://wirtschaftslexikon.gabler.de/Definition/eq-5d-euroqol.html>. Abgerufen am: 27.02.2024.

75. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - Dabrafenib. Stenografisches Wortprotokoll. 2014 Feb 10. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-80/2014-02-10_Wortprotokoll_end_korr_Dabrafenib.pdf.

76. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo. Wirkstoff: Setmelanotid. Neues Anwendungsgebiet: Bardet-Biedl-Syndrom. 2023 Aug 15. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6641/2023-05-15_Nutzenbewertung-G-BA_Setmelanotid_D-941.pdf.

77. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 766. Nivolumab (Nierenzellkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2019 May 13. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2938/2019-02-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab-D-439.pdf.

78. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 290. Nintedanib - Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V. 2015 Mar 30. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A15-01_Nintedanib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

79. Brodsky RA, Peffault de Latour R, Rottinghaus ST, Roth A, Risitano AM, Weitz IC, et al. Characterization of breakthrough hemolysis events observed in the phase 3 randomized studies of ravulizumab versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica.* 2021;106(1):230-7.

80. Lee JW, Jang JH, Kim JS, Yoon SS, Lee JH, Kim YK, et al. Clinical signs and symptoms associated with increased risk for thrombosis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from a Korean Registry. *Int J Hematol.* 2013;97(6):749-57.

81. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Eribulin (neues Anwendungsgebiet). 2015 Jan 22. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3085/2015-01-22_AM-RL-XII_Eribulin_2014-08-01-D-125_TrG.pdf.

82. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2013;121(25):4985-96; quiz 5105.
83. Griffin M, Munir T. Management of thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a clinician's guide. *Ther Adv Hematol*. 2017;8(3):119-26.
84. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Pegcetacoplan (Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie, vorbehandelte Patienten). 2022 Sep 15. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5617/2022-09-15_AM-RL-XII_Pegcetacoplan_D-770_BAnz.pdf.
85. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Ravulizumab. 2020 Feb 6. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4155/2020-02-06_AM-RL-XII_Ravulizumab_D-463_BAnz.pdf.
86. Novartis Pharma GmbH. CLNP023C12302: A randomized, multicenter, active-comparator controlled, open-label trial to evaluate efficacy and safety of oral, twice daily LNP023 in adult patients with PNH and residual anemia, despite treatment with an intravenous anti-C5 antibody. Statistical Analysis Plan (SAP). Amendment 3. 2022.
87. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1601. Cemiplimab (Zervixkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2023 Jul 25. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6615/2023-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Cemiplimab_D-931.pdf.
88. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Cemiplimab (neues Anwendungsgebiet: Zervixkarzinom, vorbehandelt). 2023 Oct 19. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6234/2023-10-19_AM-RL-XII_Cemiplimab_D-931.pdf.
89. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Fremanezumab 2019 Nov 7. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6093/2019-11-07_AM-RL-XII_Fremanezumab_D-460_TrG.pdf.
90. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Olaparib (neues Anwendungsgebiet: Prostatakarzinom, BRCA1/2-Mutationen, Progredienz nach hormoneller Behandlung) 2021 Jun 3. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7567/2021-06-03_AM-RL-XII_Olaparib_D-615_TrG.pdf.

91. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 601. Dupilumab (atopische Dermatitis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2018 Feb 27. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a17-63_dupilumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
92. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V- Dupilumab. 2018 May 17. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4986/2018-05-17_AM-RL-XII_Dupilumab_D-328_TrG.pdf.
93. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 847. Dupilumab (atopische Dermatitis bei Jugendlichen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2019 Nov 28. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a19-75_dupilumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
94. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report - Fabhalta. Procedure No. EMEA/H/C/005764/0000. 2024.
95. ClinicalTrials.gov. NCT02534909. CLFG316X2201 - Proof of Concept Study to Assess the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of LFG316 in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. 2023. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02534909>.
96. ClinicalTrials.gov. NCT03896152. CLNP023X2204 - Efficacy, Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study, Assessing Multiple LNP023 Doses in Adult Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. 2023. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03896152>.
97. ClinicalTrials.gov. NCT03439839. CLNP023X2201 - Study of Safety, Efficacy, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of LNP023 in in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). 2024. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03439839>.
98. ClinicalTrials.gov. NCT04820530. CLNP023C12301 - Study of Efficacy and Safety of Twice Daily Oral Iptacopan (LNP023) in Adult PNH Patients Who Are Naive to Complement Inhibitor Therapy (APPOINT-PNH). 2024. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04820530>.
99. ClinicalTrials.gov. NCT04747613. CLNP023C12001B - Long-term Safety and Tolerability of Iptacopan in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). 2023. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04747613>.
100. Novartis Pharma GmbH. CLNP023C12302: A randomized, multicenter, active-comparator controlled, open-label trial to evaluate efficacy and safety of oral, twice daily LNP023 in adult patients with PNH and residual anemia, despite treatment with an intravenous anti-C5 antibody. Clinical Study Report (Final analysis). Version 1.0. 2023.

101. Novartis Pharma GmbH. CLNP023C12302: A randomized, multicenter, active-comparator controlled, open-label trial to evaluate efficacy and safety of oral, twice daily LNP023 in adult patients with PNH and residual anemia, despite treatment with an intravenous anti-C5 antibody. Supplementary Report (Updated results for the 24-week primary and secondary efficacy analyses). Version 1.0. 2023.
102. ClinicalTrials.gov. NCT04558918. CLNP023C12302 - Study of Efficacy and Safety of Twice Daily Oral LNP023 in Adult PNH Patients With Residual Anemia Despite Anti-C5 Antibody Treatment (APPLY-PNH). 2023. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04558918>.
103. EU Clinical Trials Register. EudraCT 2019-004665-40. CLNP023C12302 - A randomized, multicenter, active-comparator controlled, open-label trial to evaluate efficacy and safety of oral, twice daily LNP023 in adult patients with PNH and residual anemia, despite treatment with an intravenous anti-C5 antibody (APPLY-PNH). 2020. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004665-40.
104. ICTRP Search Portal. NCT04558918. CLNP023C12302 - A Randomized, Multicenter, Active-comparator Controlled, Open-label Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Oral, Twice Daily LNP023 in Adult Patients With PNH and Residual Anemia, Despite Treatment With an Intravenous Anti-C5 Antibody (APPLY-PNH). 2023. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04558918>.
105. ICTRP Search Portal. JPRN-jRCT2051200132. CLNP023C12302 - Study of Efficacy and Safety of Twice Daily Oral LNP023 in Adult PNH Patients With Residual Anemia Despite Anti-C5 Antibody Treatment (APPLY-PNH). 2023. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2051200132>.
106. Peffault de Latour R, Röth A, Kulasekararaj AG, Han B, Scheinberg P, Maciejewski JP, et al. Oral Iptacopan Monotherapy in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2024;390(11):994-1008.
107. Novartis Pharma GmbH. LNP023 (iptacopan). CTD 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. 2023.
108. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2014;124(18):2804-11.
109. Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitsforschung (WIG) und Institut für angewandte Gesundheitsforschung (InGef). Results - Epidemiology and therapy of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Germany. Stand: 27.02.2024.
110. Alexion Europe SAS. Fachinformation Soliris® (Eculizumab). Stand: Juli 2023.
111. Alexion Europe SAS. Fachinformation Ultomiris® (Ravulizumab). Stand: Juli 2023.
112. Cancado RD, Araujo ADS, Sandes AF, Arrais C, Lobo CLC, Figueiredo MS, et al. Consensus statement for diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2021;43(3):341-8.

113. Sahin F, Akay OM, Ayer M, Dal MS, Ertop S, Ilhan O, et al. Pessg PNH diagnosis, follow-up and treatment guidelines. *Am J Blood Res.* 2016;6(2):19-27.
114. Kelly R, Arnold L, Richards S, Hill A, vanBijnen S, Muus P, et al. Modification of the Eculizumab Dose to Successfully Manage Intravascular Breakthrough Hemolysis in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Blood.* 2008;112(11):3441-.
115. Cheng WY, Sarda SP, Mody-Patel N, Krishnan S, Yenikomshian M, Kunzweiler C, et al. Real-World Eculizumab Dosing Patterns Among Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in a US Population. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2022;14:357-69.
116. Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, Brooksbank GL, Richards SJ, Cullen M, et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood.* 2011;117(25):6786-92.
117. Versmold K, Alashkar F, Raiser C, Ofori-Asenso R, Xu T, Liu Y, et al. Long-term outcomes of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab in a real-world setting. *Eur J Haematol.* 2023;111(1):84-95.
118. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 1195. Bosutinib (chronische myeloische Leukämie) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2021 Aug 30. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4806/2021-06-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Bosutinib_D-692.pdf.
119. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 889. Pembrolizumab (Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region, Kombination mit Chemotherapie) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2020 Feb 27. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3440/2019-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab_D-508.pdf.
120. Novartis Pharma GmbH. CLNP023C12302: A randomized, multicenter, active-comparator controlled, open-label trial to evaluate efficacy and safety of oral, twice daily LNP023 in adult patients with PNH and residual anemia, despite treatment with an intravenous anti-C5 antibody. Zusatzanalysen. 2024.
121. Cella D, Lai JS, Chang CH, Peterman A, Slavin M. Fatigue in cancer patients compared with fatigue in the general United States population. *Cancer.* 2002;94(2):528-38.
122. Montan I, Lowe B, Cella D, Mehnert A, Hinz A. General Population Norms for the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue Scale. *Value Health.* 2018;21(11):1313-21.
123. Oswald LB, Venditti A, Cella D, Cottone F, Candoni A, Melillo L, et al. Fatigue in newly diagnosed acute myeloid leukaemia: general population comparison and predictive factors. *BMJ Support Palliat Care.* 2023;13(e2):e344-e51.
124. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 116. Eribulin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2012 Jan 30. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-52/2011-05-01-D-005_Eribulin_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf.

125. Bodo I, Amine I, Boban A, Bumbea H, Kulagin A, Lukina E, et al. Complement Inhibition in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): A Systematic Review and Expert Opinion from Central Europe on Special Patient Populations. *Adv Ther.* 2023;40(6):2752-72.
126. Kelly R, Richards S, Hillmen P, Hill A. The pathophysiology of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and treatment with eculizumab. *Ther Clin Risk Manag.* 2009;5:911-21.
127. Pu JJ, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from bench to bedside. *Clin Transl Sci.* 2011;4(3):219-24.
128. Brodsky RA. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood.* 2021;137(10):1304-9.
129. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Secukinumab. 2015 Nov 27. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3450/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D167_TrG.pdf.
130. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1637. Bimekizumab (Psoriasis-Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2023 Sep 27. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6808/2023-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Bimekizumab_D-948.pdf.
131. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V- Brodalumab. 2018 Mar 1. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4854/2018-03-01_AM-RL-XII_Brodalumab_D-309_TrG.pdf.
132. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 994. Nintedanib (andere chronische progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2020 Nov 12. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3912/2020-08-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Nintedanib_D-568.pdf.
133. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V- Ravulizumab (neues Anwendungsgebiet: Paroxysmale Hämoglobinurie, pädiatrische Patienten). 2022 Mar 18. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8360/2022-03-18_AM-RL-XII_Ravulizumab_D-720_TrG.pdf.
134. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 1264. Ravulizumab (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, pädiatrische Patientinnen und Patienten) - Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V. 2021 Dec 21. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5137/2021-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ravulizumab_D-720.pdf.

