

**Dossier zur Nutzenbewertung  
gemäß § 35a SGB V**

*Iptacopan (Fabhalta<sup>®</sup>)*

Novartis Pharma GmbH

**Modul 4 B**

*Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit PNH,  
die eine hämolytische Anämie aufweisen*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

|   | Seite     |
|---|-----------|
| <b>Tabellenverzeichnis</b> .....  | <b>4</b>  |
| <b>Abbildungsverzeichnis</b> .....  | <b>9</b>  |
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....  | <b>10</b> |
| <b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....   | <b>13</b> |
| 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....  | 14        |
| 4.2 Methodik.....   | 27        |
| 4.2.1 Fragestellung.....  | 27        |
| 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....  | 28        |
| 4.2.3 Informationsbeschaffung.....  | 28        |
| 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....  | 29        |
| 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....   | 29        |
| 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....  | 30        |
| 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....   | 31        |
| 4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....   | 32        |
| 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....   | 32        |
| 4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....  | 34        |
| 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen<br>Studien.....                                  | 34        |
| 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....   | 34        |
| 4.2.5.2.1 Patientencharakteristika.....   | 35        |
| 4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte.....   | 36        |
| 4.2.5.2.3 Anmerkung zu Analysearten.....  | 49        |
| 4.2.5.3 Meta-Analysen.....  | 51        |
| 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....  | 52        |
| 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....  | 52        |
| 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....   | 55        |
| 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....   | 60        |
| 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden<br>Arzneimittel.....                      | 60        |
| 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden<br>Arzneimittel.....                          | 60        |
| 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....  | 60        |
| 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....  | 61        |
| 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/<br>Studienergebnisdatenbanken.....                                 | 63        |
| 4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....   | 64        |
| 4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden<br>Arzneimittel.....                                   | 65        |
| 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT<br>mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 66        |
| 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....  | 66        |
| 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....  | 68        |
| 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....   | 69        |

|             |   |     |
|-------------|---|-----|
| 4.3.1.3.1   | <Endpunkt xxx> – RCT .....  | 69  |
| 4.3.1.3.2   | Subgruppenanalysen – RCT .....  | 74  |
| 4.3.1.4     | Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....  | 76  |
| 4.3.2       | Weitere Unterlagen.....   | 76  |
| 4.3.2.1     | Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....                                      | 76  |
| 4.3.2.1.1   | Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....                                   | 77  |
| 4.3.2.1.2   | Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....   | 77  |
| 4.3.2.1.3   | Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....   | 78  |
| 4.3.2.1.3.1 | <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....   | 78  |
| 4.3.2.1.3.2 | Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....   | 80  |
| 4.3.2.1.4   | Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....  | 80  |
| 4.3.2.2     | Nicht randomisierte vergleichende Studien (APPEX).....  | 81  |
| 4.3.2.2.1   | Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....                          | 81  |
| 4.3.2.2.1.1 | Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....   | 81  |
| 4.3.2.2.1.2 | Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....   | 82  |
| 4.3.2.2.1.3 | Studien aus der Suche in Studienregistern/<br>Studienergebnisdatenbanken .....                                  | 84  |
| 4.3.2.2.1.4 | Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....   | 85  |
| 4.3.2.2.1.5 | Resultierender Studienpool: nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... | 86  |
| 4.3.2.2.2   | Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....  | 87  |
| 4.3.2.2.2.1 | Studiendesign und Studienpopulationen .....   | 87  |
| 4.3.2.2.2.2 | Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....   | 102 |
| 4.3.2.2.3   | Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....  | 102 |
| 4.3.2.2.3.1 | Transfusionsvermeidung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....  | 103 |
| 4.3.2.2.3.2 | Hb-Erhöhung bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung – nicht randomisierte vergleichende Studien.....          | 107 |
| 4.3.2.2.3.3 | Durchbruchhämolyse – nicht randomisierte vergleichende Studien .....  | 113 |
| 4.3.2.2.3.4 | Veränderung der Retikulozytenzahl (ergänzend dargestellt) – nicht randomisierte vergleichende Studien.....      | 115 |
| 4.3.2.2.3.5 | Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....  | 118 |
| 4.3.2.2.4   | Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....                            | 118 |
| 4.3.2.3     | Weitere Untersuchungen (Studie APPOINT-PNH) .....   | 118 |
| 4.3.2.3.1   | Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....   | 118 |
| 4.3.2.3.1.1 | Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....   | 119 |
| 4.3.2.3.1.2 | Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....   | 120 |
| 4.3.2.3.1.3 | Studien aus der Suche in Studienregistern/<br>Studienergebnisdatenbanken .....                                  | 122 |
| 4.3.2.3.1.4 | Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....   | 123 |
| 4.3.2.3.1.5 | Resultierender Studienpool: nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... | 124 |
| 4.3.2.3.2   | Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....   | 125 |

|  |   |            |
|--|---|------------|
| 4.3.2.3.2.1  | Studiendesign und Studienpopulationen .....   | 125        |
| 4.3.2.3.2.2  | Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....   | 138        |
| 4.3.2.3.3  | Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....  | 139        |
| 4.3.2.3.3.1  | Gesamtmortalität – Weitere Untersuchungen.....  | 141        |
| 4.3.2.3.3.2  | Krankheitssymptomatik (FACIT-Fatigue) – Weitere<br>Untersuchungen .....   | 142        |
| 4.3.2.3.3.3  | Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C3) – Weitere<br>Untersuchungen .....  | 146        |
| 4.3.2.3.3.4  | Krankheitssymptomatik (Fatigue mittels PGIS, ergänzend<br>dargestellt) – Weitere Untersuchungen .....   | 150        |
| 4.3.2.3.3.5  | Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Weitere Untersuchungen ...   | 154        |
| 4.3.2.3.3.6  | Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (MAVE) – Weitere<br>Untersuchungen .....  | 158        |
| 4.3.2.3.3.7  | Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) –<br>Weitere Untersuchungen .....  | 159        |
| 4.3.2.3.3.8  | Verträglichkeit – Weitere Untersuchungen .....  | 163        |
| 4.3.2.3.3.9  | Subgruppenanalysen – Weitere Untersuchungen .....   | 167        |
| 4.3.2.3.4  | Liste der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen.....  | 167        |
| 4.4  | Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....  | 168        |
| 4.4.1  | Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....  | 168        |
| 4.4.2  | Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit<br>und Ausmaß.....  | 171        |
| 4.4.3  | Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer<br>Zusatznutzen besteht .....  | 182        |
| 4.5  | Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....  | 182        |
| 4.5.1  | Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....   | 182        |
| 4.5.2  | Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und<br>weiterer Untersuchungen.....  | 183        |
| 4.5.3  | Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da<br>valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ..... | 183        |
| 4.5.4  | Verwendung von Surrogatendpunkten .....   | 183        |
| 4.6  | Referenzliste.....  | 184        |
| <b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>  |   | <b>197</b> |
| <b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/<br/>Studienergebnisdatenbanken.....</b>  |   | <b>199</b> |
| <b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente<br/>mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b> |   | <b>200</b> |
| <b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in<br/>Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>            |   | <b>201</b> |
| <b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>  |   | <b>202</b> |
| <b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>   |   | <b>230</b> |

**Tabellenverzeichnis**

|   | <b>Seite</b> |
|---|--------------|
| Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse der für die Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte aus der Studie APPEX .....   | 18           |
| Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse der für die Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte aus der Studie APPOINT-PNH.....                                      | 22           |
| Tabelle 4-3: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 37           |
| Tabelle 4-4: Übersicht über häufige akute Transfusionskomplikationen und deren Symptome.....  | 39           |
| Tabelle 4-5: Übersicht über die in der Studie APPOINT-PNH erhobenen AESI.....   | 49           |
| Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 61           |
| Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....          | 61           |
| Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... | 64           |
| Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 65           |
| Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 66           |
| Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 67           |
| Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 68           |
| Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 68           |
| Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 69           |
| Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 69           |
| Tabelle 4-16: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....   | 73           |
| Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 73           |
| Tabelle 4-18: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 73           |
| Tabelle 4-19 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....  | 75           |
| Tabelle 4-20: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator> .....  | 76           |

|  |     |
|--|-----|
| Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....  | 78  |
| Tabelle 4-22: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....   | 78  |
| Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....  | 79  |
| Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....   | 79  |
| Tabelle 4-25: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....  | 79  |
| Tabelle 4-26: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 82  |
| Tabelle 4-27: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....          | 82  |
| Tabelle 4-28: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... | 85  |
| Tabelle 4-29: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....  | 86  |
| Tabelle 4-30: Studienpool – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 87  |
| Tabelle 4-31: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....   | 88  |
| Tabelle 4-32: Charakterisierung der Interventionen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....  | 89  |
| Tabelle 4-33: Charakterisierung der Studienpopulationen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....  | 89  |
| Tabelle 4-34: Angaben zur Behandlungsdauer der APPEX-Kohorte .....   | 94  |
| Tabelle 4-35: Angaben zur Patientendisposition in die Erhebungszeiträume für die APPEX-Kohorte.....  | 94  |
| Tabelle 4-36: Charakterisierung der Studienpopulationen vor und nach Gewichtung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....  | 98  |
| Tabelle 4-37: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Studien.....   | 102 |
| Tabelle 4-38: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....   | 102 |
| Tabelle 4-39: Operationalisierung von Transfusionsvermeidung .....   | 103 |
| Tabelle 4-40: Verzerrungsaspekte für Transfusionsvermeidung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....  | 105 |
| Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt „Transfusionsvermeidung“ aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....   | 106 |

|   |     |
|---|-----|
| Tabelle 4-42: Operationalisierung von Hb-Erhöpfung bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung.....   | 107 |
| Tabelle 4-43: Verzerrungsaspekte für Hb-Erhöpfung bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....   | 109 |
| Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt „Hb-Erhöpfung bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung“ aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....  | 110 |
| Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt „Hb-Erhöpfung bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung“ aus nicht randomisierten vergleichenden Studien – Sensitivitätsanalysen (ergänzend dargestellt)..... | 112 |
| Tabelle 4-46: Operationalisierung von Durchbruchhämolyse .....  | 113 |
| Tabelle 4-47: Verzerrungsaspekte für Durchbruchhämolyse – nicht randomisierte vergleichende Studien .....   | 114 |
| Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt „Durchbruchhämolyse“ aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....  | 115 |
| Tabelle 4-49: Operationalisierung von Veränderung der Retikulozytenzahl.....  | 115 |
| Tabelle 4-50: Verzerrungsaspekte für Veränderung der Retikulozytenzahl – nicht randomisierte vergleichende Studien .....  | 116 |
| Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der Retikulozytenzahl“ aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....   | 117 |
| Tabelle 4-52: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 120 |
| Tabelle 4-53: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                       | 120 |
| Tabelle 4-54: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....               | 123 |
| Tabelle 4-55: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 124 |
| Tabelle 4-56: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....   | 125 |
| Tabelle 4-57: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 126 |
| Tabelle 4-58: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 127 |
| Tabelle 4-59: Anzahl der Patienten mit auswertbaren, nicht-fehlenden Daten in APPOINT-PNH (von N=40).....   | 129 |
| Tabelle 4-60 Angaben zum Patientenfluss in der Studie APPOINT-PNH .....   | 130 |
| Tabelle 4-61: Charakterisierung der Studienpopulationen für die Studie APPOINT-PNH (FAS) – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....   | 131 |

|   |     |
|---|-----|
| Tabelle 4-62: Krankheitscharakteristika zu Baseline für die Studienpopulationen der Studie APPOINT-PNH (FAS) – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                  | 132 |
| Tabelle 4-63: Zusammenfassung der PNH-typischen Symptome zu Baseline für die Studienpopulationen der Studie APPOINT-PNH (FAS) – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 134 |
| Tabelle 4-64: Angaben zur Behandlungsdauer .....  | 136 |
| Tabelle 4-65: Begleitmedikation in der Studie APPOINT-PNH ( $\geq 10\%$ der Patienten) .....  | 136 |
| Tabelle 4-66: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....  | 139 |
| Tabelle 4-67: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen.....  | 139 |
| Tabelle 4-68: Operationalisierung der Gesamtmortalität – Weitere Untersuchungen .....   | 141 |
| Tabelle 4-69: Operationalisierung von „Krankheitssymptomatik (FACIT-Fatigue)“ – Weitere Untersuchungen .....  | 142 |
| Tabelle 4-70: Rücklaufquote für den Fragebogen FACIT-Fatigue.....   | 144 |
| Tabelle 4-71: Ergebnisse der Responderanalyse (GLMM Analyse) für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (FACIT-Fatigue)“ – Weitere Untersuchungen .....  | 145 |
| Tabelle 4-72: Operationalisierung von „EORTC QLQ-C30“ – Weitere Untersuchungen ....   | 146 |
| Tabelle 4-73: Rücklaufquote für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 .....  | 148 |
| Tabelle 4-74: Ergebnisse der Responderanalyse (GLMM Analyse) für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ – Weitere Untersuchungen .....  | 149 |
| Tabelle 4-75: Krankheitssymptomatik (Krankheitssymptomatik (Fatigue mittels PGIS)) – Weitere Untersuchungen .....   | 150 |
| Tabelle 4-76: Rücklaufquoten für den Fragebogen PGIS .....  | 152 |
| Tabelle 4-77: Ergebnisse der Responderanalyse (GLMM Analyse) für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (Fatigue mittels PGIS)“ – Weitere Untersuchungen.....                                      | 153 |
| Tabelle 4-78: Operationalisierung von „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ – Weitere Untersuchungen.....  | 154 |
| Tabelle 4-79: Rücklaufquoten für den Fragebogen EQ-5D VAS .....   | 156 |
| Tabelle 4-80: Ergebnisse der Responderanalyse (GLMM Analyse) für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ – Weitere Untersuchungen .....   | 157 |
| Tabelle 4-81: Operationalisierung von „Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (MAVE)“ – Weitere Untersuchungen .....   | 158 |
| Tabelle 4-82: Ergebnisse der Responderanalyse (GLMM Analyse) für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ – Weitere Untersuchungen ....                                | 159 |
| Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ – Weitere Untersuchungen .....   | 162 |
| Tabelle 4-84: Operationalisierung von „Verträglichkeit“ – Weitere Untersuchungen .....  | 163 |
| Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ – Weitere Untersuchungen ..   | 165 |



|  |     |
|--|-----|
| Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ – Weitere Untersuchungen ..  | 165 |
| Tabelle 4-87: Zusammenfassung der Ergebnisse der für die Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte aus der Studie APPEX .....             | 174 |
| Tabelle 4-88: Zusammenfassung der Ergebnisse der für die Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte aus der Studie APPOINT-PNH.....        | 178 |
| Tabelle 4-89: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens..... | 182 |
| Tabelle 4-90 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie APPEX nach CONSORT 2010 .....  | 203 |
| Tabelle 4-91 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie APPOINT-PNH nach TREND.....  | 214 |
| Tabelle 4-92 (Anhang): Erhebungszeitpunkte in der Studie APPOINT-PNH.....  | 229 |
| Tabelle 4-93 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie APPEX.....                                    | 231 |

**Abbildungsverzeichnis**

|  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....      | 63           |
| Abbildung 4-2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....  | 74           |
| Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 84           |
| Abbildung 4-4: Studiendesign der Studie APPEX.....   | 92           |
| Abbildung 4-5: Love Plot zur Darstellung der Balance der Kovariaten zu Baseline vor und nach der Gewichtung.....   | 97           |
| Abbildung 4-6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                    | 122          |
| Abbildung 4-7: Studienverlauf der APPOINT-PNH-Studie (Datenschnitt: 02. November 2022).....  | 128          |
| Abbildung 4-8 (Anhang): Patientenfluss der APPEX-Kohorte. Der Patientenfluss der APPOINT-Kohorte ist in Abbildung 4-9 dargestellt.....                                 | 214          |
| Abbildung 4-9 (Anhang): Patientenfluss der Studie APPOINT-PNH.....   | 228          |

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>   |
|------------------|--|
| AESI             | Adverse Event of Special Interest  |
| AIPW             | Augmented Inverse Probability Weighted                                   |
| ANCOVA           | Analysis of Covariance   |
| ATT              | Average Treatment Effect on the Treated                                  |
| CMQ              | Customized MedDRA Query  |
| CONSORT          | Consolidated Standards of Reporting Trials                               |
| COVID-19         | Coronavirus-Erkrankung 2019  |
| CTCAE            | Common Terminology Criteria for Adverse Events                           |
| DGHO             | Deutschen 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   |
| EK               | Erythrozytenkonzentrat   |
| EKG              | Elektrokardiogramm   |
| EORTC            | European Organisation for Research and Treatment of Cancer               |
| EQ-5D-VAS        | EQ-5D Visual Analogue Scale  |
| ESA              | Erythropoiesis-stimulating agent (Erythropoese-stimulierender Wirkstoff) |
| FACIT            | Functional Assessment of Chronic Illness Therapy                         |
| FAS              | Full Analysis Set  |
| GLMM             | generalisiertes lineares gemischtes Modell                               |
| Hb               | Hämoglobin   |
| HBV              | Hepatitis-B-Virus  |
| HCV              | Hepatitis-C-Virus  |
| HIF              | Hypoxie-induzierter Faktor   |
| HIF-PHI          | HIF-Prolylhydroxylase-Inhibitor  |
| HIV              | Human Immunodeficiency Virus   |
| ICE              | Intercurrent Event   |
| InGef            | Institut für angewandte Gesundheitsforschung                             |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>   |
|------------------|--|
| INR              | International Normalized Ratio                                       |
| ITT              | Intention to treat   |
| i.v.             | intravenös   |
| KI               | Konfidenzintervall   |
| LDH              | Laktatdehydrogenase  |
| MAVE             | Major Adverse Vascular Events  |
| MedDRA           | Medical Dictionary for Regulatory Activities                         |
| MMRM             | Mixed Effect Model Repeat Measurement                                |
| MTC              | Mixed Treatment Comparison   |
| n                | Zahl der Patienten in der jeweiligen Kategorie                       |
| N                | Zahl der eingeschlossenen Patienten                                  |
| n.e.             | Nicht erreicht   |
| NTI              | Narrow Therapeutic Index   |
| OR               | Odds Ratio   |
| P-gp             | P-Glykoprotein   |
| PGIS             | Patient Global Impression Scale                                      |
| PNH              | paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie                                |
| PRO              | Patient Reported Outcome   |
| PT               | Preferred Terms nach MedDRA  |
| RBC              | Red Blood Cell   |
| RCT              | Randomized Controlled Trial  |
| RD               | Risikodifferenz  |
| RR               | Risk Ratio   |
| SAP              | Statistischer Analyseplan  |
| SD               | Standard Deviation   |
| SGB              | Sozialgesetzbuch   |
| SMD              | standardisierte Mittelwertdifferenz                                  |
| SMQs             | Standardised MedDRA Queries  |
| SOC              | System Organ Class nach MedDRA                                       |
| STE              | Surrogate Threshold Effects  |
| STROBE           | Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>  |
|------------------|---|
| SUE              | Schwerwiegendes UE  |
| TREND            | Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design |
| U                | Unit  |
| UE               | Unerwünschtes Ereignis  |
| ULN              | Upper Limit of Normal   |
| VAS              | Visuelle Analogskala  |
| 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 0)
- 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 des vorliegenden Dossiermoduls 4B ist die Population der Patienten, die naiv gegenüber der Behandlung mit einem Komplementinhibitor sind (nicht vorbehandelte Patienten). Die Module mit der Kodierung A beziehen sich auf die Population der Patienten, die bereits mit einem Komplementinhibitor behandelt wurden (vorbehandelte Patienten).

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 die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Iptacopan zur Behandlung nicht vorbehandelter erwachsener Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen auf Basis der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studie sowie einer nicht-randomisierten vergleichenden Studie. Die Bewertung soll dabei bezüglich patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien „Mortalität“, „Morbidity“ und „Verträglichkeit“ erfolgen.

##### **Datenquellen**

Die Bewertung erfolgte auf Grundlage der pivotalen Zulassungsstudie APPOINT-PNH (CLNP023C12301) sowie der nicht-randomisierten vergleichenden Studie APPEX (CLNP023N12002R), da die nicht-kontrollierte zulassungsbegründende Phase-III Studie APPOINT-PNH ohne Vergleichsarm durchgeführt wurde.

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

Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 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 Zusatznutzen auf der Grundlage der Zulassungsstudien erfolgt. Der Bewertung wurden daher die einarmige Zulassungsstudie von Iptacopan (APPOINT-PNH) sowie die nicht-randomisierte vergleichende Studie APPEX zugrunde gelegt.

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

Bei den in die Bewertung eingeschlossenen Studien handelt es sich um die vergleichende, nicht-randomisierte Studie APPEX und die internationale, multizentrische, offene, einarmige Phase-III Studie APPOINT-PNH.

Für die vergleichende, nicht-randomisierte Studie APPEX wurde das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene systematisch untersucht. Für die internationale, multizentrische, offene, einarmige Phase-III Studie APPOINT-PNH erfolgte eine beschreibende Diskussion einzelner Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. Da Ergebnisse einarmiger Studien als potenziell hoch verzerrt angesehen werden, erfolgte keine weitere Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studien- sowie Endpunktebene.

### **APPEX**

Bei der vergleichenden, nicht-randomisierten Studie APPEX handelt es sich gemäß den Vorgaben der VerfO des G-BA (5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V, § 5, Abs. 6) um eine Studie mit dem Evidenzgrad III: „retrospektiv vergleichende Studien“. Die Studie wurde auf Basis der Angaben des Studienprotokolls sowie des Studienberichts beschrieben.