135. Risitano AM, Peffault de Latour R. How we('ll) treat paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: diving into the future. *Br J Haematol.* 2022;196(2):288-303.
136. Dingli D, Matos JE, Lehrhaupt K, Krishnan S, Yeh M, Fishman J, et al. The burden of illness in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving treatment with the C5-inhibitors eculizumab or ravulizumab: results from a US patient survey. *Ann Hematol.* 2022;101(2):251-63.
137. Obara N, Usuki K, Hayashi T, Fujii M, Ikezoe T. Burden of illness in Japanese patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving C5 inhibitors. *Int J Hematol.* 2024;119(3):255-64.
138. Panse J, Sicre de Fontbrune F, Burmester P, Piggin M, Matos JE, Costantino H, et al. The burden of illness of patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria receiving C5 inhibitors in France, Germany and the United Kingdom: Patient-reported insights on symptoms and quality of life. *Eur J Haematol.* 2022;109(4):351-63.
139. Klakow-Franck R. Die Bedeutung von Lebensqualität für die Arbeit des Gemeinsamen Bundesausschusses. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes.* 2014;108(2-3):151-6.
140. Dychter SS, Gold DA, Carson D, Haller M. Intravenous therapy: a review of complications and economic considerations of peripheral access. *J Infus Nurs.* 2012;35(2):84-91.
141. Kaiser K, Yount SE, Martens CE, Webster KA, Shaunfield S, Sparling A, et al. Assessing Preferences for Rare Disease Treatment: Qualitative Development of the Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Patient Preference Questionnaire (PNH-PPQ(©)). *Patient Prefer Adherence.* 2020;14:705-15.
142. Borowitz MJ, Craig FE, Digiuseppe JA, Illingworth AJ, Rosse W, Sutherland DR, et al. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. *Cytometry B Clin Cytom.* 2010;78(4):211-30.
143. Agresti A, Caffo B. Simple and Effective Confidence Intervals for Proportions and Differences of Proportions Result from Adding Two Successes and Two Failures. *The American Statistician.* 2000;54(4):280-8.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²²] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²² Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.1).

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.1).

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.1).

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.1).

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.1).

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.1).

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.1).

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.1).

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.1).

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.1).

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.1).

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.1).

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.1).

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.1).

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.1).

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend (siehe Abschnitt 4.2.1).

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 0 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-78 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-78 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-78 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie APPLY-PNH

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Untersuchung von Wirksamkeit und Sicherheit von Iptacopan gegenüber der Behandlung mit einem Anti-C5-Antikörper (Eculizumab bzw. Ravulizumab) bei Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) und residueller Anämie trotz stabiler Behandlung mit einem Anti-C5-Antikörper über mindestens 6 Monate.</p> <p>Primäre Studienziele waren</p> <ul style="list-style-type: none"> - der Nachweis der Überlegenheit von Iptacopan gegenüber der Behandlung mit einem Anti-C5-Antikörper hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einer Erhöhung des Hämoglobin (Hb)-Werts im Vergleich zu Baseline um ≥ 2 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung. - der Nachweis der Überlegenheit von Iptacopan gegenüber der Behandlung mit einem Anti-C5-Antikörper hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einer Hb-Erhöhung auf ≥ 12 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie zur Bewertung von Wirksamkeit und Sicherheit von Iptacopan im Vergleich zur Behandlung mit einem Anti-C5-Antikörper (Eculizumab bzw. Ravulizumab) bei Patienten mit PNH und residueller Anämie (d.h. Hb < 10 g/dl) trotz stabiler Behandlung mit einem Anti-C5-Antikörper über mindestens 6 Monate vor Randomisierung.</p> <p>Behandlungszuteilung</p> <p>Randomisierung im Verhältnis 8:5 auf zwei Studienarme, stratifiziert nach dem vorherigen Anti-C5-Antikörper (Eculizumab vs. Ravulizumab) sowie der Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung (Transfusion erhalten vs. keine Transfusion erhalten):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Interventionsarm: Iptacopan (200 mg oral 2x täglich) - Vergleichsarm: Anti-C5-Antikörper (Eculizumab oder Ravulizumab; Fortsetzung der Behandlung mit dem bereits vor Randomisierung erhaltenen Anti-C5-Antikörper gemäß der vor Randomisierung erhaltenen Dosierung) <p>Insgesamt sollten 91 Patienten auf die beiden Studienarme randomisiert werden. Tatsächlich wurden 97 Patienten den beiden Studienarmen zugeteilt (62 Patienten dem Interventionsarm und 35 Patienten dem Vergleichsarm).</p> <p>Zeitlicher Ablauf</p> <p><u>Screening</u></p> <p>Bis zu 8 Wochen</p> <p>Um eine Verlängerung der Screening-Phase zu vermeiden, sollte</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>mit den notwendigen Impfungen so früh wie möglich begonnen werden.</p> <p><u>Randomisierte Studienphase</u> 24 Wochen Behandlung mit Iptacopan bzw. einem Anti-C5-Antikörper (Eculizumab oder Ravulizumab) entsprechend der Randomisierung.</p> <p><u>Extensionsphase</u> 24 Wochen Nach Abschluss der randomisierten Studienphase konnten alle Patienten beider Studienarme im Rahmen der Extensionsphase Iptacopan erhalten.</p> <p>Datenschnitte Der 1. Datenschnitt erfolgte, nachdem alle Patienten die Tag 168-Visite am Ende der randomisierten Studienphase nach 24 Wochen absolviert bzw. die Teilnahme an der Studie vorzeitig beendet hatten. Der finale 2. Datenschnitt ist geplant, wenn alle Patienten die Tag 336-Visite am Ende der Extensionsphase nach 48 Wochen absolviert bzw. die Teilnahme an der Studie vorzeitig beendet haben.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Insgesamt gab es zwei Amendments des Studienprotokolls. Dabei ergaben sich die folgenden wesentlichen Änderungen:</p> <p>Amendment 1 vom 9. März 2021</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ergänzung einer Substudie zur Untersuchung der klinischen Relevanz von Effekten auf patientenberichtete Zielgrößen, insbesondere den FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy)-Fatigue, mittels semistrukturierter Patienten-Interviews. - Hervorhebung der Option, die Iptacopan-Behandlung unter Voraussetzung einer gleichzeitigen Antibiotika-Prophylaxe auch schon innerhalb von 2 Wochen nach Durchführung der vorgeschriebenen Impfungen zu beginnen. - Ergänzung von Ausschlusskriterium 16 um die begleitende Behandlung mit den direkten oralen Antikoagulanzen (DOAKs) Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban (außer bei stabilem Behandlungsschema über mindestens 4 Wochen vor dem Screening) sowie mit HIF (Hypoxie-induzierter Faktor)-Prolylhydroxylase-Inhibitoren (HIF-PHIs) wie Roxadustat (außer bei stabilem Behandlungsschema über mindestens 8 Wochen vor dem Screening). - Klarstellung verschiedener Ein- und Ausschlusskriterien sowie der erlaubten sowie verbotenen Begleitmedikation. <p>Amendment 2 vom 23. November 2021</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ergänzung eines zusätzlichen Estimands unter Berücksichtigung des Einsatzes eines Notfallmedikaments als Therapieversagen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Implementierung ausführlicher hämatologischer Evaluationen auch zu den Visiten, für die bislang nur verkürzte hämatologische Evaluationen geplant waren (betrifft die Visiten an den Tagen 7, 14, 42, 126 und 154 in der randomisierten Studienphase sowie die Visiten an den Tagen 175 und 196 in der Extensionsphase). - Ergänzung von Ausschlusskriterium 2 um Patienten unter einer stabilen Ravulizumab-Dosis, bei denen das Dosierungsintervall weniger als 8 Wochen betrug.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <p>Für einen Studieneinschluss mussten alle folgenden Kriterien erfüllt sein:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Schriftliche Einwilligungserklärung vor Durchführung irgendeiner Untersuchung. 2. Männliche und weibliche Patienten in einem Alter von ≥ 18 Jahren mit Diagnose einer PNH, bestätigt durch den Nachweis einer PNH-Klongröße von $\geq 10\%$ bezogen auf Erythrozyten und Granulozyten/Monozyten mittels hochsensibler Durchflusszytometrie [142]. 3. Stabile Behandlung (in Bezug auf Dosierung und Dosierungsintervall) mit einem Anti-C5-Antikörper (Eculizumab oder Ravulizumab) für mindestens 6 Monate vor der Randomisierung. 4. Mittlerer Hb-Wert < 10 g/dl: <ul style="list-style-type: none"> - Dokumentiert durch mindestens 2 Messungen über einen Zeitraum von mindestens 4 Monaten vor der Screening-Visite (aus der Krankenakte) - und bestätigt durch das Zentrallabor während des Screenings und vor der Randomisierung: <ul style="list-style-type: none"> • durch 2 Messungen (mittlerer Hb-Wert < 10 g/dl) im Abstand von bis zu 8 Wochen bei Patienten ohne Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (EK) während des Screenings; • durch eine Messung (Hb-Wert < 10 g/dl) bei der Screening-Visite für Patienten mit Transfusion von Erythrozytenkonzentraten während des Screenings. 5. Schutzimpfung gegen <i>Neisseria meningitidis</i> vor dem Beginn der Behandlung. Patienten, die bislang noch nicht geimpft worden waren oder eine Auffrischungsimpfung benötigten, sollten mindestens 2 Wochen vor der ersten Behandlung geimpft werden. Wenn die Behandlung mit der Studienmedikation innerhalb von weniger als 2 Wochen nach der Impfung begonnen werden musste, wurde eine antibiotische Prophylaxe eingeleitet. 6. Wenn noch nicht erfolgt, Schutzimpfung gegen <i>Streptococcus pneumoniae</i> und <i>Haemophilus influenzae</i> gemäß den lokalen Vorgaben, und wenn verfügbar. Die Impfung sollte mindestens 2 Wochen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation erfolgen. Wenn die Behandlung mit Iptacopan innerhalb von weniger als 2 Wochen nach der Impfung begonnen werden musste,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>wurde eine antibiotische Prophylaxe eingeleitet.</p> <p>7. Fähigkeit, gut mit dem Prüfarzt zu kommunizieren und die Anforderungen der Studie zu verstehen und zu befolgen.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>Für einen Studieneinschluss durfte keines der folgenden Kriterien zutreffen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit einer experimentellen Therapie bzw. Behandlung mit einer anderen experimentellen Therapie zum Zeitpunkt der Einschreibung bzw. innerhalb von 5 Halbwertszeiten oder 30 Tagen vor der Einschreibung (je nachdem, was länger war); oder länger, wenn durch lokale Vorgaben gefordert. 2. Patienten unter einer stabilen Eculizumab-Dosis, bei denen das Dosierungsintervall 11 Tage oder weniger betrug, sowie Patienten unter einer stabilen Ravulizumab-Dosis, bei denen das Dosierungsintervall weniger als 8 Wochen betrug. 3. Überempfindlichkeit gegenüber einer der Prüfsubstanzen, einem der Trägerstoffe oder anderen Medikamenten einer ähnlichen chemischen Klasse in der Anamnese. 4. Bekannter oder vermuteter hereditärer Komplementdefekt zum Zeitpunkt des Screenings. 5. Hämatopoietische Stammzelltransplantation in der Vorgeschichte. 6. Nachgewiesenes Knochenmarkversagen (Retikulozyten $< 100 \times 10^9/l$; Thrombozyten $< 30 \times 10^9/l$; Neutrophile Granulozyten $< 500 \times 10^6/l$). 7. Aktive systemische bakterielle, virale (inkl. COVID-19) oder fungale Infektion innerhalb von 14 Tagen vor Verabreichung der Studienmedikation. 8. Vorliegen von Fieber ($\geq 38 \text{ °C}$) innerhalb von 7 Tagen vor Verabreichung der Studienmedikation. 9. Bekannte HIV-Infektion oder positiver HIV-Test zum Zeitpunkt des Screenings. 10. Wiederkehrende invasive Infektion mit bekapselten Erregern, z. B. Meningokokken oder Pneumokokken. 11. Schwere Komorbidität einschließlich, aber nicht beschränkt auf schwere Nierenerkrankung (z. B. eGFR $< 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$, Dialyse), fortgeschrittene Herzerkrankung (z. B. NYHA-Klasse IV), schwere Lungenerkrankung (z. B. schwere pulmonale Hypertonie [WHO-Klasse IV]) oder eine Lebererkrankung (z. B. aktive Hepatitis), die nach Einschätzung des Prüfarztes die Teilnahme des Patienten an der Studie ausschließt. 12. Lebererkrankung wie eine aktive HBV- oder HCV-Infektion (d.h. Nachweis von HBsAg oder HCV-RNA) oder Hinweis auf Leberschädigung durch abnormalen Leberfunktionstest (d.h. Alanin-Aminotransferase, Gamma-Glutamyltransferase oder Alkalische Phosphatase $> 3 \times \text{ULN}$ [upper limit of normal]). 13. Instabile Erkrankung zum Zeitpunkt des Screenings einschließlich, aber nicht beschränkt auf myokardiale

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ischämie, aktive gastrointestinale Blutung, koexistente chronische Anämie ohne Verbindung zur PNH oder instabile Thrombose, die nach Einschätzung des Prüfarztes nicht auf eine aktive Therapie anspricht.</p> <p>14. Maligne Erkrankung (behandelt oder unbehandelt) innerhalb der letzten 5 Jahre vor dem Screening (mit Ausnahme eines Basalzellkarzinoms der Haut oder eines Carcinoma in situ der Cervix uteri), unabhängig davon, ob es Hinweise auf ein Rezidiv oder das Vorliegen von Metastasen gibt.</p> <p>15. Irgendeine Erkrankung, die voraussichtlich die Teilnahme des Patienten an der Studie beeinträchtigt.</p> <p>16. Begleitende Behandlung mit irgendeinem der folgenden Wirkstoffe (sowie mit den in Abschnitt 6.2.2 des Studienprotokolls genannten Wirkstoffen) außer bei stabilem Behandlungsschema über den genannten Zeitraum vor dem Screening:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe (erythropoiesis-stimulating agents, ESAs) oder Immunsuppressiva für mindestens 8 Wochen; - Systemische Kortikosteroide zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen (< 1 mg/kg) für mindestens 4 Wochen; - Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Warfarin) mit einem stabilem INR (international normalized ratio)-Wert für mindestens 4 Wochen; - Niedermolekulares Heparin sowie die direkten oralen Antikoagulanzen (DOAKs) Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban für mindestens 4 Wochen; - Eisenpräparate, Vitamin B12 oder Folsäure für mindestens 4 Wochen; - HIF-Prolylhydroxylase-Inhibitoren (HIF-PHIs) wie Roxadustat für mindestens 8 Wochen. <p>17. Schwangere oder stillende Frauen oder Frauen, die für den Zeitraum der Studie eine Schwangerschaft planen.</p> <p>18. Gebärfähige Frauen, es sei denn, sie verwenden während der Behandlung mit der Studienmedikation sowie bis mindestens 1 Woche nach Ende der Behandlung mit Iptacopan, 5 Monate nach Ende der Behandlung mit Eculizumab sowie 8 Monate nach Ende der Behandlung mit Ravulizumab eine zuverlässige Verhütungsmethode.</p> <p>19. Drogen- oder Alkoholmissbrauch, der die Teilnahme des Patienten an der Studie beeinträchtigen könnte.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Sponsor der Studie ist Novartis.</p> <p>Die Studie wurde in 39 Zentren in den folgenden 12 Ländern durchgeführt: Brasilien, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Niederlande, Spanien, Südkorea, Taiwan, Tschechien, UK, USA.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Randomisierte Studienphase</p> <p><u>Interventionsarm:</u></p> <p>Iptacopan (200 mg oral 2x täglich)</p> <p>Der Zeitpunkt der ersten Iptacopan-Dosis war dabei so gewählt, dass ein nahtloser Übergang zur vorherigen Anti-C5-Antikörper-</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlung gewährleistet war und so das Risiko einer Durchbruchhämolyse geringgehalten wurde, zugleich aber mögliche Carry-over-Effekte minimiert wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten, die zuvor Eculizumab bekommen hatten, sollten die erste Dosis Iptacopan 7 bis 8 Tage nach der letzten Eculizumab-Infusion erhalten. - Patienten, die zuvor Ravulizumab bekommen hatten, sollten die erste Dosis Iptacopan 41 bis 43 Tage nach der letzten Ravulizumab-Infusion erhalten. <p><u>Vergleichsarm:</u> Anti-C5-Antikörper (Eculizumab oder Ravulizumab) Fortsetzung der Behandlung mit dem bereits vor Randomisierung erhaltenen Anti-C5-Antikörper gemäß der vor Randomisierung erhaltenen Dosierung.</p> <p>Die erste Verabreichung von Eculizumab bzw. Ravulizumab nach Studienbeginn sollte dabei mit Tag 1 der randomisierten Studienphase zusammenfallen. Die letzte Verabreichung von Eculizumab bzw. Ravulizumab erfolgte bei der Tag 168-Visite am Ende der randomisierten Studienphase.</p> <p><u>Dosisanpassungen:</u> Dosisanpassungen waren gemäß den Vorgaben des Studienprotokolls in beiden Studienarmen nicht vorgesehen.</p> <p>Extensionsphase Für Patienten beider Studienarme bestand die Möglichkeit zur Behandlung mit Iptacopan (200 mg 2x täglich oral) im Rahmen der Extensionsphase der Studie. Patienten, die im Rahmen der randomisierten Studienphase Iptacopan erhalten hatten, setzten die Therapie in der Extensionsphase unverändert fort. Patienten, die im Rahmen der randomisierten Studienphase Eculizumab bzw. Ravulizumab erhalten hatten, begannen die Behandlung mit Iptacopan an Tag 169 der Studie, d.h. einen Tag nach der letzten Behandlung mit Eculizumab bzw. Ravulizumab.</p>
6a	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Zielkriterien für die randomisierte Studienphase</p> <p><u>Primäre Zielkriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anteil der Patienten mit Hb-Erhöhung um ≥ 2 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung <ul style="list-style-type: none"> - Als Responder wurden Patienten klassifiziert, die die beiden folgenden Kriterien erfüllten: <ul style="list-style-type: none"> • Erhöhung des Hb-Werts um ≥ 2 g/dl bei mindestens 3 von 4 Erhebungen zwischen Tag 126 und Tag 168; • Transfusionsvermeidung zwischen Tag 14 und Tag 168. - Eine EK-Transfusion wurde verabreicht, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt war: <ul style="list-style-type: none"> • Hb-Wert ≤ 9 g/dl sowie Vorliegen klinischer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Anzeichen oder Symptome eines Schweregrades, der eine Transfusion rechtfertigt (z. B. schwere oder sich verschlechternde Fatigue, schwere oder sich verschlechternde Dyspnoe, Palpitationen oder Angina pectoris oder eine Veränderung des mentalen Zustandes [z. B. Ohnmacht, Benommenheit, Verwirrtheit, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke]).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hb-Wert ≤ 7 g/dl, unabhängig vom Vorliegen klinischer Anzeichen oder Symptome. <ul style="list-style-type: none"> - Patienten, die zwischen Tag 14 und Tag 168 die Transfusionskriterien erfüllten, wurden als Non-Responder gezählt, unabhängig davon, ob sie tatsächlich eine Transfusion erhalten hatten oder nicht. - Bei Patienten ohne Transfusion während des Screenings war der Hb-Wert zu Baseline definiert als der Mittelwert der beiden Hb-Erhebungen während des Screenings. Bei Patienten, die nach der ersten Hb-Messung eine EK-Transfusion erhielten, wurde der erste Hb-Wert als Baseline-Wert herangezogen. <p>2. Anteil der Patienten mit Hb-Erhöhung auf ≥ 12 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung</p> <ul style="list-style-type: none"> - Als Responder wurden Patienten klassifiziert, die die beiden folgenden Kriterien erfüllten: <ul style="list-style-type: none"> • Erhöhung des Hb-Werts auf ≥ 12 g/dl bei mindestens 3 von 4 Erhebungen zwischen Tag 126 und Tag 168; • Transfusionsvermeidung zwischen Tag 14 und Tag 168. - Kriterien zur Verabreichung von EK-Transfusionen analog zum koprimary Endpunkt. - Patienten, die zwischen Tag 14 und Tag 168 die Transfusionskriterien erfüllten, wurden als Non-Responder gezählt, unabhängig davon, ob sie tatsächlich eine Transfusion erhalten hatten oder nicht. <p><u>Sekundäre Zielkriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung zwischen Tag 14 und Tag 168 <ul style="list-style-type: none"> - Anteil der Patienten, die zwischen Tag 14 und Tag 168 keine EK-Transfusionen erhielten bzw. keines der oben genannten Transfusionskriterien erfüllten. 2. Veränderung des Hb-Werts zwischen Baseline und Ende der randomisierten Studienphase (Mittelwert der Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168) 3. Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores zwischen Baseline und Ende der randomisierten Studienphase (Mittelwert der Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168) 4. Veränderung der Retikulozytenzahl zwischen Baseline und Ende der randomisierten Studienphase (Mittelwert der Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168) 5. Veränderung des LDH (Laktatdehydrogenase)-Werts zwischen Baseline und Ende der randomisierten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienphase (Mittelwert der Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168)</p> <p>6. Durchbruchhämolyse-Rate im Zeitraum von Tag 1 bis Tag 168</p> <ul style="list-style-type: none"> - Das Vorliegen einer Durchbruchhämolyse war definiert als <ul style="list-style-type: none"> • LDH-Wert > 1,5 x ULN sowie Erhöhung des LDH-Werts im Vergleich zu den letzten beiden Messungen UND • Vorliegen eines klinischen Kriteriums, d.h. <ul style="list-style-type: none"> ○ massive Hämoglobinurie, Schmerzkrise, Dysphagie oder andere klinische Anzeichen oder Symptome in Verbindung mit der PNH ODER ○ Absinken des Hb-Werts um mindestens 2 g/dl im Vergleich zur vorherigen Messung oder einer Messung innerhalb der letzten 15 Tage. <p>7. Rate schwerer unerwünschter vaskulärer Ereignisse (MAVE, Major Adverse Vascular Events) im Zeitraum von Tag 1 bis Tag 168</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ein MAVE war definiert als eines der folgenden Ereignisse: <ul style="list-style-type: none"> • Akuter peripherer Gefäßverschluss • Amputation (nicht traumatisch, nicht diabetisch) • Zerebraler Arterienverschluss / Schlaganfall • Zerebraler Venenverschluss • Dermale Thrombose • Gangrän (nicht traumatisch, nicht diabetisch) • Lebervenen- / Pfortaderthrombose (Budd-Chiari-Syndrom) • Mesenteriale / viszerale arterielle Thrombose oder Infarkt • Mesenteriale / viszerale Venenthrombose oder -infarkt • Myokardinfarkt • Lungenembolie • Nierenarterienthrombose • Nierenvenenthrombose • Thrombophlebitis / tiefe Venenthrombose • Transitorische ischämische Attacke • Instabile Angina pectoris • Andere. - Dokumentation im Rahmen der Erhebung von UE. <p>8. Sicherheit und Verträglichkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> - Erfassung von UE, SUE, Laborparametern und Vitalzeichen, die während der Behandlung mit der Studienmedikation auftraten. - Kodierung nach MedDRA (Version 25.0).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Bewertung des Schweregrads mit Hilfe der folgenden Einstufung: <ul style="list-style-type: none"> • leicht (<i>mild</i>): vorübergehende Beschwerden, keine Beeinträchtigung von Alltagsaktivitäten; • moderat (<i>moderate</i>): Beschwerden in einem Ausmaß, das die Alltagsaktivitäten beeinträchtigt; • schwer (<i>severe</i>): Verhinderung von Alltagsaktivitäten. - als schwerwiegend wurde ein unerwünschtes Ereignis klassifiziert, das <ul style="list-style-type: none"> • zum Tode führte; • unmittelbar lebensbedrohend war; • zu einer bleibenden oder schwerwiegenden Behinderung/Invalidität führte; • eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich zog; • eine Hospitalisierung oder deren Verlängerung erforderlich machte; • anderweitig als medizinisch bedeutsam betrachtet wurde, d.h. den Patienten gefährdete oder medizinische oder chirurgische Maßnahmen zur Vermeidung eines der oben genannten Vorfälle erforderlich machte. <p><u>Explorative Zielkriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hämatologische Parameter (einschließlich Erythrozyten, Haptoglobin usw.), Bilirubin-Wert, transfundierte EK-Einheiten sowie Anzeichen und Symptome der PNH, erhoben im Zeitraum von Tag 1 bis Tag 168 (Behandlungsvergleich über den Mittelwert der Schätzer für die Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168) 2. Veränderung der Scores patientenberichteter Zielgrößen (PGIS [Patient Global Impression of Severity], EORTC QLQ-C30 [European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30] und EQ-5D [European Quality of Life-5 Dimensions]), erhoben im Zeitraum von Tag 1 bis Tag 168 (Behandlungsvergleich über den Mittelwert der Schätzer für die Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168) 3. Anteil der C3d-positiven Erythrozyten, erhoben im Zeitraum von Tag 1 bis Tag 168 4. Typ-I-, Typ-II- und Typ-III-Zellen sowie PNH-Klonggröße (bezogen auf Erythrozyten und Granulozyten/Monozyten), erhoben im Zeitraum von Tag 1 bis Tag 168 5. Pharmakokinetik und Bestimmung der Konzentration von ungebundenem Iptacopan 6. Hospitalisierung, Re-Hospitalisierung und Vorstellung in der Notaufnahme im Zeitraum von Tag 1 bis Tag 168 7. Semistrukturierte Patienten-Interviews zur Untersuchung der von den Patienten empfundenen Symptome, insbesondere Fatigue