Es handelt sich dabei um einen prospektiv geplanten adjustierten indirekten Vergleich zwischen Iptacopan und Eculizumab bzw. Ravulizumab basierend auf patientenindividuellen Daten. Für die Iptacopan-Kohorte wurden die Patientendaten der Zulassungsstudie APPOINT-PNH herangezogen. Für die Vergleichskohorte wurden Daten aus dem Versorgungsalltag von Patienten, die mit einem Anti-C5-Antikörper behandelt wurden, aus Registern und Krankenhaus-Datenbanken des Hôpital Saint-Louis in Frankreich und des St. James's University Hospital in Großbritannien herangezogen. Die Interventionsgruppen wurden in einem adjustierten Vergleich, nach zuvor systematisch identifizierten Confoundern, untersucht. Es war keine Verblindung der Patienten möglich. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird konservativ als hoch eingestuft, wobei den Unsicherheiten mittels Studienplanung entsprechend des IQWiG Rapid Reports zur „Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung“ bestmöglich begegnet wurde. Dies umfasst insbesondere die folgenden Kernaspekte:

- „Emulation of target trials“;
- Detaillierter statistischer Analyseplan, in dem sämtliche Analysemethoden unter Definition von Entscheidungsstrukturen und Kriterien der Modellauswahl auf Grundlage der tatsächlichen Datenbeschaffenheit präspezifiziert sind;
- Adjustierung für Störgrößen (Confounder), die vorab systematisch identifiziert und durch klinische Experten strukturiert validiert wurden.

Die Entwicklung und finale Auswahl des Propensity-Score-Modells erfolgte verblindet bzgl. der Ergebnisse und wurde dokumentiert, wodurch eine ergebnisunabhängige Berichterstattung sichergestellt war.

### **APPOINT-PNH**

Die internationale, multizentrische, offene Phase-III Studie APPOINT-PNH, auf der die Zulassung von Iptacopan basiert, wurde nach ICH GCP-Standards für klinische Prüfungen durchgeführt. Die Studie wurde auf Basis der Angaben des Studienprotokolls sowie



Studienberichts und den dazugehörigen Zusatzanalysen inklusive der Volltextpublikationen beschrieben.

Bei dieser Studie handelt es sich gemäß den Vorgaben der Verfo des G-BA (5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V, § 5, Abs. 6) um den Evidenzgrad IV: „Fallserien und andere nicht vergleichende Studien“. Die Studie wurde adäquat geplant, durchgeführt und ausgewertet. Alle berücksichtigten Endpunkte sind im betrachteten Anwendungsgebiet etabliert und patientenrelevant; sie wurden valide erhoben und adäquat operationalisiert.

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

Die Bewertung beruht auf der internationalen, multizentrischen, offenen, nicht-kontrollierten Phase-III Studie APPOINT-PNH, auf der die Zulassung von Iptacopan basiert, sowie der APPEX-Studie. Bei der APPEX-Studie handelt es sich um einen adjustierten indirekten Vergleich zwischen Iptacopan und Eculizumab bzw. Ravulizumab basierend auf patientenindividuellen Daten. Für die Iptacopan-Kohorte wurden die Patientendaten der Zulassungsstudie APPOINT-PNH herangezogen. Für die Vergleichskohorte wurden Daten aus dem Versorgungsalltag von Patienten, die mit einem Anti-C5-Antikörper behandelt wurden, aus Registern und Krankenhaus-Datenbanken des Hôpital Saint-Louis in Frankreich und des St. James's University Hospital in Großbritannien herangezogen. Die Interventionsgruppen wurden sowohl in einem adjustierten Vergleich, nach zuvor systematisch identifizierten Confoundern, untersucht.

### **Ergebnisse der Studien APPOINT-PNH und APPEX**

Die Nachweise zum Zusatznutzen beruhen auf der 24-wöchigen Hauptbehandlungsphase von APPOINT-PNH als Äquivalent zum 200 Tage umfassenden Erhebungszeitraum in APPEX (siehe Tabelle 4-1). Für die patientenrelevanten Endpunkte lassen sich die Ergebnisse der nicht randomisierten, vergleichenden APPEX-Studie und der nicht-kontrollierten Phase III-Studie APPOINT-PNH wie folgt zusammenfassen (siehe Tabelle 4-1 und Tabelle 4-2):

#### ***Mortalität***

Im betrachteten Zeitraum traten keine Todesfälle auf.

#### ***Morbidität***

##### ***Transfusionsvermeidung***

Für den Endpunkt Vermeidung von EK (Erythrozytenkonzentrat)-Transfusionen zeigte sich mit einer Anteilsdifferenz von 38,8 % [95 %-KI: 15,1; 62,5] eine Überlegenheit von Iptacopan gegenüber einer Anti-C5-Antikörper-Behandlung (siehe Tabelle 4-1). Damit lag die Obergrenze des gewichteten 95 %-KI unter Anti-C5-Antikörper-Behandlung mit 73,3 % deutlich unter der Untergrenze des 95 %-KI von 92,5 % bei Behandlung mit Iptacopan.

##### ***Hb-Erhöhung um $\geq 2$ g/dl***

Für den Endpunkt Hb-Erhöhung um  $\geq 2$  g/dl bei gleichzeitiger Vermeidung von EK-Transfusionen zeigte sich mit einer Anteilsdifferenz von 68,2 % [95 %-KI: 40,9; 95,6] eine

Überlegenheit von Iptacopan gegenüber einer Anti-C5-Antikörper-Behandlung (siehe Tabelle 4-1). Damit lag die Obergrenze des gewichteten 95 %-KI unter Anti-C5-Antikörper-Behandlung mit 42,0 % deutlich unter der Untergrenze des 95 %-KI von 82,5 % bei Behandlung mit Iptacopan. Somit zeigt sich eine deutliche Überlegenheit bei der Behandlung mit Iptacopan im Hinblick auf die Hb-Erhöhung um  $\geq 2$  g/dl.

#### *Hb-Erhöhung auf $\geq 12$ g/dl*

Ein Vorteil von Iptacopan gegenüber einer Anti-C5-Antikörper-Behandlung zeigte sich ebenfalls für den Endpunkt Hb-Erhöhung auf  $\geq 12$  g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung mit einer Anteilsdifferenz von 53,4 % [95 %-KI: 31,4; 75,3] (siehe Tabelle 4-1). Damit lag die Obergrenze des gewichteten 95 %-KI unter Anti-C5-Antikörper-Behandlung mit 21,1 % deutlich unter der Untergrenze des 95 %-KI von 47,5 % bei Behandlung mit Iptacopan. Somit zeigt sich eine deutliche Überlegenheit bei der Behandlung mit Iptacopan im Hinblick auf die Hb-Erhöhung auf  $\geq 12$  g/dl.

#### *Durchbruchhämolyse*

Für den Endpunkt Durchbruchhämolyse zeigte sich mit keinem Ereignis in der APPOINT-Kohorte und 15 Ereignissen (10 Patienten (11,8 %) mit mindestens einem Ereignis) in der APPEX-Kohorte ein Vorteil von Iptacopan gegenüber einer Anti-C5-Antikörper-Behandlung. Die adjustierte jährliche Rate in der APPOINT-Kohorte betrug 0,0 [95 %-KI: 0,00; 0,17] und 0,3 [95 %-KI: 0,16; 0,65] in der APPEX-Kohorte.

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse der für die Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte aus der Studie APPEX

| Endpunktkategorie<br>Endpunkt   | Iptacopan<br>(APPOINT-Kohorte)<br>Ereignisanteil bzw.<br>Responderanteil <sup>a</sup> [95 %-KI]<br>bzw. adjustierte jährliche<br>Rate [95 %-KI] | Anti-C5-Antikörper<br>(APPEX-Kohorte)<br>Ereignisanteil bzw.<br>Responderanteil <sup>b</sup> [95 %-KI]<br>bzw. adjustierte jährliche<br>Rate [95 %-KI] | Iptacopan vs.<br>Anti-C5-Antikörper<br>Anteildifferenz <sup>c</sup><br>[95 %-KI]<br>Wahrscheinlichkeit | Ausmaß des<br>Zusatznutzens                   |
|---|---|--|--|---|
| <b>Mortalität</b>   |   |  |  |   |
| <b>Gesamt mortalität<sup>d</sup></b>  | 0,0 %   | 0,0 %  | - <sup>e</sup>   | Zusatznutzen nicht<br>belegt                  |
| <b>Morbidität</b>   |   |  |  |   |
| <b>Transfusionsvermeidung<sup>f</sup></b>   | 97,6 % [92,5; 100,0]  | 59,0 % [43,7; 73,3]  | 38,8 % [15,1; 62,5]<br>Wahrscheinlichkeit:<br>Anhaltspunkt   | <b>Zusatznutzen,<br/>Ausmaß: beträchtlich</b> |
| <b>Hb-Erhöhung bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung<sup>g</sup></b>  |   |  |  |   |
| Hb-Erhöhung um $\geq 2$ g/dl bei<br>gleichzeitiger<br>Transfusionsvermeidung  | 92,2 % [82,5; 100]  | 27,9 % [15,0; 42,0]  | 68,2 % [40,9; 95,6]<br>Wahrscheinlichkeit:<br>Anhaltspunkt   | <b>Zusatznutzen,<br/>Ausmaß: beträchtlich</b> |
| Hb-Erhöhung auf $\geq 12$ g/dl bei<br>gleichzeitiger<br>Transfusionsvermeidung  | 62,8 % [47,5; 77,5]   | 11,5 % [3,7; 21,1]   | 53,4 % [31,4; 75,3]<br>Wahrscheinlichkeit:<br>Anhaltspunkt   |   |
| <b>Durchbruchhämolyse<sup>h</sup></b>   | Jährliche Rate:<br>0,00 [0,00; 0,17]  | Jährliche Rate:<br>0,3 [0,16; 0,65]  | - <sup>i</sup>   | Zusatznutzen nicht<br>belegt                  |
| <sup>a</sup> Aus dem jeweils verwendeten Modell für die Endpunkte „Transfusionsvermeidung“ und „Hb-Erhöhung bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung“ geschätzte marginale Responderanteile.<br><sup>b</sup> Gewichtete Responderanteile abgeleitet aus der erweiterten Inverse-Probability-Weighting (AIPW)-Schätzung.<br><sup>c</sup> Average Treatment Effect on the Treated (ATT).<br><sup>d</sup> In der APPOINT-Kohorte trat weder in der 24-wöchigen Hauptbehandlungsphase noch in der 24-wöchigen Extensionsphase ein Todesfall auf. In der APPEX-Kohorte gab es insgesamt 10 Todesfälle, die jedoch alle nach der für den Vergleich mit der APPOINT-Kohorte relevanten Beobachtungsdauer von 200 Tagen auftraten. |   |  |  |   |