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Zielkriterien für die Extensionsphase</p> <p><u>Primäre Zielkriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sicherheitsparameter <ul style="list-style-type: none"> - Erfassung von UE, SUE, Laborparametern, Vitalzeichen usw. 2. Wirksamkeitsendpunkte <ul style="list-style-type: none"> - Hämatologische Ansprechparameter - Transfusionsvermeidung - Durchbruchhämolyse - FACIT-Fatigue-Score - MAVEs <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Hämatologische Untersuchungen erfolgten beim Screening, während der randomisierten Studienphase an Tag 1, Tag 7, Tag 14, Tag 28, Tag 42, Tag 56, Tag 84, Tag 112, Tag 126, Tag 140, Tag 154 und Tag 168 sowie während der Extensionsphase an Tag 175 (nur für Patienten des Vergleichsarms), Tag 196, Tag 224, Tag 252, Tag 280, Tag 308 und Tag 336.</p> <p>Hinsichtlich der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten sowie des Auftretens einer Durchbruchhämolyse bzw. von MAVE wurden die Patienten kontinuierlich während der randomisierten Studienphase sowie der Extensionsphase überwacht.</p> <p>Patientenberichtete Zielgrößen wurden beim Screening, während der randomisierten Studienphase an Tag 1, Tag 7 (nur FACIT-Fatigue und PGIS), Tag 14, Tag 42, Tag 84, Tag 126, Tag 140, Tag 154 und Tag 168 sowie während der Extensionsphase an Tag 196, Tag 224, Tag 252, Tag 280, Tag 308 und Tag 336 erhoben.</p> <p>Die Erhebung unerwünschter Ereignisse erfolgte kontinuierlich während der randomisierten Studienphase sowie der Extensionsphase. Bei Patienten, die die Therapie mit Iptacopan vorzeitig beendeten, wurden unerwünschte Ereignisse bis zu 7 Tage nach der letzten Dosis bzw. bis zur EOS (End of Study)-Visite an Tag 336 erhoben (je nachdem, was früher eintrat).</p> <p>Auch bei vorzeitigem Abbruch der Behandlung sollten weiterhin alle bis zum Ende der jeweiligen Studienphase vorgesehenen Visiten absolviert werden.</p> <p>Eine Übersicht über die Erhebungszeitpunkte findet sich in Tabelle 4-79.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Die primären und sekundären Zielkriterien wurden nach Studienbeginn nicht geändert.</p> <p>Mit Amendment 1 des Studienprotokolls wurde eine Substudie ergänzt, in der die klinische Relevanz von Effekten auf patientenberichtete Zielgrößen (insbesondere den FACIT-Fatigue) mit Hilfe von Patienten-Interviews untersucht werden sollte. Die Untersuchung des von den Patienten empfundenen Behandlungseffekts durch semistrukturierte Patienten-Interviews wurde im Rahmen des Amendments als explorativer Endpunkt</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		ergänzt.
7	Fallzahl	Geplante Rekrutierungszahl: 91 Zahl der tatsächlich rekrutierten Patienten: 97
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahl wurde in Bezug auf die beiden primären Endpunkte „Anteil der Patienten mit Hb-Erhöhung um ≥ 2 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung“ und „Anteil der Patienten mit Hb-Erhöhung auf ≥ 12 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung“ bestimmt. Die Berechnung erfolgte auf Basis des exakten Fisher-Tests, wobei das einseitige Signifikanzniveau von 0,025 gleichmäßig auf beide Endpunkte aufgeteilt wurde.</p> <p>Unter der Annahme, dass 50 % der Patienten im Iptacopan-Arm und 16 % der Patienten im Vergleichsarm eine Erhöhung des Hb-Wertes um ≥ 2 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung erreichen würden, ergab eine Fallzahl von 56 Patienten im Iptacopan-Arm und 35 Patienten im Vergleichsarm bei einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,0125 eine Power von 83,2 % zum Nachweis eines Behandlungsunterschieds zwischen den Studienarmen.</p> <p>Für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit Hb-Erhöhung auf ≥ 12 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung“ ergab sich unter Annahme eines Responderanteils von 35 % im Iptacopan-Arm und 5 % im Vergleichsarm bei dieser Fallzahl eine Power von 89,1 % zum Nachweis eines Gruppenunterschieds zum einseitigen Signifikanzniveau von 0,0125.</p> <p>Die Power für den simultanen Test der beiden primären Endpunkte kann nicht exakt bestimmt werden, wird aber unter den oben beschriebenen Annahmen (Bonferroni-Korrektur) auf ca. 95 % geschätzt.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren keine formellen Zwischenanalysen geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte mit Hilfe eines IRT (Interactive Response Technology)-Systems. Die Randomisierungsliste wurde durch den IRT-Anbieter über ein validiertes automatisches System erstellt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung erfolgte im Verhältnis 8:5 und war stratifiziert nach dem vorherigen Anti-C5-Antikörper (Eculizumab vs. Ravulizumab) sowie der Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung (Transfusion erhalten vs. keine Transfusion erhalten).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob	Mit Hilfe des IRT-Systems wurde jedem Patienten eine Randomisierungsnummer zugeteilt, durch die der Patient einem der beiden Studienarme zugewiesen wurde. Die Behandlungsfolge war dabei weder für das Studienpersonal noch für den Patienten vorherzusehen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte mit Hilfe eines IRT-Systems. Nach Überprüfung aller Ein- und Ausschlusskriterien kontaktierte das Studienpersonal des Zentrums das IRT-System, das dem Patienten eine Randomisierungsnummer zuwies, welche wiederum einem der beiden Behandlungsarme zugeordnet war. Die Behandlungsfolge war dabei weder für das Studienpersonal noch für den Patienten vorherzusehen.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Da es sich um eine offene Studie handelt, war sowohl Patienten als auch Prüfärzten die Zuteilung der Studienmedikation bekannt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Relevante Analysepopulationen^b</p> <ol style="list-style-type: none"> FAS (Full Analysis Set)-Analysepopulation <ul style="list-style-type: none"> Enthält alle randomisierten Patienten und wurde für die Wirksamkeitsanalysen verwendet. Die Auswertung erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip. Safety-Analysepopulation <ul style="list-style-type: none"> Enthält alle Patienten, die mindestens eine Dosis der vorgesehenen Studienmedikation erhalten hatten, und wurde für die Sicherheitsanalysen verwendet. Die Auswertung erfolgte entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation. Erhielt der Patient versehentlich mindestens eine Dosis der Studienmedikation aus beiden Behandlungsarmen, wurde er in dem durch die Randomisierung zugewiesenen Behandlungsarm ausgewertet. <p>Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> Anteil der Patienten mit Hb-Erhöhung um ≥ 2 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung <ul style="list-style-type: none"> Da im Vergleichsarm kein Patient ein Ansprechen erreichte, erfolgte die Auswertung mit Hilfe eines logistischen Regressionsmodells unter Verwendung der Firth‘ Penalized Maximum Likelihood-Methode mit Behandlung, den Stratifizierungsfaktoren (vorheriger Anti-C5-Antikörper, Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung), Geschlecht, Alter (dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 45 Jahre) und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Hb-Wert zu Baseline (dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 9 g/dl) als Kovariaten.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Geschätzte marginale Responderanteile, Risk Ratio, Odds Ratio und Risikodifferenz sowie p-Wert aus dem logistischen Regressionsmodell. - Berechnung der 95 %-Konfidenzintervalle für die marginalen Responderanteile, Risk Ratio und Risikodifferenz als 2,5tes und 97,5tes Perzentil durch 1000 Bootstrap-Stichproben. - Fehlende Hb-Werte wurden mit Hilfe multipler Imputation basierend auf Pattern-Mixture-Modellen ersetzt. Für Patienten im Iptacopan-Arm, die nach Abbruch der Behandlung vorzeitig aus dem Follow-up ausschieden und zuvor keine Transfusion erhalten hatten, wurden fehlende Werte über eine Copy-Reference-Methode basierend auf Daten der Verteilungen von Patienten aus dem Vergleichsarm imputiert, da das Ansprechen auf die Anti-C5-Behandlung als ähnlich zu den Werten vor der Iptacopan-Behandlung angesehen werden kann. Fehlende Werte von Patienten im Vergleichsarm, die nach Abbruch der Behandlung vorzeitig aus dem Follow-up ausschieden, sowie intermittierend fehlende Werte in beiden Studienarmen, die vermutlich nicht im Zusammenhang mit dem Ansprechen oder der Compliance standen, wurden unter der Missing-at-Random-Annahme ersetzt. Ergab die Imputation einen Hb-Wert von ≤ 9 g/dl, wurde standardmäßig von der Verabreichung einer EK-Transfusion ausgegangen und die Patienten wurden als Non-Responder gezählt. - Behandlung interkurrenter Ereignisse (Behandlungsabbruch, Durchbruchhämolyse bzw. MAVÉ) gemäß „Treatment Policy“-Strategie, d.h. auch Daten, die nach Auftreten dieser Ereignisse erhoben wurden, gingen in die Analyse ein bzw. wurden bei Fehlen entsprechend imputiert (siehe oben). Eine EK-Transfusion stellt für den vorliegenden Endpunkt kein interkurrentes Ereignis dar, da das Ereignis bereits bei der Endpunkt-Definition berücksichtigt wird (Patienten mit Transfusion von EK-Konzentraten wurden gemäß der Definition des Endpunktes als Non-Responder gewertet). <p>2. Anteil der Patienten mit Hb-Erhöhung auf ≥ 12 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung</p> <ul style="list-style-type: none"> - Auswertung analog zum koprimary Endpunkt. <p>3. Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung zwischen Tag 14 und Tag 168</p> <ul style="list-style-type: none"> - Berechnung von Odds Ratio und p-Wert mit Hilfe einer bedingten logistischen Regression, d.h. bedingt auf die 4 Strata resultierend aus den beiden Stratifizierungsfaktoren (vorheriger Anti-C5-Antikörper, Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung), mit Behandlung, Geschlecht, Alter (dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 45 Jahre) und Hb-Wert zu Baseline (dichotomisiert mit dem

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Schwellenwert ≥ 9 g/dl) als Kovariaten.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Geschätzte marginale Responderanteile sowie Risk Ratio und Risikodifferenz aus einem logistischen Regressionsmodell mit Behandlung, den Stratifizierungsfaktoren, Geschlecht, Alter (dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 45 Jahre) und Hb-Wert zu Baseline (dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 9 g/dl) als Kovariaten. - Berechnung der 95 %-Konfidenzintervalle für die marginalen Responderanteile, Risk Ratio und Risikodifferenz als 2,5tes und 97,5tes Perzentil durch 1000 Bootstrap-Stichproben. - Ersetzung fehlender Hb-Werte analog zur Vorgehensweise bei den primären Endpunkten. - Behandlung interkurrenter Ereignisse (Behandlungsabbruch, Durchbruchhämolyse bzw. MAVE) gemäß „Treatment Policy“-Strategie, d.h. auch Daten, die nach Auftreten dieser Ereignisse erhoben wurden, gingen in die Analyse ein bzw. wurden bei Fehlen entsprechend imputiert (siehe oben). Eine EK-Transfusion stellt für den vorliegenden Endpunkt kein interkurrentes Ereignis dar, da das Ereignis bereits bei der Endpunkt-Definition berücksichtigt wird (Patienten mit Transfusion von EK-Konzentraten wurden gemäß der Definition des Endpunktes als Non-Responder gewertet). <p>4. Veränderung des Hb-Werts zwischen Baseline und Ende der randomisierten Studienphase</p> <ul style="list-style-type: none"> - Analyse der Änderung gegenüber Baseline mittels eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (mixed model with repeated measures, MMRM) mit den Stratifizierungsfaktoren (vorheriger Anti-C5-Antikörper, Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung), dem Alter (dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 45 Jahre), dem Geschlecht, der Visite, der Behandlung und dem Baseline-Wert als feste Effekte sowie den Interaktionstermen Visite*Behandlung und Visite*Baseline-Wert (Verwendung einer unstrukturierten Kovarianzmatrix). - Behandlungsvergleich über den Mittelwert der Schätzer für die Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168. - Hb-Werte bis 30 Tage nach einer EK-Transfusion blieben unberücksichtigt und wurden basierend auf der Missing-at-Random-Annahme (bzw. bei einem Abbruch der Studie im Iptacopan-Arm ab dem Zeitpunkt des Behandlungsabbruchs basierend auf einer Copy-Reference-Methode) imputiert („Hypothetical“-Strategie). Fehlende Hb-Werte wurden analog zur Vorgehensweise bei den primären Endpunkten imputiert. - Behandlung anderer interkurrenter Ereignisse (Behandlungsabbruch, Durchbruchhämolyse bzw. MAVE) gemäß „Treatment Policy“-Strategie, d.h. auch Daten, die nach Auftreten dieser Ereignisse erhoben wurden, gingen in die Analyse ein bzw. wurden entsprechend imputiert (siehe oben).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>5. Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores zwischen Baseline und Ende der randomisierten Studienphase</p> <ul style="list-style-type: none"> - Analyse der Änderung gegenüber Baseline mit Hilfe eines MMRM mit den Stratifizierungsfaktoren (vorheriger Anti-C5-Antikörper, Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung), dem Alter (dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 45 Jahre), dem Geschlecht, der Visite, der Behandlung und dem Baseline-Wert als feste Effekte sowie den Interaktionstermen Visite*Behandlung und Visite*Baseline-Wert (Verwendung einer unstrukturierten Kovarianzmatrix). - Behandlungsvergleich über den Mittelwert der Schätzer für die Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168. - Ersetzung fehlender Werte mittels multipler Imputation analog zur Vorgehensweise bei den primären Endpunkten, d.h. bei intermittierend fehlenden Werten in beiden Studienarmen sowie bei Abbruch der Studie im Vergleichsarm unter der Missing-at-Random-Annahme und bei Abbruch der Studie im Iptacopan-Arm basierend auf einer Copy-Reference-Methode. - Behandlung interkurrenter Ereignisse (Behandlungsabbruch, Durchbruchhämolyse, MAVe bzw. EK-Transfusion) gemäß „Treatment Policy“-Strategie, d.h. auch Daten, die nach Auftreten dieser Ereignisse erhoben wurden, gingen in die Analyse ein bzw. wurden bei Fehlen entsprechend imputiert (siehe oben). <p>6. Veränderung der Retikulozytenzahl zwischen Baseline und Ende der randomisierten Studienphase</p> <ul style="list-style-type: none"> - Analyse der Änderung gegenüber Baseline mit Hilfe eines MMRM mit den Stratifizierungsfaktoren (vorheriger Anti-C5-Antikörper, Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung), dem Alter (dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 45 Jahre), dem Geschlecht, der Visite, der Behandlung und dem Baseline-Wert als feste Effekte sowie den Interaktionstermen Visite*Behandlung und Visite*Baseline-Wert (Verwendung einer unstrukturierten Kovarianzmatrix). - Behandlungsvergleich über den Mittelwert der Schätzer für die Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168. - Ersetzung fehlender Werte mittels multipler Imputation analog zur Vorgehensweise bei den primären Endpunkten, d.h. bei intermittierend fehlenden Werten in beiden Studienarmen sowie bei Abbruch der Studie im Vergleichsarm unter der Missing-at-Random-Annahme und bei Abbruch der Studie im Iptacopan-Arm basierend auf einer Copy-Reference-Methode. - Behandlung interkurrenter Ereignisse (Behandlungsabbruch, Durchbruchhämolyse, MAVe bzw. EK-Transfusion) gemäß „Treatment Policy“-Strategie, d.h. auch Daten, die nach Auftreten dieser Ereignisse erhoben wurden, gingen in die Analyse ein bzw. wurden bei Fehlen entsprechend imputiert (siehe oben).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>7. Veränderung des LDH-Werts zwischen Baseline und Ende der randomisierten Studienphase</p> <ul style="list-style-type: none"> - Analyse der prozentualen Veränderung gegenüber Baseline basierend auf dem log-transformierten Verhältnis gegenüber Baseline mittels eines MMRM mit den Stratifizierungsfaktoren (vorheriger Anti-C5-Antikörper, Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung), dem Alter (dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 45 Jahre), dem Geschlecht, der Visite, der Behandlung und dem log-transformierten Baseline-Wert als feste Effekte sowie den Interaktionstermen Visite*Behandlung und Visite*log-transformierter Baseline-Wert (Verwendung einer unstrukturierten Kovarianzmatrix). - Behandlungsvergleich über den Mittelwert der Schätzer für die Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168. - Ersetzung fehlender Werte mittels multipler Imputation analog zur Vorgehensweise bei den primären Endpunkten, d.h. bei intermittierend fehlenden Werten in beiden Studienarmen sowie bei Abbruch der Studie im Vergleichsarm unter der Missing-at-Random-Annahme und bei Abbruch der Studie im Iptacopan-Arm basierend auf einer Copy-Reference-Methode. - Behandlung interkurrenter Ereignisse (Behandlungsabbruch, Durchbruchhämolyse, MAVE bzw. EK-Transfusion) gemäß „Treatment Policy“-Strategie, d.h. auch Daten, die nach Auftreten dieser Ereignisse erhoben wurden, gingen in die Analyse ein bzw. wurden bei Fehlen entsprechend imputiert (siehe oben). <p>8. Durchbruchhämolyse-Rate im Zeitraum von Tag 1 bis Tag 168</p> <ul style="list-style-type: none"> - Auswertung mit Hilfe eines Negativ-Binomial-Regressionsmodells mit der logarithmierten Beobachtungszeit als Offset-Variable und der Behandlung, den Stratifizierungsfaktoren (vorheriger Anti-C5-Antikörper, Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung), Geschlecht, Alter (dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 45 Jahre) und Hb-Wert zu Baseline (dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 9 g/dl) als Kovariaten. - Jährliche Raten und Ratenverhältnis einschließlich 95 %-Konfidenzintervalle sowie p-Wert aus dem Negativ-Binomial-Regressionsmodell. - Behandlung interkurrenter Ereignisse (Behandlungsabbruch, MAVE bzw. EK-Transfusion) gemäß „Treatment Policy“-Strategie, d.h. auch Daten, die nach Auftreten dieser Ereignisse erhoben wurden, gingen in die Analyse ein. <p>9. Rate an MAVE im Zeitraum von Tag 1 bis Tag 168</p> <ul style="list-style-type: none"> - Auswertung mit Hilfe eines Poisson-Regressionsmodells mit der logarithmierten Beobachtungszeit als Offset-Variable und der Behandlung als Faktor. - Jährliche Raten und Ratenverhältnis einschließlich 95 %-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Konfidenzintervalle sowie p-Wert aus dem Poisson-Regressionsmodell.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Behandlung interkurrenter Ereignisse (Behandlungsabbruch, Durchbruchhämolyse bzw. EK-Transfusion) gemäß „Treatment Policy“-Strategie, d.h. auch Daten, die nach Auftreten dieser Ereignisse erhoben wurden, gingen in die Analyse ein. <p>10. Sicherheit und Verträglichkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zusammenfassung der Daten mittels deskriptiver Statistik. - Schätzung der Risikodifferenzen und Berechnung der zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle nach der Methode von Agresti und Caffo [143].
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen</p> <p>Für die beiden koprimären Endpunkte wurden a priori geplante Subgruppenanalysen zu den folgenden Subgruppenmerkmalen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zeit seit der Diagnose (< 5 Jahre vs. ≥ 5 Jahre); - Alter (< 45 Jahre vs. ≥ 45 Jahre) - Geschlecht (männlich vs. weiblich) - Hb-Wert zu Baseline (< 9 g/dl vs. ≥ 9 g/dl) - Vorgeschichte von MAVE vor dem Screening (ja vs. nein) - Vorheriger Anti-C5-Antikörper in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung (Eculizumab vs. Ravulizumab); - Transfusion in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung (ja vs. nein); - Zahl der Transfusionen in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung (< 2 vs. ≥ 2); - LDH-Wert zu Baseline (≤ 1,5 x ULN vs. > 1,5 x ULN); - Dauer der Vorbehandlung mit einem Anti-C5-Antikörper (< 12 Monate vs. ≥ 12 Monate). <p>Sensitivitätsanalysen</p> <p>Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse wurden die folgenden a priori geplanten Sensitivitätsanalysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tipping Point-Analyse für die beiden primären Endpunkte zur Evaluation des Einflusses fehlender Werte. - Auswertung der beiden primären Endpunkte unter Berücksichtigung der lokalen Labordaten für Visiten, für die kein zentral erhobener Hb-Wert vorlag. - Auswertung der sekundären Endpunkte „Veränderung des Hb-Werts zwischen Baseline und Ende der randomisierten Studienphase“, „Veränderung der Retikulozytenzahl zwischen Baseline und Ende der randomisierten Studienphase“ und „Veränderung des LDH-Werts zwischen Baseline und Ende der randomisierten Studienphase“ unter Berücksichtigung der lokalen Laborwerte für Visiten, für die die entsprechenden zentral erhobenen Laborwerte nicht vorlag.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ergänzende bzw. supportive Analysen</p> <p>Die folgenden a priori geplanten ergänzenden bzw. supportiven Analysen wurden durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Auswertung der beiden primären Endpunkte unter Berücksichtigung von Patienten, die ein Notfallmedikament (z. B. zur Behandlung schwerwiegender Komplikationen wie z. B. einer Thrombose oder Durchbruchhämolyse) erhielten, als Non-Responder. Da dies bei keinem Patienten in der randomisierten Phase auftrat, waren diese Ergebnisse identisch zur primären Analyse. - Auswertung der beiden primären Endpunkte mit Hilfe eines logistischen Regressionsmodells unter Verwendung der Firth' Penalized Maximum Likelihood-Methode; Da im Vergleichsarm für beide Endpunkte kein Patient ein Ansprechen erreichte, konvergierte das ursprünglich vorgesehene bedingte logistische Regressionsmodell nicht, weshalb gemäß der Planung im Studienprotokoll die genannte Sensitivitätsanalyse für die primäre Auswertung der beiden Endpunkte herangezogen wurde. - Auswertung der beiden primären Endpunkte über einen Vergleich der Responderanteile mit Hilfe eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Tests. - Bei der Auswertung der Veränderung des Hb-Werts gegenüber Baseline wurde das interkurrente Ereignis „EK-Transfusion“ gemäß einer „Treatment Policy“-Strategie behandelt, d.h. auch Hb-Werte nach Erhalt einer EK-Transfusion gingen in die Analyse ein. - Bei der Auswertung der Veränderung gegenüber Baseline für den FACIT-Fatigue-Score, die Retikulozytenzahl sowie den LDH-Wert wurde das interkurrente Ereignis „EK-Transfusion“ gemäß einer „Hypothetical“-Strategie behandelt, d.h. die jeweiligen Werte bis 30 Tage nach Erhalt einer EK-Transfusion blieben unberücksichtigt und wurden basierend auf der Missing-at-Random-Annahme (bzw. bei einem Abbruch der Studie im Iptacopan-Arm ab dem Zeitpunkt des Abbruchs basierend auf einer Copy-Reference-Methode) imputiert. <p>Adjustierung für multiples Testen</p> <p>Zur Kontrolle der Typ-I-Fehlerrate erfolgte die simultane Auswertung der beiden primären Endpunkte mit Hilfe einer gewichteten Permutationsmethode. Bei erfolgreicher Ablehnung mindestens einer der mit den koprimären Endpunkten assoziierten Nullhypothesen, wurde zur Auswertung der sekundären Endpunkte eine Prozedur für multiples Testen basierend auf einem gewichteten Simes-Test verwendet, wobei den in verschiedene Ebenen gruppierten sekundären Endpunkte vorab festgelegte Gewichte zugewiesen wurden.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Anzahl der randomisierten Patienten</p> <ul style="list-style-type: none"> - Iptacopan: N = 62 - Anti-C5-Antikörper: N = 35 <p>b) Anzahl der tatsächlich behandelten Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Iptacopan: N = 62 - Anti-C5-Antikörper: N = 35 <p>c) Anzahl der bei der Analyse der primären Zielkriterien berücksichtigten Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Iptacopan: N = 62 - Anti-C5-Antikörper: N = 35
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Die 1. Datenschnitt fand gemäß Planung im Studienprotokoll am 26. September 2022 statt, nachdem alle Patienten die Tag 168-Visite am Ende der randomisierten Studienphase absolviert hatten. Der finale 2. Datenschnitt fand protokollgemäß am 6. März 2023 statt, nachdem alle Patienten die Tag 336-Visite am Ende der Extensionsphase nach 48 Wochen absolviert bzw. die Teilnahme an der Studie vorzeitig beendet hatten.</p> <p>Im Folgenden werden Stand von Behandlung und Beobachtung in der jeweiligen Studienphase zum Zeitpunkt der beiden Datenschnitte dargestellt. Da Behandlung und Beobachtung in der randomisierten Studienphase bereits beim Zeitpunkt des 1. Datenschnitts abgeschlossen waren, werden Angaben zur randomisierten Studienphase ausschließlich für den 1. Datenschnitt dargestellt.</p> <p>1. Datenschnitt (26. September 2022)</p> <p><u>Randomisierte Studienphase:</u></p> <p><i>Iptacopan-Arm (N = 62):</i> Behandlung mit Iptacopan Behandelt: n = 62 Behandlung abgeschlossen: n = 61 Behandlung abgebrochen: n = 1 Grund für Abbruch der Behandlung: - Schwangerschaft: n = 1</p> <p>Beobachtung Studienphase abgeschlossen: n = 62 Studienphase abgebrochen: n = 0</p> <p><i>Anti-C5-Antikörper-Arm (N = 35):</i> Behandlung mit Eculizumab bzw. Ravulizumab Behandelt: n = 35 Behandlung abgeschlossen: n = 35 Behandlung abgebrochen: n = 0</p> <p>Beobachtung Studienphase abgeschlossen: n = 35 Studienphase abgebrochen: n = 0</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Extensionsphase:</u> <i>Iptacopan-Arm:</i> Behandlung mit Iptacopan Behandelt: n = 61 Behandlung laufend: n = 28 Behandlung abgeschlossen: n = 32 Behandlung abgebrochen: n = 1 Grund für Abbruch der Behandlung: - Schwangerschaft: n = 1</p> <p>Beobachtung Extensionsphase abgeschlossen: n = 33 Extensionsphase abgebrochen: n = 0</p> <p><i>Anti-C5-Antikörper-Arm:</i> Behandlung mit Iptacopan Behandelt: n = 33 Behandlung laufend: n = 14 Behandlung abgeschlossen: n = 19 Behandlung abgebrochen: n = 0</p> <p>Beobachtung Extensionsphase abgeschlossen: n = 19 Extensionsphase abgebrochen: n = 0</p> <p>2. Datenschnitt (6. März 2023)</p> <p><u>Extensionsphase:</u> <i>Iptacopan-Arm:</i> Behandlung mit Iptacopan Behandelt: n = 61 Behandlung abgeschlossen: n = 60 Behandlung abgebrochen: n = 1 Grund für Abbruch der Behandlung: - Schwangerschaft: n = 1</p> <p>Beobachtung Extensionsphase abgeschlossen: n = 61 Extensionsphase abgebrochen: n = 0</p> <p><i>Anti-C5-Antikörper-Arm:</i> Behandlung mit Iptacopan Behandelt: n = 34 Behandlung abgeschlossen: n = 34 Behandlung abgebrochen: n = 0</p> <p>Beobachtung Extensionsphase abgeschlossen: n = 34 Extensionsphase abgebrochen: n = 0</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde am 25. Januar 2021 in die Studie aufgenommen. Der Zeitraum der Randomisierung war zwischen Februar 2021 und März 2022. Der 1. Datenschnitt erfolgte am 26. September 2022. Der finale 2. Datenschnitt erfolgte am 6. März 2023.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde protokollgemäß am 6. März 2023 beendet, nachdem alle Patienten die Tag 336-Visite absolviert bzw. die Teilnahme an der Studie vorzeitig beendet hatten.
<p>^a nach CONSORT 2010.</p> <p>^b Dargestellt sind ausschließlich Analysepopulationen mit Relevanz für einen statistischen Vergleich zwischen den Behandlungsarmen in der randomisierten Studienphase.</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