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

| <b>Endpunktkategorie</b><br><b>Endpunkt</b>  | <b>Iptacopan</b><br><b>(APPOINT-Kohorte)</b><br><b>Ereignisanteil bzw.</b><br><b>Responderanteil<sup>a</sup> [95 %-KI]</b><br><b>bzw. adjustierte jährliche</b><br><b>Rate [95 %-KI]</b> | <b>Anti-C5-Antikörper</b><br><b>(APPEX-Kohorte)</b><br><b>Ereignisanteil bzw.</b><br><b>Responderanteil<sup>b</sup> [95 %-KI]</b><br><b>bzw. adjustierte jährliche</b><br><b>Rate [95 %-KI]</b> | <b>Iptacopan vs.</b><br><b>Anti-C5-Antikörper</b><br><b>Anteildifferenz<sup>c</sup></b><br><b>[95 %-KI]</b><br><b>Wahrscheinlichkeit</b> | <b>Ausmaß des</b><br><b>Zusatznutzens</b> |
|--|--|---|--|---|
| <p><sup>e</sup> nicht berechnet.</p> <p><sup>f</sup> In der APPOINT-Kohorte war „Transfusionsvermeidung“ definiert als der Anteil der Patienten, die zwischen Tag 14 und Tag 168 keine Transfusion erhielten bzw. keines der Transfusionskriterien erfüllten. In der APPEX-Kohorte war „Transfusionsvermeidung“ definiert als der Anteil der Patienten, die zwischen Tag 15 und Tag 200 keine Transfusion erhielten.</p> <p><sup>g</sup> APPOINT-Kohorte: Hb-Erhöhung um <math>\geq 2</math> g/dl bzw. auf <math>\geq 12</math> g/dl zwischen Tag 126 und Tag 168 bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung zwischen Tag 14 und Tag 168. APPEX-Kohorte: Hb-Erhöhung um <math>\geq 2</math> g/dl bzw. auf <math>\geq 12</math> g/dl zwischen Tag 100 und Tag 200 bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung zwischen Tag 15 und Tag 200.</p> <p><sup>h</sup> Adjustierte jährliche Durchbruchhämolyse-Rate basierend auf dem Zeitraum von Tag 1 bis Tag 168 für die APPOINT-Kohorte bzw. von Tag 1 bis Tag 200 für die APPEX-Kohorte.</p> <p><sup>i</sup> Ratenverhältnis nicht sinnvoll interpretierbar.</p> <p>Abkürzungen: AIPW, Augmented Inverse Probability Weighted; ATT, Average Treatment Effect on the Treated; Hb, Hämoglobin; KI, Konfidenzintervall</p> |  |   |  |   |

Für Endpunkte ohne Erhebung in der APPEX-Studie sind die Ergebnisse der Studie APPOINT-PNH im Folgenden und in Tabelle 4-2 dargestellt:

*FACIT-Fatigue – Verbesserung um  $\geq 8$  Punkte gegenüber Baseline*

Aus der Responderanalyse ergab sich für mehr als die Hälfte der Patienten unter einer Behandlung mit Iptacopan eine klinisch relevante Verbesserung der belastenden Fatigue (siehe Tabelle 4-2). So betrug der aus der GLMM-Analyse modellgeschätzte Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des FACIT-Fatigue um  $\geq 8$  Punkte unter der Therapie mit Iptacopan 61,5% [95%-KI: 47,6; 76,0].

*EORTC QLQ-C30 – Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte gegenüber Baseline*

Aus der Responderanalyse ergab sich für mehr als die Hälfte der Patienten unter einer Behandlung mit Iptacopan eine klinisch relevante Verbesserung der belastenden Fatigue (70,3% [95%-KI: 57,3; 81,5]), des Appetitverlustes (58,3 % [95%-KI: 43,0; 71,6]) und der Dyspnoe (57,9% [95%-KI: 43,7; 71,1]) (siehe Tabelle 4-2).

*PGIS (ergänzend) – Verbesserung um  $\geq 1$  Kategorie gegenüber Baseline*

Die in Tabelle 4-2 dargestellten Ergebnisse zum PGIS bestätigen die Wirksamkeit von Iptacopan bezüglich einer klinisch relevanten Verbesserung der Fatigue, die bereits mittels FACIT-Fatigue und EORTC QLQ-C30 gezeigt wurde. So lag der aus der GLMM-Analyse modellgeschätzte Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der mittels PGIS erhobenen Fatigue um mindestens eine Kategorie bei 71,2 % [95 %-KI: 58,1; 82,9] unter der Therapie mit Iptacopan (siehe Tabelle 4-2).

*Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

Aus der in Tabelle 4-2 dargestellten Responderanalyse ergab sich ein modellgeschätzter Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D VAS um  $\geq 15$  Punkte von 55,2 % [95 %-KI: 39,2; 68,8] unter der Behandlung mit Iptacopan (siehe Tabelle 4-2).

*MAVE*

In der Studie APPOINT-PNH traten in der Hauptbehandlungs- und Extensionsphase keine MAVE unter der Behandlung mit Iptacopan auf (siehe Tabelle 4-2 und Anhang 4-G, Abschnitt 3.7).

***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

*EORTC QLQ-C30 – Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte gegenüber Baseline*

Für die Globalskala des EORTC QLQ-C30 betrug der modellgeschätzte Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung unter einer Behandlung mit Iptacopan 76,3 % [95 %-KI: 63,5; 87,1] (siehe Tabelle 4-2). Auch für die Funktionsskalen „körperliche Funktion“ (64,1 % [95%-KI: 50,4; 76,6]), „Rollenfunktion“ (60,6 % [95%-KI: 46,4; 73,8]), „emotionale Funktion“ (50,7 % [95%-KI: 37,0; 64,6]) und „soziale Funktion“ (51,5 % [95%-KI: 37,8; 64,4]) zeigte mindestens die Hälfte der behandelten Patienten eine modellgeschätzte Response.

### ***Verträglichkeit***

#### *Schwere unerwünschte Ereignisse*

Die Mehrzahl der UE wurde als leicht (26 Patienten, 65 %) oder moderat (10 Patienten, 25 %) eingestuft. Bei einem Patienten (2,5 %) trat ein schweres UE (Brustschmerz und bakterielle Pneumonie) auf (siehe Tabelle 4-2).

#### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*

Für 4 Patienten (10,0 %) wurden SUE berichtet (Katarakt, COVID-19, bakterielle Pneumonie und Diabetes mellitus Typ 2) (siehe Tabelle 4-2).

#### *Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse*

Kein Patient brach die Behandlung mit Iptacopan aufgrund von UE ab oder hatte eine Dosisunterbrechung (siehe Tabelle 4-2).

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse der für die Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte aus der Studie APPOINT-PNH

| <b>Endpunktkategorie<br/>Endpunkt</b>  | <b>Iptacopan<br/>Ereignisanteil bzw. Responderanteil<sup>a</sup> [95 %-KI]</b> |
|--|--|
| <b>Fatigue (FACIT-Fatigue – Verbesserung um ≥ 8 Punkte<sup>b</sup>)</b>  | 61,5 % [47,6; 76,0]  |
| <b>Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Verbesserung um ≥ 10 Punkte<sup>b</sup>)</b>   |  |
| Fatigue  | 70,3 % [57,3; 81,5]  |
| Übelkeit / Erbrechen   | 28,6 % [16,0; 42,8]  |
| Schmerzen  | 41,8 % [28,3; 54,9]  |
| Dyspnoe  | 57,9 % [43,7; 71,1]  |
| Schlaflosigkeit  | 37,4 % [25,2; 50,2]  |
| Appetitverlust   | 58,3 % [43,0; 71,6]  |
| Obstipation  | 19,7 % [9,7; 31,6]   |
| Diarrhö  | - <sup>c</sup>   |
| <b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Verbesserung um ≥ 15 Punkte<sup>b</sup>)</b>  | 55,2 % [39,2; 68,8]  |
| <b>MAVE</b>  | 0,0 %  |
| <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>  |  |
| <b>EORTC QLQ-C30 (Verbesserung um ≥ 10 Punkte<sup>b</sup>)</b>   |  |
| Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität (Globalskala)  | 76,3 % [63,5; 87,1]  |
| Körperliche Funktion   | 64,1 % [50,4; 76,6]  |
| Rollenfunktion   | 60,6 % [46,4; 73,8]  |
| Emotionale Funktion  | 50,7 % [37,0; 64,6]  |
| Kognitive Funktion   | 28,3 % [16,7; 41,5]  |
| Soziale Funktion   | 51,5 % [37,8; 64,4]  |
| <b>Verträglichkeit</b>   |  |
| <b>Schwere UE</b>  | 2,5 %  |
| <b>SUE</b>   | 10,0 %   |
| <b>Abbrüche wegen UE</b>   | 0,0 %  |
| <sup>a</sup> Aus dem verwendeten Modell für patientenberichtete Zielgrößen geschätzte marginale Responderanteile.<br><sup>b</sup> 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.<br><sup>c</sup> Nicht schätzbar aufgrund von Konvergenzproblemen im Zusammenhang mit der niedrigen Ereignisrate.<br><br>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; KI, Konfidenzintervall; MAVE, Major Adverse Vascular Event; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; SUE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE, unerwünschtes Ereignis; VAS, visuelle Analogskala |  |

## Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

In die Gesamtschau fließen sowohl die Ergebnisse der vergleichenden Studie APPEX als auch der Zulassungsstudie APPOINT-PNH ein. Die Patienten aus der Studie APPOIN-PNH bilden die Iptacopan-Kohorte für die APPEX-Studie. Der adjustierte indirekte Vergleich zwischen der Studienpopulation der APPOINT-PNH-Studie und der APPEX-Kohorte wurde bestmöglich nach den methodischen Anforderungen gemäß IQWiG Rapid Report 2020 geplant und durchgeführt. In den Auswertungen des adjustierten Vergleichs zeigen die Effekte ausschließlich Überlegenheit von Iptacopan gegenüber der Anti-C5-Antikörpertherapie.

### *Mortalität*

Im betrachteten Zeitraum traten keine Todesfälle auf. Ein Zusatznutzen in der Kategorie „Mortalität“ ist deshalb **nicht belegt**.

### *Morbidität*

Die Ergebnisse der APPEX-Studie belegen unter der Therapie mit Iptacopan eine **Verbesserung der hämolytischen Anämie bei gleichzeitiger Vermeidung von EK-Transfusionen**. So zeigte sich gegenüber der Anti-C5-Antikörper-Therapie eine Überlegenheit von Iptacopan bezüglich der Transfusionsvermeidung (Anteilsdifferenz: 38,8 % [95 %-KI: 15,1; 62,5]). Auch ohne den Erhalt von EK-Transfusionen führte Iptacopan bei der Mehrzahl der Patienten zu einer Verbesserung der Anämie. Mit einer Anteilsdifferenz von 68,2 % [95 %-KI: 40,9; 95,6] bzw. 53,4 % [95 %-KI: 31,4; 75,3] erreichten deutlich mehr Patienten unter Iptacopan-Behandlung bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung eine klinisch relevante Hb-Erhöhung um  $\geq 2$  g/dl bzw. eine Normalisierung des Hb-Werts auf  $\geq 12$  g/dl als Patienten unter einer Anti-C5-Antikörper-Behandlung. Eine Überlegenheit von Iptacopan zeigte sich auch bezüglich der Durchbruchhämolyse, die unter Behandlung mit Iptacopan bei keinem Patienten auftrat, während 10 Patienten (11,8 %) unter einer Anti-C5-Antikörper-Behandlung mindestens eine Durchbruchhämolyse hatten.