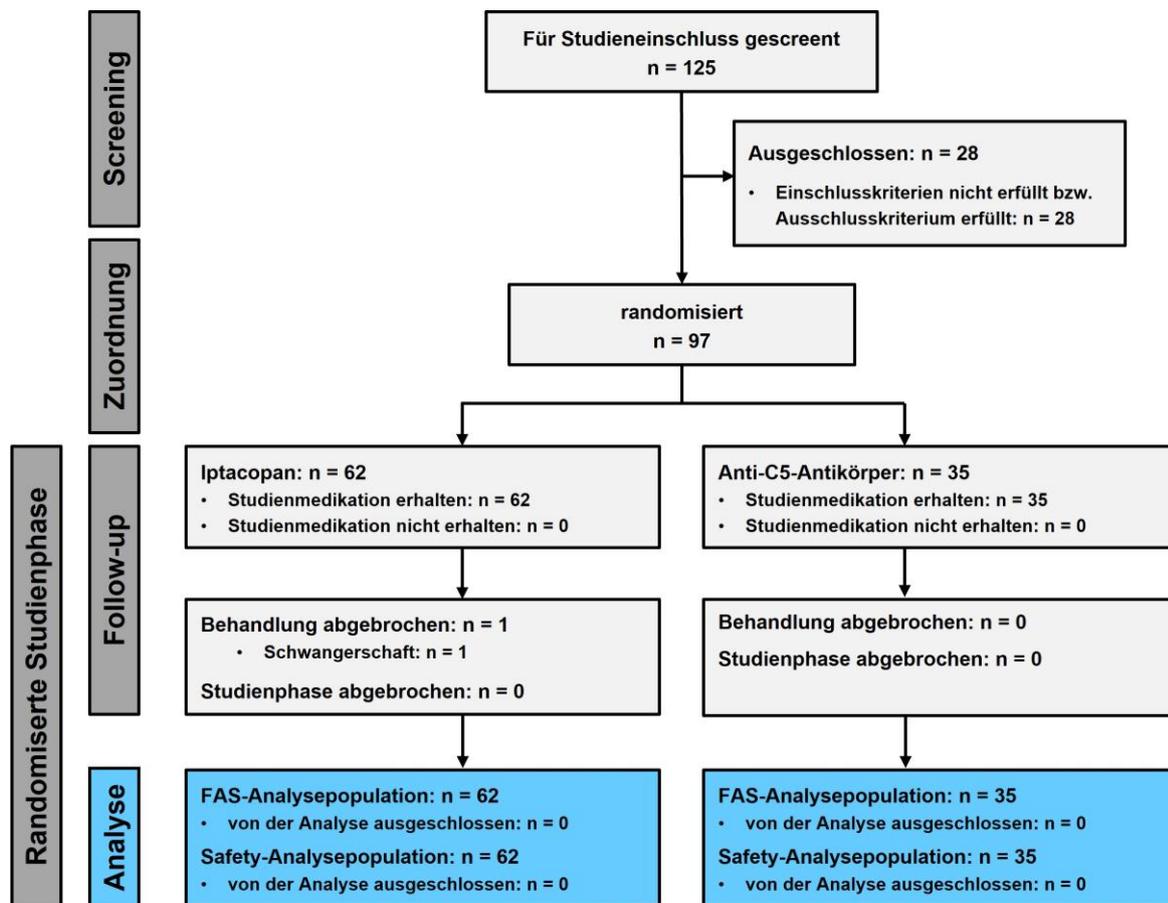


Abbildung 4-5 (Anhang): Flow-Chart zum Patientenfluss in der Studie APPLY-PNH (1. Datenschnitt vom 26. September 2022)

Beim 1. Datenschnitt vom 26. September 2022 wurden ausschließlich die Ergebnisse der randomisierten Studienphase ausgewertet (blau markiert).