Für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (mittels FACIT-Fatigue, EORTC QLQ-C30 und ergänzend PGIS), MAVe und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) liegen allein die nicht vergleichenden Daten der Zulassungsstudie APPOINT-PNH vor, da patientenberichtete Symptome und Lebensqualität im Versorgungsalltag nicht oder nur sehr eingeschränkt erfasst werden können und somit hoch verzerrt sind. Die Daten zur Entwicklung der Krankheitssymptomatik und Lebensqualität im zeitlichen Verlauf der Behandlung mit Iptacopan sind jedoch auch ohne Vergleich patientenrelevant und sollten daher in der Gesamtschau für die Ableitung des Zusatznutzens Berücksichtigung finden. Als Ergebnis der Studie APPOINT-PNH zeigte die Mehrheit der PNH-Patienten unter einer Behandlung mit Iptacopan eine **deutliche Verbesserung der Krankheitssymptomatik, insbesondere der Fatigue**, in allen verwendeten Instrumenten (FACIT-Fatigue: 61,5 % [95 %-KI: 47,6; 76,0]; EORTC QLQ-C30: 70,3 % [95 %-KI: 57,3; 81,5]; PGIS: 71,2 % [95 %-KI: 58,1; 82,9]). Ebenso konnte eine Verbesserung der EQ-5D VAS in mehr als der Hälfte der Patienten erzielt werden (55,2 % [95 %-KI: 39,2; 68,8]). Gleichzeitig wurden weder in der Hauptbehandlungs- noch in der Extensionsphase der Studie APPOINT-PNH MAVe gemeldet.



Mit den bedeutsamen Vorteilen bei den Morbiditätsendpunkten wird unter der Therapie mit Iptacopan eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV bewirkt:

- Durch die Kontrolle der krankheitsbedingten Hämolyse mit Normalisierung der Hb-Werte bei gleichzeitiger Vermeidung von Transfusionen sowie der Verbesserung der klinisch im Vordergrund stehenden Symptome Fatigue und Dyspnoe werden zentrale Therapieziele im vorliegenden Indikationsgebiet erreicht. 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.
- Unter der Behandlung mit Anti-C5-Antikörpern können persistierende Anämien aufgrund einer extravasalen Hämolyse zu unbefriedigenden Behandlungsergebnissen und reduzierter Lebensqualität führen. Von besonderer Bedeutung ist hierbei die stark ausgeprägte und andauernde Fatigue, die eines der zentralen und am stärksten belastenden Symptome der Erkrankung ist. Iptacopan hemmt sowohl die intravasale als auch die extravasale Hämolyse bei Patienten mit PNH. 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.
- Mit der Freiheit von Transfusionen wird unter Iptacopan zugleich das Risiko gravierender, potenziell lebensbedrohlicher Folgekomplikationen (z. B. aufgrund allergischer oder hämolytischer Transfusionsreaktionen, transfusionsassoziierter Volumenüberladung / akuter Lungeninsuffizienz, Übertragung von Infektionserregern bzw. Hämosiderose) sowie damit verbundener schwerwiegender Symptome relevant reduziert. Auch die Verhinderung von Durchbruchhämolyse, die ebenfalls mit schwerwiegenden Komplikationen wie Thrombosen, Nierenversagen oder einem lebensbedrohlichen Hämoglobinabfall 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 Anhaltspunkt 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 eine ebenso

deutliche Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bewirkt. So erreichten unter Iptacopan am Ende der Hauptbehandlungsphase 75 % der Patienten eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands / Lebensqualität.

Die positiven Effekte 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.

Für die vorliegende Patientenpopulation kann das Ausmaß des Zusatznutzens auf Basis der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aufgrund fehlender Vergleichsdaten aus der APPEX-Kohorte allerdings **nicht quantifiziert** werden.

### ***Verträglichkeit***

Wie die Ergebnisse der APPOINT-PNH-Studie belegen, wird das Ausmaß des Zusatznutzens nicht durch ein ungünstiges Sicherheitsprofil von Iptacopan eingeschränkt. Im Gegenteil, die Sicherheitsanalyse der Studie zeigt, dass die Iptacopan-Therapie verträglich und Nebenwirkungen gut behandelbar sind. Zu den am häufigsten gemeldeten UE nach PT gehörten Kopfschmerzen (27,5 %), COVID-19 (15,0 %) und Infektionen der oberen Atemwege (12,5 %). Es trat lediglich bei einem Patienten ein schweres unerwünschtes Ereignis (2,5 %) auf (Brustschmerz und bakterielle Pneumonie). Für 4 Patienten (10,0 %) wurden SUE berichtet (Katarakt, COVID-19, bakterielle Pneumonie und Diabetes mellitus Typ 2). Therapieabbrüche oder Dosisunterbrechungen aufgrund von UE waren unter der Therapie mit Iptacopan im gesamten Studienverlauf nicht zu verzeichnen. Bei längerer Nachbeobachtung im Rahmen der Extensionsphase der Studie traten ebenfalls keine neuen oder unerwarteten Sicherheitsrisiken auf (siehe Anhang 4-G, Abschnitt 3.4).

Für die vorliegende Patientenpopulation kann das Ausmaß des Zusatznutzens auf Basis der Sicherheit aufgrund fehlender Vergleichsdaten aus der APPEX-Kohorte allerdings **nicht quantifiziert** werden.

### **Gesamtbewertung**

Der Zusatznutzen von Iptacopan gegenüber der Anti-C5-Antikörper-Therapie (Eculizumab bzw. Ravulizumab) bei nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen, ergibt sich aus der Verbesserung der Anämie bei gleichzeitiger Vermeidung von EK-Transfusionen und wird gestützt durch die unter Iptacopan erreichte bedeutsame Verbesserung von Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität. Aufgrund der Größe der beobachteten Effekte sowie der einheitlichen Effektrichtung über alle betrachteten Endpunkte hinweg kann die Überlegenheit von Iptacopan außerdem nicht dem alleinigen Einfluss von Störgrößen zugeschrieben werden. Den Vorteilen von Iptacopan stehen dabei keinerlei relevante Nachteile wie z. B. bei den Nebenwirkungen gegenüber. In der Gesamtschau der vorliegenden Evidenz ergeben sich

klinisch relevante, positive Effekte von Iptacopan. Das beobachtete Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Iptacopan ist als vorteilhaft und klinisch relevant einzustufen. 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, zum anderen entfallen Belastungen durch die Infusion sowie die damit verbundenen regelmäßigen Arztbesuche, was insbesondere vor dem Hintergrund der chronischen Erkrankungssituation, die eine potenziell lebenslange Behandlung erfordert, für die Patienten von hohem Stellenwert ist.

Basierend auf den vorliegenden Ergebnissen lässt sich für Iptacopan ein **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für die im vorliegenden Nutzendossier betrachtete Patientenpopulation ableiten.

## 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 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 [1]. 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 dabei auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien [2].

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 des vorliegenden Dossiermoduls 4B ist die Population der Patienten, die naiv gegenüber der Behandlung mit einem Komplementinhibitor

sind (nicht vorbehandelte Patienten). Die Module mit der Kodierung A beziehen sich auf die Population der Patienten, die bereits mit einem Komplementinhibitor behandelt wurden (vorbehandelte Patienten). Da die nicht-kontrollierte zulassungsbegründende Phase III-Studie APPOINT-PNH (CLNP023C12301) ohne Vergleichsarm durchgeführt wurde, wurde im Rahmen der nicht-randomisierten Studie APPEX (CLNP023N12002R) vergleichende Evidenz zwischen Iptacopan und Eculizumab bzw. Ravulizumab basierend auf patientenindividuellen Daten generiert. Ziel der vorliegenden Untersuchung ist deshalb die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Iptacopan als Monotherapie bei der Behandlung nicht vorbehandelter erwachsener Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen, auf Basis der nicht-randomisierten vergleichenden Studie APPEX und der zulassungsbegründenden Studie APPOINT-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 [2]. 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, 4.3.2.2 und 4.3.2.3 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](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-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.

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

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen<sup>1</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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.

---

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



*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.

#### **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.

#### **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.*

Bei den in die Bewertung eingeschlossenen Studien handelt es sich um die vergleichende, nicht-randomisierte Studie APPEX und die internationale, multizentrische, offene, einarmige Phase-III Studie APPOINT-PNH.

Für die vergleichende, nicht-randomisierte Studie APPEX wurde das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene systematisch untersucht. Dazu wurden relevante Studienprotokolle, statistische Analysepläne sowie Studienberichte herangezogen [3-6]. Details zum Verzerrungspotenzial sind den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen. Auf eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte wurde verzichtet, da keine randomisierten Studien eingeschlossen wurden. Dieses Vorgehen entspricht der geforderten Methodik.

Für die internationale, multizentrische, offene, einarmige Phase-III Studie APPOINT-PNH erfolgte eine beschreibende Diskussion einzelner Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. Dazu wurden relevante Studienprotokolle, statistische Analysepläne sowie Studienberichte und Volltextpublikationen herangezogen [7-10]. Da Ergebnisse einarmiger Studien als potenziell hoch verzerrt angesehen werden, erfolgte keine weitere Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studien- sowie Endpunktebene.

## 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

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

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

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

Bei den in die Bewertung eingeschlossenen Studien handelt es sich um die vergleichende, nicht-randomisierte Studie APPEX und die internationale, multizentrische, offene, einarmige Phase-III Studie APPOINT-PNH.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der Studie APPEX erfolgte mit Hilfe des CONSORT-Statements (siehe Tabelle 4-90). Informationen zu der einarmigen Studie APPOINT-PNH wurden anhand des Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design (TREND)-Statements beschrieben (siehe Tabelle 4-91). Informationen der eingeschlossenen Studien wurden jeweils dem Studienprotokoll bzw. dem Studienbericht, den relevanten Publikationen bzw. allen weiteren öffentlichen Quellen wie Studienregistereinträgen oder Dokumenten zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V, soweit diese für die Studien zur Verfügung stehen, entnommen. Der Patientenfluss der Studien APPEX sowie APPOINT-PNH wird gemäß CONSORT-Flow-Chart im Anhang 4-E dargestellt.

### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt

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

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

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

werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

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

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

Der folgende Abschnitt bezieht sich auf die Darstellung der internationalen, multizentrischen, offenen, einarmigen Phase-III Studie APPOINT-PNH und der vergleichenden, nicht-randomisierten Studie APPEX, die alle eingeschlossenen Patienten aus der Studie APPOINT-PNH umfasst. Weiterführende Details zur indirekt vergleichenden Studie APPEX werden in Abschnitt 4.2.5.6 dargestellt.

#### **4.2.5.2.1 Patientencharakteristika**

Für die Studie APPOINT-PNH werden anhand der Informationen in den studienspezifischen Referenzen (z.B. Studienbericht, Protokoll, SAP) folgende Patientencharakteristika dargestellt:

##### Demographische Informationen zu Baseline:

- Alter
- Geschlecht
- Abstammung der Patienten

##### Anamnese vor Baseline:

- Krankheitsdauer
- bereits stattgehabte schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (major adverse vascular events, MAVE)
- Angaben zur Verabreichung von Transfusionen
- PNH-typische Symptome
- Zeit seit der Diagnose

Hämatologische/ biochemische/ durchflusszytometrische Parameter zu Baseline:

- Hämoglobin (Hb)-Wert
- Laktatdehydrogenase (LDH)-Spiegel
- Retikulozytenzahl
- Thrombozytenzahl
- PNH-Klonggröße

Für die APPEX-Kohorte aus der indirekt vergleichenden Studie APPEX werden anhand der Informationen in den studienspezifischen Referenzen (z. B. Studienbericht, Protokoll, SAP) folgende Patientencharakteristika dargestellt:

Demographische Informationen zu Baseline:

- Alter
- Geschlecht

Anamnese zu Baseline:

- Dauer der Erkrankung
- bereits stattgehabte MAVE
- Angaben zur Verabreichung von Transfusionen
- Vorliegen einer aplastischen Anämie
- Angaben zur Behandlung mit einem Anti-C5-Inhibitor

Hämatologische/ biochemische/ durchflusszytometrische Parameter zu Baseline:

- Hb-Wert
- LDH-Spiegel
- Retikulozytenzahl
- Thrombozytenzahl

Die Charakteristika, hinsichtlich derer in der Confounder Analyse adjustiert wurde, sind in Abschnitt 4.2.5.6 beschrieben.

**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 [11]. Als patientenrelevant werden dabei Effekte der Interventionen verstanden, die die Gefühle, die Wahrnehmung von Funktionen und Aktivitäten oder das Überleben des Patienten betreffen [12].

Eine Übersicht über die dargestellten Endpunkte aus der für die Bewertung als relevant identifizierten Studien APPOINT-PNH und APPEX ist in der nachfolgenden Tabelle 4-3 zusammengestellt. Die Studie APPEX vergleicht die Therapieeffekte von Iptacopan bei Patienten aus der Studie APPOINT-PNH (APPOINT-Kohorte) mit den Therapieeffekten von Anti-C5-Antikörpern bei Patienten, deren Daten im Rahmen einer nicht-interventionellen Datenerfassung erhoben wurden (APPEX-Kohorte). Sofern ein Endpunkt aus der Studie APPOINT-PNH in der Studie APPEX berichtet wurde, werden aufgrund des höheren Evidenzgrads alleinig die Ergebnisse aus der Studie APPEX für die Nutzenbewertung herangezogen.

Tabelle 4-3: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Endpunktkategorie<br>Endpunkt   | APPOINT-<br>PNH | APPEX |
|---|-----------------|-------|
| <b>Mortalität</b>   |                 |       |
| Gesamtmortalität <sup>a</sup>   | ●               |       |
| <b>Morbidität</b>   |                 |       |
| Transfusionsvermeidung <sup>b</sup>   |                 | ●     |
| <b>Hb-Erhöhung bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung</b>                          |                 |       |
| Hb-Erhöhung um $\geq 2$ g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung <sup>b</sup>   |                 | ●     |
| Hb-Erhöhung auf $\geq 12$ g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung <sup>b</sup> |                 | ●     |
| <b>Krankheitssymptomatik</b>  |                 |       |
| FACIT-Fatigue   | ●               |       |
| Symptomskalen des EORTC QLQ-C30   | ●               |       |
| Fatigue mittels PGIS  | ○               |       |
| <b>Gesundheitszustand</b>   |                 |       |
| EQ-5D VAS   | ●               |       |
| <b>Durchbruchhämolyse<sup>b</sup></b>   |                 | ●     |
| <b>Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (MAVE)</b>                               | ●               |       |
| <b>Veränderung der Retikulozytenzahl</b>  |                 | ○     |
| <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>   |                 |       |
| Globalskala und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30                                     | ●               |       |
| <b>Verträglichkeit (therapiebedingte Morbidität)</b>                                  |                 |       |
| <b>Gesamtraten von UE</b>   |                 |       |
| UE  | ○               |       |
| Schwere UE  | ●               |       |
| SUE   | ●               |       |
| Abbrüche wegen UE   | ●               |       |
| <b>Spezifische UE</b>   |                 |       |
| UE nach SOC und PT <sup>c</sup>   | ○               |       |

| Endpunktkategorie<br>Endpunkt   | APPOINT-<br>PNH | APPEX |
|---|-----------------|-------|
| UE von besonderem Interesse (AESI) <sup>d</sup>   | ○               |       |
| <p>●: Für die Nutzenbewertung herangezogen; ○: Ergänzend dargestellt.</p> <p><sup>a</sup> Die Gesamtmortalität wurde in der Studie APPOINT-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. In der Studie APPEX war die Erhebung auftretender Todesfälle laut Protokoll geplant [4]. Insgesamt sind 10 Todesfälle in der APPEX-Kohorte aufgetreten, die allesamt nach der administrativen maximalen Beobachtungsdauer von 200 Tagen auftraten [3].</p> <p><sup>b</sup> Dieser Endpunkt wurde in der Studie APPOINT-PNH und in der Studie APPEX erfasst. Die Ergebnisse für die APPOINT-Kohorte werden im Rahmen der Studie APPEX berichtet.</p> <p><sup>c</sup> Dargestellt wurden Auswertungen nach SOC und PT für UE jeglichen Schweregrads, die bei <math>\geq 10\%</math> der Patienten aufgetreten waren, sowie für schwere UE und SUE, die bei <math>\geq 5\%</math> der Patienten aufgetreten waren.</p> <p><sup>d</sup> 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> |                 |       |

Patientenrelevanz und Validität der für die Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte (siehe Tabelle 4-3) begründen sich wie folgt:

### Gesamtmortalität

Die Gesamtmortalität wurde in der Studie APPOINT-PNH nicht als gesonderter Endpunkt erhoben [8, 9]. Während der Studie aufgetretene Todesfälle wurden jedoch im Rahmen der Sicherheitsanalyse erfasst und – gemäß der Bewertungspraxis von IQWiG und G-BA [13-16] – 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.

### Morbidität

#### *Transfusionsvermeidung*

Die Transfusionsvermeidung war für die APPOINT-Kohorte definiert als der Anteil der Patienten, die zwischen Tag 14 und Tag 168 der einarmigen Hauptbehandlungsphase keine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (EK) erhielten bzw. keines der im Studienprotokoll spezifizierten Transfusionskriterien erfüllten [8]. Nach diesen wurde eine Transfusion verabreicht, wenn ein Hb-Wert von  $\leq 9$  g/dl ( $\leq 8$  g/dl für die chinesische Population) vorlag und gleichzeitig klinische Anzeichen oder Symptome eines Schweregrades bestanden, der eine Transfusion rechtfertigte. Im Studienprotokoll waren dabei die folgenden typischen Symptome gelistet: schwere oder sich verschlechternde Fatigue, schwere oder sich verschlechternde Dyspnoe, Palpitationen, Angina oder eine Veränderung des mentalen Zustands (z. B. Ohnmacht, Benommenheit, Verwirrtheit, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke).

Patienten mit einem Hb-Wert von  $\leq 7$  g/dl ( $\leq 6$  g/dl für die chinesische Population) erhielten unabhängig vom Vorliegen klinischer Anzeichen oder Symptome eine Transfusion.

Die Transfusionsvermeidung war für die APPEX-Kohorte definiert als der Anteil der Patienten, die zwischen Tag 15 und Tag 200 der Behandlungsphase mit einem Anti-C5-Antikörper keine Transfusion von EK erhielten [4]. Die Zeitspanne für die APPEX-Studie wurde erweitert, um möglichst viele Patienten, deren Messungen nach dem Indexdatum erfolgten, einzubeziehen (siehe Abschnitt 4.3.2.2.1, Endpunkte und Endpunkterhebung).

Die PNH ist durch eine chronisch verlaufende Hämolyse charakterisiert, die zu lebensbedrohlichen Anämien führen kann. Zur supportiven Therapie der PNH zählt deshalb die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten [17]. Transfusionen sind jedoch mit potenziell gravierenden Risiken verbunden z. B. aufgrund allergischer oder hämolytischer Transfusionsreaktionen, transfusionsassoziierter Volumenüberladung, transfusionsassoziierter akuter Lungeninsuffizienz bzw. Übertragung von Infektionskrankheiten [18-20]. Die genannten Komplikationen gehen wiederum mit oft schwerwiegenden Symptomen einher und können sogar zum Tod des Patienten führen [20]. Bei chronischem Transfusionsbedarf besteht außerdem das Risiko einer sekundären Eisenüberladung (Hämosiderose), die zu einer progressiven Organschädigung führen kann [21]. Eine Übersicht über häufige akute Transfusionskomplikationen und deren Symptome ist in der nachfolgenden Tabelle 4-4 dargestellt.

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

| Komplikation   | Symptome  |
|--|---|
| Akute allergische/anaphylaktische Transfusionsreaktion | <u>Grad I/II:</u><br>Hautausschlag, Juckreiz, Hitzewallung mit Hautrötung, Urtikaria, Angioödem, Nausea, Krämpfe, Dyspnoe, Arrhythmie, Abfall des systolischen Blutdruckes, Tachykardie<br><u>Grad III/IV:</u><br>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   |

Darüber hinaus stellen Transfusionen belastende Eingriffe für die Patienten dar, die unter anderem aufgrund der häufigen Arzttermine zu Einschränkungen der Lebensqualität führen [22]. 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 [23]. Vorteilhafte Effekte der Transfusionsvermeidung im Hinblick auf die Lebensqualität wurden ebenfalls in einer Studie an 30 Patienten mit schwerer aplastischer Anämie berichtet [22].

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 Fehlen 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 [24-26] und die Transfusionsfreiheit über 6 Monate als Endpunkt für die Nutzenbewertung von Ravulizumab herangezogen [24, 26].

Das Vorgehen zur Verabreichung von Transfusionen in der APPOINT-PNH-Studie folgt klaren prädefinierten Kriterien, die weitgehend mit den Empfehlungen der Querschnittsleitlinie der Bundesärztekammer zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten übereinstimmen [27]. Die Validität der Endpunkterhebung ist deshalb gegeben.

### ***Hb-Erhöhung bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung***

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

Die Hb-Erhöhung bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung wurde in der APPEX-Studie ebenfalls über zwei Operationalisierungen abgebildet: Den Anteil der Patienten mit Hb-Erhöhung um  $\geq 2$  g/dl sowie den Anteil der Patienten mit Hb-Erhöhung auf  $\geq 12$  g/dl (Mittelwert aller verfügbaren Messungen zwischen Tag 100 und Tag 200), bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung zwischen Tag 15 und Tag 200.

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 [17]. Die Symptome einer Anämie reichen von kalter Haut, Benommenheit, Atemnot, Herzklopfen und Fatigue bis zu Lungenödem, Herzversagen, Depression sowie starken Einschränkungen kognitiver Funktionen, weshalb eine Anämie die Lebensqualität erheblich beeinträchtigen kann [28]. Dementsprechend ist die Hämoglobin-Stabilisierung und die damit einhergehende Besserung der Anämie ein wichtiger Parameter des Therapieansprechens auf Komplementinhibitoren [17, 29]. Auch die Entscheidung für oder gegen eine EK-Transfusion basiert u. a. auf dem Hb-Wert [27]. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist neben der Transfusionsvermeidung somit auch die Hb-Erhöhung therapie- und folglich patientenrelevant.

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 APPOINT-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) [8, 9].

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

Eine stark ausgeprägte und andauernde Fatigue (Erschöpfung) ist eines der zentralen Symptome der PNH [30-32]. 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 [33, 34]. 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.

Die Validität des FACIT-Fatigue wurde bei Patienten mit verschiedenen chronischen Erkrankungen, unter anderem Patienten mit Eisenmangelanämie, untersucht und bestätigt [34-38]. 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 [39]. 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 [24-26, 40].

In den Studienunterlagen der APPOINT-PNH-Studie waren für den FACIT-Fatigue sowohl Auswertungen basierend auf Mittelwertdifferenzen geplant [8, 41]. Zusätzlich wurden post hoc Responderanalysen zum Anteil der Patienten mit Verbesserung gegenüber Baseline durchgeführt. Da bei der Auswertung patientenberichteter Endpunkte (patient-reported outcomes, PROs) Responderanalysen für die Nutzenbewertung bevorzugt werden [12, 42, 43] und Ziel der Behandlung im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Verbesserung von Symptomen bzw. Lebensqualität ist, wurde für die Nutzenbewertung die Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des FACIT-Fatigue um  $\geq 8$  Punkte als Hauptanalyse herangezogen. Das verwendete Responsekriterium entspricht dabei dem vom IQWiG geforderten Schwellenwert von 15 % der Skalenspannweite [12].

Entsprechend den Vorgaben der Modulvorlage wurde ergänzend 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 gemäß den Vorgaben in Abschnitt 4.3.2.3.3.2 ebenfalls ergänzend in Anhang 4-G dargestellt.

#### *EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)*

Krankheitssymptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden mit Hilfe des EORTC QLQ-30 (Version 3) erhoben [8, 44]. 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 [45]. 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 [46-49]. 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 [50]. 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 [46, 51].

Der EORTC QLQ-C30 ist spezifisch für die Erfassung patientenberichteter Zielgrößen von Krebspatienten entwickelt und validiert [45, 52, 53]. Mit Fatigue, Dyspnoe und Schmerzen werden über das Instrument jedoch auch charakteristische Symptome der PNH abgefragt [17, 54, 55] 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 [39]. Darüber hinaus ist der EORTC QLQ-C30 neben dem FACIT-Fatigue in klinischen Studien im Anwendungsgebiet der PNH das Standardinstrument zur Erfassung patientenberichteter Zielgrößen [56-61] und wird derzeit auch im Rahmen eines großen internationalen PNH-Registers eingesetzt [54, 55]. 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 [62-65].

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 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“ [66] ein Schwellenwert von 10 Punkten verwendet. Ergänzend vorgelegt wurde außerdem eine Auswertung der Änderung gegenüber Baseline auf Basis von 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 [67]. In der APPOINT-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 [41]. Der PGIS kommt regelhaft in Zulassungsstudien in verschiedensten Anwendungsgebieten zum Einsatz [68]. 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 [46, 51, 69-73].

Das Symptom „Fatigue“ wird in der APPOINT-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.

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. 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 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 APPOINT-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 [74]. Die fünf Dimensionen weisen jeweils drei Antwortmöglichkeiten (keine, mäßige und extreme Probleme) auf, deren Kombination 243 mögliche Gesundheitszustände abbilden, die mit Hilfe einer von einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe nach dem Time-trade-off-Ansatz vorgenommenen präferenzbasierten Bewertung in einen Lebensqualitätsindex transformiert werden [75]. Da die Bewertung somit nicht durch den Patienten selbst, sondern durch Dritte vorgenommen wird [76], schließt das IQWiG den Indexwert im Allgemeinen nicht in die Nutzenbewertung ein [77-79], 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 [74]. 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 [46, 51, 69-73].

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 herangezogen. Als Responsekriterium wurde dabei in Übereinstimmung mit den Vorgaben der Dossievorlage sowie der aktuellen Bewertungspraxis von IQWiG und G-BA [46, 51] ein Schwellenwert von 15 Punkten betrachtet. 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 verschiedenen Erhebungszeitpunkten.

### ***Durchbruchhämolyse***

Eine Durchbruchhämolyse war in den Studien APPOINT-PNH und APPEX definiert als das 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) in Verbindung mit einem erhöhten LDH-Wert (> 1,5-mal ULN [upper limit of normal] sowie Erhöhung im Vergleich zu den letzten beiden Messungen). Dies entspricht der Definition der Durchbruchhämolyse durch die European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) gemäß einer aktuellen Publikation [29].

Bei PNH-Patienten unter der Behandlung mit Komplementinhibitoren reflektieren Durchbruchhämolysen den zeitweiligen Verlust der Krankheitskontrolle [80]. Verursacht werden sie durch eine Reduktion der Komplementinhibition entweder durch reduzierte Wirkstoffspiegel, die typischerweise am Ende des Dosisintervalls auftreten, oder komplementverstärkende Faktoren wie das Vorliegen einer Infektion oder Schwangerschaft [29].

Durchbruchhämolysen können mit schwerwiegenden Komplikationen wie Thrombosen, Nierenversagen oder einem lebensbedrohlichen Hämoglobinabfall verbunden sein [17, 81]. 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 [17]. 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 [17]. 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 [82]. 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 Granulozytenstimulierenden Faktoren, um der Neutropenie entgegenzuwirken bzw. einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes, z. B. dem Übergang in eine febrile Neutropenie, vorzubeugen [82].

Die Erhebung der Durchbruchhämolyse basierte in der Studie APPEX 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 Durchbruchhämolysen von hoher Relevanz ist, wurde für die Nutzenbewertung die prädefinierte Operationalisierung der Durchbruchhämolyserate herangezogen.

### ***Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (MAVE)***

MAVE waren in der Studie APPOINT-PNH a priori als eines der folgenden Ereignisse definiert [8]: 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.

Thromboembolische Komplikationen stellen die klinisch relevanteste und am meisten gefürchtete Komplikation der PNH dar und sind die Hauptursache für die mit der Erkrankung assoziierte Morbidität und Mortalität [17, 83, 84]. Die Verhinderung thromboembolischer Ereignisse ist deshalb eines der wichtigsten Therapieziele bei der Behandlung der PNH [17] 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“ [24-26].

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. In der Hauptbehandlungsphase und der Extensionsphase sind unter der Behandlung mit Iptacopan keine MAVE in der Studienpopulation aufgetreten (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.6).

### ***Veränderung der Retikulozytenzahl (ergänzend dargestellt)***

Die Veränderung der Retikulozytenzahl zwischen Baseline und dem Ende der Hauptbehandlungsphase wurde als einer der sekundären Endpunkte der Studie APPEX erhoben [4].

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 [25]. Bei PNH-Patienten unter Behandlung mit Anti-C5-Antikörpern ist die erhöhte Retikulozytenzahl Ausdruck einer weiterhin vorhandenen extravasalen Hämolyse [17, 85]. Dementsprechend wird die Retikulozytenzahl als Parameter des Therapieansprechens auf Komplementinhibitoren verwendet [17, 29]. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist die Retikulozytenzahl somit therapie- und damit patientenrelevant.

Da der G-BA die Retikulozytenzahl lediglich als Surrogatparameter ansieht und den Endpunkt deshalb nicht bei der Nutzenbewertung von Pegcetacoplan berücksichtigt hat [17, 25, 29], werden die Ergebnisse nicht für die vorliegende Bewertung herangezogen, sondern lediglich zur Information ergänzend dargestellt [41].

### **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 [24, 40, 86, 87].

Wie bei den Symptomskalen wurde bei der Auswertung der Lebensqualitätsskalen entsprechend den Vorgaben des G-BA die Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um  $\geq 10$  Punkten (basierend auf dem Mittelwert der Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168) 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 Behandlung mit der Studienmedikation auftraten oder sich verschlechterten, erfasst. In die Auswertung der Studie APPOINT-PNH gingen dabei alle UE ein, die 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 auftraten.

Die Kodierung erfolgte standardisiert mit Hilfe des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 25.1) 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 stationäre Behandlung 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.

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

### ***Gesamtraten unerwünschter Ereignisse***

Gemäß den Vorgaben der Dossiervorlage für die Ergebnisdarstellung in Abschnitt 4.3.1.3.1 wurden im vorliegenden Nutzendossier 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 [12, 88, 89] – lediglich ergänzend dargestellt, da in dieser Operationalisierung auch Ereignisse ohne unmittelbare Patientenrelevanz erfasst sind.

### ***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 in Übereinstimmung mit den Vorgaben in Abschnitt 4.3.1.3.1 Auswertungen für alle Ereignisse präsentiert wurden, die mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllten:

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

Abbrüche wegen UE nach SOC und PT wurden nicht dargestellt, da in der Studie APPOINT-PNH kein Patient die Therapie in der Hauptbehandlungsphase aufgrund von UE beendet hatte.

#### *Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)*

Nach den Vorgaben der Dossiervorlage sollen neben Auswertungen basierend auf SOC und PT außerdem a priori definierte unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (adverse events of special interest, AESI) vorgelegt werden. Demgemäß wurden Analysen zu allen im Studienbericht der APPOINT-PNH-Studie dargestellten AESI abgelegt, wobei – wie gefordert

– für jedes AESI sowohl Ereignisse jeglichen Schweregrads als auch schwere sowie schwerwiegende Ereignisse berichtet wurden.