Abkürzungen: FAS, Full Analysis Set; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie.

Quelle: APPLY-PNH CSR 2023 Tabelle 14.1-1.1, Tabelle 14.1-1.2, Tabelle 14.1-2.1

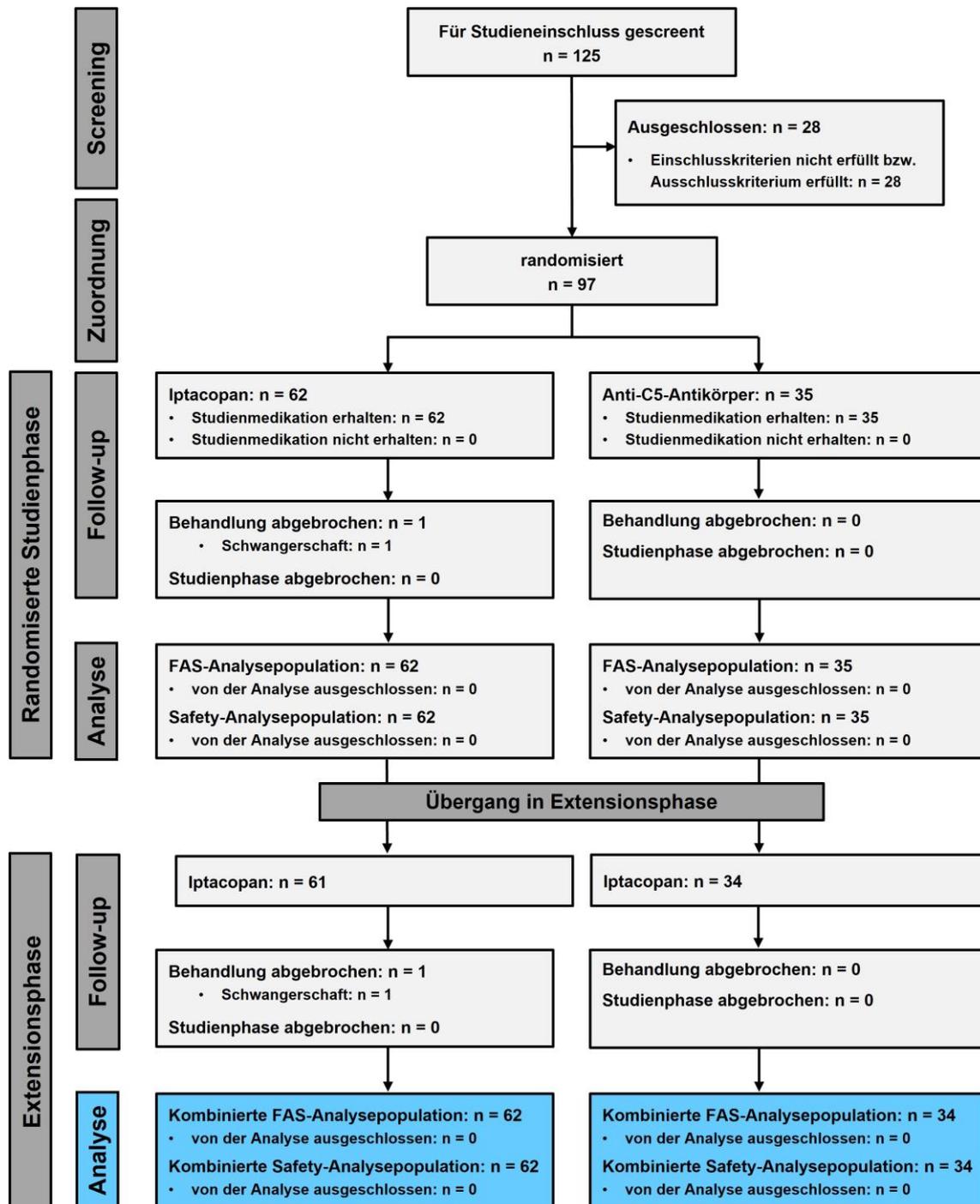


Abbildung 4-6 (Anhang): Flow-Chart zum Patientenfluss in der Studie APPLY-PNH (2. Datenschnitt vom 6. März 2023)

Beim 2. Datenschnitt vom 6. März 2023 wurden die Ergebnisse der Extensionsphase ausgewertet (blau markiert). Die Auswertungen für die Wirksamkeitseindpunkte basieren dabei auf der kombinierten FAS-Analysepopulation (alle Patienten, die in den Iptacopan-Arm randomisiert wurden, sowie alle Patienten, die in den Anti-C5-Antikörper-Arm randomisiert wurden und in der Extensionsphase Iptacopan erhielten). Die Auswertungen zur Verträglichkeit basieren auf der kombinierten Safety-Analysepopulation (alle Patienten, die in der randomisierten Studienphase oder in der Extensionsphase mindestens eine Dosis Iptacopan erhielten).

Abkürzungen: FAS, Full Analysis Set; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie.

Quelle: APPLY-PNH CSR 2023 Tabelle 14.1-1.2, Tabelle 14.1-2.1; APPLY-PNH CSR 2024 Tabelle 14.1-1.5, Tabelle 14.1-2.2

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

Tabelle 4-79 (Anhang): Erhebungszeitpunkte in der Studie APPLY-PNH

Studienphase	Screening	Randomisierte Studienphase												Extensionsphase						
Tag	-56 bis -1	1	7	14	28	42	56	84	112	126	140	154	168	175 ^a	196	224	252	280	308	336/EOS
Woche	-8 bis -1	1	1	2	4	6	8	12	16	18	20	22	24	25	28	32	36	40	44	48
Hämatologie	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Transfusion von Erythrozytenkonzentraten	kontinuierlich												kontinuierlich							
Durchbruchhämolyse	kontinuierlich												kontinuierlich							
MAVE	kontinuierlich												kontinuierlich							
Patientenberichtete Zielgrößen	x	x	x ^b	x		x		x		x	x	x	x		x	x	x	x	x	x
Unerwünschte Ereignisse	kontinuierlich												kontinuierlich							
Es sind nur die Erhebungszeitpunkte der für die Nutzenbewertung relevanten Variablen dargestellt.																				
^a nur bei Patienten im Vergleichsarm, die an der Extensionsphase teilnehmen																				
^b nur FACIT-Fatigue und PGIS																				
Abkürzungen: EOS, End of Study; FACIT, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; MAVE, Major Adverse Vascular Event; PGIS, Patient Global Impression of Severity																				

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-80 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie APPLY-PNH

Studie: APPLY-PNH

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Novartis Pharma GmbH. CLNP023C12302: A randomized, multicenter, active-comparator controlled, open-label trial to evaluate efficacy and safety of oral, twice daily LNP023 in adult patients with PNH and residual anemia, despite treatment with an intravenous anti-C5 antibody. Amended Clinical Trial Protocol. Version 02. 2021.	[6]
Novartis Pharma GmbH. CLNP023C12302: A randomized, multicenter, active-comparator controlled, open-label trial to evaluate efficacy and safety of oral, twice daily LNP023 in adult patients with PNH and residual anemia, despite treatment with an intravenous anti-C5 antibody. Statistical Analysis Plan (SAP). Amendment 3. 2022	[86]
Novartis Pharma GmbH. CLNP023C12302: A randomized, multicenter, active-comparator controlled, open-label trial to evaluate efficacy and safety of oral, twice daily LNP023 in adult patients with PNH and residual anemia, despite treatment with an intravenous anti-C5 antibody. Clinical Study Report (Primary endpoint analysis). Version 1.0. 2023.	[7]
Novartis Pharma GmbH. Patient Reported Outcomes. Studies CLNP023C12302 and CLNP023C12301. Statistical Analysis Plan (SAP). Amendment 2. 2022.	[40]
Novartis Pharma GmbH. CLNP023C12302: A randomized, multicenter, active-comparator controlled, open-label trial to evaluate efficacy and safety of oral, twice daily LNP023 in adult patients with PNH and residual anemia, despite treatment with an intravenous anti-C5 antibody. Exploratory Patient-reported Outcomes report. Version 1.0. 2023.	[43]

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie [6]. Das offene Studiendesign wurde aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsformen und -schemata gewählt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie [6]. Das offene Studiendesign wurde aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsformen und -schemata gewählt.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Von einem relevanten Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist nicht auszugehen, da eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz vorlag, die Gruppenteilung verdeckt mit Hilfe eines IRT-Systems erfolgte und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte gab. Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsformen und -schemata der eingesetzten Wirkstoffe wurde ein offenes Studiendesign gewählt. Allerdings führt das offene Studiendesign – insofern die Geheimhaltung der Gruppenteilung wie im vorliegenden Fall gewährleistet ist – nicht grundsätzlich zur Herabstufung der Aussagesicherheit, sondern ist lediglich bei der endpunktspezifischen Bewertung subjektiv erfasster Zielgrößen zu berücksichtigen [118, 119].

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für die Studie APPLY-PNH daher als „niedrig“ eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtmortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie [6]. Das offene Studiendesign wurde aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsformen und -schemata gewählt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es gab weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsformen und -schemata der eingesetzten Wirkstoffe wurde ein offenes Studiendesign gewählt, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als gering einzuschätzen, da die Erhebung der Gesamtmortalität unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren ist.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ deshalb als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Transfusionsvermeidung**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie [6]. Das offene Studiendesign wurde aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsformen und -schemata gewählt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es gab weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsformen und -schemata der eingesetzten Wirkstoffe wurde ein offenes Studiendesign gewählt, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als gering einzuschätzen, da Transfusionen nach im Studienprotokoll festgelegten, objektiven Transfusionskriterien verabreicht wurden (Hb-Wert sowie ggf. genau definierte Symptome). Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Transfusionsvermeidung“ deshalb als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Hb-Erhöhung bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung – Hb-Erhöhung um ≥ 2 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie [6]. Das offene Studiendesign wurde aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsformen und -schemata gewählt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es gab weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsformen und -schemata der eingesetzten Wirkstoffe wurde ein offenes Studiendesign gewählt, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als gering einzuschätzen, da der Endpunkt mit Hilfe klar definierter, objektiver Kriterien erfasst wurde (Hb-Wert und genau definierte Transfusionskriterien).

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Hb-Erhöhung bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung – Hb-Erhöhung um ≥ 2 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung“ deshalb

als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Hb-Erhöhung bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung – Hb-Erhöhung auf ≥ 12 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie [6]. Das offene Studiendesign wurde aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsformen und -schemata gewählt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es gab weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsformen und -schemata der eingesetzten Wirkstoffe wurde ein offenes Studiendesign gewählt, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als gering einzuschätzen, da der Endpunkt mit Hilfe klar definierter, objektiver Kriterien erfasst wurde

(Hb-Wert und genau definierte Transfusionskriterien).

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Hb-Erhöhung bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung – Hb-Erhöhung auf ≥ 12 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung“ deshalb als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: FACIT-Fatigue

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie [6]. Das offene Studiendesign wurde aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsformen und -schemata gewählt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns kann eine Verzerrung der Ergebnisse dieses subjektiv erhobenen Endpunkts nicht ausgeschlossen werden.

Weitere Faktoren, die zu einem erhöhten endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial führen würden, liegen nicht vor. Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es gab weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Die Rücklaufquoten waren bis zum Ende der randomisierten Studienphase in beiden Studienarmen hoch (Tabelle 4-30). Der Anteil der Patienten, für die zu Baseline sowie mindestens einem Folgezeitpunkt eine Erhebung vorlag und die deshalb in die Responderanalyse mittels GLMM sowie die Auswertung der stetigen Daten mittels MMRM eingingen, betrug 100 % im Iptacopan-Arm bzw. 94,3 % im Vergleichsarm. Werte zu Baseline sowie zu mindestens einer der Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168 lagen für 100 % der Patienten im Iptacopan-Arm bzw. für 88,6 % der Patienten im Vergleichsarm vor. Der Anteil fehlender Werte ist somit gering. Da das Fehlen von Werten überwiegend durch technische Probleme im Zusammenhang mit der Benutzung des elektronischen Erhebungssystems zurückzuführen war [43], kann für den Hauptteil fehlender Werte außerdem angenommen werden, dass ihr Fehlen zufällig ist. Von einer relevanten Verzerrung der Ergebnisse durch fehlende Werte ist – auch vor dem Hintergrund der Größe des beobachteten Effekts – somit nicht auszugehen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (FACIT-Fatigue)“ aufgrund der offenen Studiendesigns als „hoch“ eingestuft.

Endpunkt: Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie [6]. Das offene Studiendesign wurde aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsformen und -schemata gewählt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns kann eine Verzerrung der Ergebnisse dieses subjektiv erhobenen Endpunkts nicht ausgeschlossen werden.

Weitere Faktoren, die zu einem erhöhten endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial führen würden, liegen nicht vor. Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es gab weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Die Rücklaufquoten waren bis zum Ende der randomisierten Studienphase in beiden Studienarmen hoch (Tabelle 4-34). Der Anteil der Patienten, für die zu Baseline sowie mindestens einem Folgezeitpunkt eine Erhebung vorlag und die deshalb in die Responderanalyse mittels GLMM sowie die Auswertung der stetigen Daten mittels MMRM eingingen, betrug 100 % im Iptacopan-Arm bzw. 94,3 % im Vergleichsarm. Werte zu Baseline sowie zu mindestens einer der Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168 lagen für 100 % der Patienten im Iptacopan-Arm bzw. für 88,6 % der Patienten im Vergleichsarm vor. Der Anteil fehlender Werte ist somit gering. Da das Fehlen von Werten überwiegend durch technische Probleme im Zusammenhang mit der Benutzung des elektronischen Erhebungssystems zurückzuführen war [43], kann für den Hauptteil fehlender Werte außerdem angenommen werden, dass ihr Fehlen zufällig ist. Von einer relevanten Verzerrung der Ergebnisse durch fehlende Werte ist – auch vor dem Hintergrund der Größe der beobachteten Effekte – somit nicht auszugehen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ aufgrund der offenen Studiendesigns als „hoch“ eingestuft.

Endpunkt: Krankheitssymptomatik (Fatigue mittels PGIS, ergänzend dargestellt)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie [6]. Das offene Studiendesign wurde aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsformen und -schemata gewählt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns kann eine Verzerrung der Ergebnisse dieses subjektiv erhobenen Endpunkts nicht ausgeschlossen werden.

Weitere Faktoren, die zu einem erhöhten endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial führen würden, liegen nicht vor. Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es gab weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Die Rücklaufquoten waren bis zum Ende der randomisierten Studienphase in beiden Studienarmen hoch (Tabelle 4-38). Der Anteil der Patienten, für die zu Baseline sowie mindestens einem Folgezeitpunkt eine Erhebung vorlag und die deshalb in die Responderanalyse mittels GLMM sowie die Auswertung der stetigen Daten mittels MMRM eingingen, betrug 100 % im Iptacopan-Arm bzw. 94,3 % im Vergleichsarm. Werte zu Baseline sowie zu mindestens einer der Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168 lagen für 100 % der Patienten im Iptacopan-Arm bzw. für 88,6 % der Patienten im Vergleichsarm vor. Der Anteil fehlender Werte ist somit gering. Da das Fehlen von Werten überwiegend durch technische Probleme im Zusammenhang mit der Benutzung des elektronischen Erhebungssystems zurückzuführen war [43], kann für den Hauptteil fehlender Werte außerdem angenommen werden, dass ihr Fehlen zufällig ist. Von einer relevanten Verzerrung der Ergebnisse durch fehlende Werte ist – auch vor dem Hintergrund der Größe des beobachteten Effekts – somit nicht auszugehen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (Fatigue mittels PGIS)“ aufgrund der offenen Studiendesigns als „hoch“ eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie [6]. Das offene Studiendesign wurde aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsformen und -schemata gewählt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns kann eine Verzerrung der Ergebnisse dieses subjektiv erhobenen Endpunkts nicht ausgeschlossen werden.

Weitere Faktoren, die zu einem erhöhten endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial führen würden, liegen nicht vor. Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es gab weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Die Rücklaufquoten waren bis zum Ende der randomisierten Studienphase in beiden Studienarmen hoch (Tabelle 4-42). Der Anteil der Patienten, für die zu Baseline sowie mindestens einem Folgezeitpunkt eine Erhebung vorlag und die deshalb in die Responderanalyse mittels GLMM sowie die Auswertung der stetigen Daten mittels MMRM eingingen, betrug 100 % im Iptacopan-Arm bzw. 94,3 % im Vergleichsarm. Werte zu Baseline sowie zu mindestens einer der Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168 lagen für 100 % der Patienten im Iptacopan-Arm bzw. für 88,6 % der Patienten im Vergleichsarm vor. Der Anteil fehlender Werte ist somit gering. Da das Fehlen von Werten überwiegend durch technische Probleme im Zusammenhang mit der Benutzung des elektronischen Erhebungssystems zurückzuführen war [43], kann für den Hauptteil fehlender Werte außerdem angenommen werden, dass ihr Fehlen zufällig ist. Von einer relevanten Verzerrung der Ergebnisse durch fehlende Werte ist – auch vor dem Hintergrund der Größe des beobachteten Effekts – somit nicht auszugehen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ aufgrund der offenen Studiendesigns als „hoch“ eingestuft.

Endpunkt: Durchbruchhämolyse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie [6]. Das offene Studiendesign wurde aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsformen und -schemata gewählt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip erfolgte und es gab weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsformen und -schemata der eingesetzten Wirkstoffe wurde ein offenes Studiendesign gewählt, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als gering einzuschätzen, da der Endpunkt mit Hilfe klar definierter, objektiver Kriterien erfasst wurde (LDH-Wert sowie Hb-Wert bzw. genau definierte Symptome).

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Durchbruchhämolyse“ deshalb als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: MAVE**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie [6]. Das offene Studiendesign wurde aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsformen und -schemata gewählt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es gab weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsformen und -schemata der eingesetzten Wirkstoffe wurde ein offenes Studiendesign gewählt, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als gering einzuschätzen, da die erhobenen Ereignisse klar definiert und objektiv zu erfassen sind.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „MAVE“ deshalb als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Retikulozytenzahl (ergänzend dargestellt)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie [6]. Das offene Studiendesign wurde aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsformen und -schemata gewählt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es gab weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsformen und -schemata der eingesetzten Wirkstoffe wurde ein offenes Studiendesign gewählt, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als gering einzuschätzen, da die Retikulozytenzahl als Laborwert einen objektiv messbaren Endpunkt darstellt.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Retikulozytenzahl“ deshalb als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie [6]. Das offene Studiendesign wurde aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsformen und -schemata gewählt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns kann eine Verzerrung der Ergebnisse dieses subjektiv erhobenen Endpunkts nicht ausgeschlossen werden.

Weitere Faktoren, die zu einem erhöhten endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial führen würden, liegen nicht vor. Die Auswertung der Daten erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip und es gab weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Die Rücklaufquoten waren bis zum Ende der randomisierten Studienphase in beiden Studienarmen hoch (Tabelle 4-34). Der Anteil der Patienten, für die zu Baseline sowie mindestens einem Folgezeitpunkt eine Erhebung vorlag und die deshalb in die Responderanalyse mittels GLMM sowie die Auswertung der stetigen Daten mittels MMRM eingingen, betrug 100 % im Iptacopan-Arm bzw. 94,3 % im Vergleichsarm. Werte zu Baseline sowie zu mindestens einer der Visiten zwischen Tag 126 und Tag

168 lagen für 100 % der Patienten im Iptacopan-Arm bzw. für 88,6 % der Patienten im Vergleichsarm vor. Der Anteil fehlender Werte ist somit gering. Da das Fehlen von Werten überwiegend durch technische Probleme im Zusammenhang mit der Benutzung des elektronischen Erhebungssystems zurückzuführen war [43], kann für den Hauptteil fehlender Werte außerdem angenommen werden, dass ihr Fehlen zufällig ist. Von einer relevanten Verzerrung der Ergebnisse durch fehlende Werte ist – auch vor dem Hintergrund der Größe der beobachteten Effekte – somit nicht auszugehen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ aufgrund der offenen Studiendesigns als „hoch“ eingestuft.

Endpunkt: Verträglichkeit – Schwere UE

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie [6]. Das offene Studiendesign wurde aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsformen und -schemata gewählt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte gemäß internationalen Standards anhand der Safety-Analysepopulation, d.h. aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation (62 der 62 Patienten im Iptacopan-Arm und 35 der 35 Patienten im Anti-C5-Antikörper-Arm) [7].

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten erfolgte gemäß internationalen Standards anhand der Safety-Analysepopulation und es gab weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsformen und -schemata der eingesetzten Wirkstoffe wurde ein offenes Studiendesign gewählt, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als gering einzuschätzen, da zur Erhebung unerwünschter Ereignisse größtenteils objektive Kriterien herangezogen werden, wie z. B. bestimmte Messparameter zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen oder festgelegte Definitionen eines schwerwiegenden Ereignisses [124].

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Verträglichkeit – Schwere UE“ deshalb als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Verträglichkeit – SUE**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie [6]. Das offene Studiendesign wurde aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsformen und -schemata gewählt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte gemäß internationalen Standards anhand der Safety-Analysepopulation, d.h. aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation (62 der 62 Patienten im Iptacopan-Arm und 35 der 35 Patienten im Anti-C5-Antikörper-Arm) [7].

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten erfolgte gemäß internationalen Standards anhand der Safety-Analysepopulation und es gab weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsformen und -schemata der eingesetzten Wirkstoffe wurde ein offenes Studiendesign gewählt, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als gering einzuschätzen, da zur Erhebung unerwünschter Ereignisse größtenteils objektive Kriterien herangezogen werden, wie z. B. bestimmte Messparameter zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen oder festgelegte Definitionen eines schwerwiegenden Ereignisses [124].

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Verträglichkeit – SUE“ deshalb als „niedrig“ eingestuft.

Endpunkt: Verträglichkeit – Abbrüche wegen UE**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie [6]. Das offene Studiendesign wurde aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsformen und -schemata gewählt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte gemäß internationalen Standards anhand der Safety-Analysepopulation, d.h. aller Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation (62 der 62 Patienten im Iptacopan-Arm und 35 der 35 Patienten im Anti-C5-Antikörper-Arm) [7].

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung der Daten erfolgte gemäß internationalen Standards anhand der Safety-Analysepopulation und es gab weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Aufgrund der unterschiedlichen Verabreichungsformen und -schemata der eingesetzten Wirkstoffe wurde ein offenes Studiendesign gewählt, das Verzerrungspotenzial durch die fehlende Verblindung ist jedoch als gering einzuschätzen, da zur Erhebung unerwünschter Ereignisse größtenteils objektive Kriterien herangezogen werden, wie z. B. bestimmte Messparameter zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen oder festgelegte Definitionen eines schwerwiegenden Ereignisses [124].

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Verträglichkeit – Abbrüche wegen UE“ deshalb als „niedrig“ eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