Die dargestellten AESI sind in der nachfolgenden Tabelle 4-5 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 4-5: Übersicht über die in der Studie APPOINT-PNH erhobenen AESI

| AESI  | Operationalisierung  |
|---|--|
| Schwere oder schwerwiegende Infektionen   | Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) <sup>a</sup> |
| Infektionen mit bekapselten Bakterien   | Infektionen mit bekapselten Bakterien (CMQ)                |
| PNH-Hämolyse und Thrombose  | Schwerwiegende Hämolyse / Thrombose (CMQ) <sup>b</sup>     |
| Testikuläre Effekte   | Tubuläre Degeneration im Hoden (CMQ)                       |
| Veränderung im Zusammenhang mit der Schilddrüse   | Hypothyreose (SMQ, broad)                                  |
| <p><sup>a</sup> In die Auswertung gingen schwere UE sowie SUE der genannten Systemorganklasse ein.</p> <p><sup>b</sup> 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> |  |

#### 4.2.5.2.3 Anmerkung zu Analysearten

##### Berechnung marginaler Responderanteile

Für die Endpunkte „Transfusionsvermeidung“, „Hb-Erhöhung um  $\geq 2$  g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung“ und „Hb-Erhöhung auf  $\geq 12$  g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung“ sowie für patientenberichtete Zielgrößen wurden bei der Auswertung der Ergebnisse für die APPOINT-Kohorte 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 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.

### **Umgang mit fehlenden Werten**

Für die Endpunkte „Transfusionsvermeidung“, „Hb-Erhöhung um  $\geq 2$  g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung“, „Hb-Erhöhung auf  $\geq 12$  g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung“, „Veränderung des Hb-Werts“, „Veränderung des LDH-Werts“, „Veränderung der Retikulozytenzahl“ war für die primäre Analyse in den Studienunterlagen der APPOINT-PNH-Studie jeweils eine Auswertung mit Imputation fehlender Werte vorgesehen [9].

Auch wenn der Anteil fehlender Werte in der APPOINT-Kohorte für alle Endpunkte nur gering war (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2), wurden in der APPEX-Studie bei den jeweils für die Nutzenbewertung herangezogenen Operationalisierungen fehlende Werte gemäß der für die APPOINT-Kohorte a priori geplanten Analyse imputiert. Die Ersetzung erfolgte dabei mit Hilfe multipler Imputation basierend auf Pattern-Mixture-Modellen. Für Patienten, die nach Abbruch der Behandlung vorzeitig aus dem Follow-up ausschieden, wurden fehlende Werte dabei über die Markov-Chain-Monte-Carlo (MCMC) Methode basierend auf den Werten zu Baseline („return to pretreatment“) imputiert. Intermittierend fehlende Werte wurden unter der Missing-at-Random-Annahme ersetzt [3-9].

### **Umgang mit interkurrenten Ereignissen**

Im Studienprotokoll der APPOINT-PNH-Studie werden die folgenden interkurrenten Ereignisse berücksichtigt [8]: 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 [17]. Dies entspricht der Vorgehensweise von IQWiG und G-BA in früheren Nutzenbewertungsverfahren [90-92].

### 4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>6</sup> werden.

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

---

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

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

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

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.*

Für die Nutzenbewertung von Iptacopan im Teilanwendungsgebiet nicht vorbehandelter erwachsener Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen, wurden die internationale, multizentrische, offene, einarmige Phase-III Studie APPOINT-PNH und die vergleichende, nicht-randomisierte Studie APPEX, die alle eingeschlossenen Patienten aus der Studie APPOINT-PNH umfasst, identifiziert. Daher entfällt die Durchführung von Meta-Analysen.

#### 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.*

Die Durchführung von Sensitivitätsanalysen zur Untersuchung der Stabilität der Ergebnisse bezüglich methodischer Faktoren im Rahmen meta-analytischer Untersuchungen entfällt.

Die a priori geplanten und durchgeführten Sensitivitätsanalysen im Rahmen der APPOINT-PNH-Studie sind im Studienbericht dargestellt (siehe auch Anhang 4-E, Tabelle 4-91, Item 11).

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

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

### **Übersicht über die durchgeführten Subgruppenanalysen**

Nach den Vorgaben der VerFO des G-BA [2] 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 Dossievorgabe auszufüllen. Im vorliegenden Dossier wurden aus Transparenzgründen jedoch für die aus der APPOINT-PNH-Studie für die Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte nach den folgenden Merkmalen durchgeführt:

- (1) Alter (< 45 Jahre vs. ≥ 45 Jahre)
- (2) Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- (3) Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor der ersten Dosis der Studienmedikation (Transfusion erhalten vs. keine Transfusion erhalten)

- (4) Zahl der Transfusionen in den letzten 6 Monaten vor der ersten Dosis der Studienmedikation ( $< 2$  vs.  $\geq 2$ )
- (5) Hb-Wert zu Baseline ( $< 8$  g/dl vs.  $\geq 8$  g/dl)
- (6) Vorgeschichte von MAVE vor dem Screening (ja vs. nein)
- (7) Zeit seit der Diagnose ( $< 3$  Jahre vs.  $\geq 3$  Jahre)
- (8) Geographische Region (China vs. andere)
- (9) Geographische Region (Europa vs. andere).

Subgruppenanalysen nach den Merkmalen (1) bis (8) waren im SAP der für die Nutzenbewertung herangezogenen Studie APPOINT-PNH für die den primären Endpunkt präspezifiziert [7]. Das Subgruppenmerkmal „Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung“ wird dabei – entsprechend der Einschätzung des IQWiG bei der Nutzenbewertung von Ravulizumab [26] – als Maß für die Ausprägung der Krankheitsschwere angesehen.

Post hoc wurde außerdem das Subgruppenmerkmal (9) „Geographische Region“ mit den Subgruppen „Europa“<sup>8</sup> und „andere“ verwendet. Zentrums- und Ländereffekte wurden nicht untersucht, da die Patientenzahl in der eingeschlossenen Studie APPOINT-PNH zu gering war.

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

Subgruppenanalysen zu den genannten Merkmalen wurden dabei zu allen patientenrelevanten Endpunkten bzw. Operationalisierungen, die aus der APPOINT-PNH-Studie für die Nutzenbewertung herangezogen wurden, dargestellt (vgl. Abschnitt 4.2.5.2.2). In Bezug auf sicherheitsrelevante Endpunkte erfolgte die deskriptive Darstellung von Subgruppenanalysen zu den UE-Gesamtraten und zu UE von besonderem Interesse (AESI).

Für die aus der APPEX-Studie für die Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte wurden keine Subgruppenanalysen vorgenommen.

Bei binären Analysen wurden Subgruppenanalysen nur dann durchgeführt, wenn in der Gesamtpopulation  $\geq 10$  Ereignisse zu beobachten waren.

### **Methodik bei der Durchführung von Subgruppenanalysen**

Die, für die aus der APPOINT-PNH-Studie herangezogenen Endpunkte, durchgeführten Subgruppenanalysen wurden basierend auf den Datensätzen ohne Imputation dargestellt.

Für die Wirksamkeitsendpunkte „Hb-Erhöhung um  $\geq 2$  g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung“ und „Hb-Erhöhung auf  $\geq 12$  g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung“

---

<sup>8</sup> Die Subgruppe „Europa“ umfasst Deutschland, Frankreich, Italien und UK.

wurden jeweils für jede Subgruppe marginale Responderanteile und die dazugehörigen 95%-Konfidenzintervalle ausgegeben.

Für die patientenberichteten Endpunkte FACIT-Fatigue, EORTC QLQ-C30 (alle 14 Subskalen) sowie EQ-5D VAS wurde das den Analysen zugrunde liegende MMRM unter Berücksichtigung einer unstrukturierten Kovarianzstruktur verwendet. Das Modell umfasste Alter, Geschlecht, Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor der ersten Dosis Iptacopan, Visite, die Scores zu Baseline sowie die Interaktion zwischen den Visiten und den Scores zu Baseline. Bei Nicht-Konvergenz wurden die Kovarianzstruktur bzw. das Modell durch Entfernen von Kovariaten vereinfacht.

Für die Sicherheitsendpunkte wurden für die jeweiligen Subgruppen Anzahl der Patienten und Prozent mittels deskriptiver Statistik ausgegeben.

### **Interpretation der Ergebnisse von Subgruppenanalysen**

Subgruppenanalysen wurden für die einarmige Studie APPOINT-PNH durchgeführt. Eine Differenzierung zwischen potenziellen Effektmodifikationen und Effekten durch prognostische Faktoren oder aufgrund unterschiedlicher Basisrisiken ist in diesem Fall nicht möglich, da kein Interaktionstest durchgeführt werden kann. Vielmehr dient die Darstellung der Ergebnisse pro Subgruppe der Kontrolle, ob sich die Ergebnisse zwischen unterschiedlichen Patientengruppen unterscheiden oder ob sie konsistent über verschiedene Einflussfaktoren hinweg sind.

#### **4.2.5.6 Indirekte Vergleiche**

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen<sup>9</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>10</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung

---

<sup>9</sup> Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: [http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202\\_IQWIG\\_GMDS\\_IBS\\_DR.pdf](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

<sup>10</sup> Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.



sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>11</sup> und Rücker (2012)<sup>12</sup> vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>13</sup>.

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). [3-6]Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>14, 15, 16</sup>

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*

---

<sup>11</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>12</sup> Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

<sup>13</sup> Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

<sup>14</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

<sup>15</sup> Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

<sup>16</sup> Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *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.*

Bei der Studie APPOINT-PNH handelt es sich um eine nicht-kontrollierte Studie, wodurch somit weder ein direkter noch ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher möglich war. Um das Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber Eculizumab und Ravulizumab zu quantifizieren, wurde ein indirekter Vergleich ohne Brückenkomparator durchgeführt.

Bei der Studie APPEX handelt sich um einen adjustierten indirekten Vergleich zwischen Iptacopan und Eculizumab bzw. Ravulizumab basierend auf patientenindividuellen Daten. Für die Iptacopan-Kohorte wurden die Patientendaten der Zulassungsstudie APPOINT-PNH herangezogen. Für die Vergleichskohorte wurden Daten aus dem Versorgungsalltag von Patienten, die mit einem Anti-C5-Antikörper behandelt wurden, aus Registern und Krankenhaus-Datenbanken des Hôpital Saint-Louis in Frankreich und des St. James's University Hospital in Großbritannien herangezogen. Die Studienkonzeption folgte dabei einer unter Realbedingungen bestmöglichen Umsetzung der Empfehlungen des IQWiG Rapid Reports zur „Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung“ [93]. Dies umfasst insbesondere die folgenden Kernaspekte:

- „Emulation of target trials“;
- Detaillierter statistischer Analyseplan, in dem sämtliche Analysemethoden unter Definition von Entscheidungsstrukturen und Kriterien der Modellauswahl auf Grundlage der tatsächlichen Datenbeschaffenheit präspezifiziert sind;
- Adjustierung für Störgrößen (Confounder), die vorab systematisch identifiziert und durch klinische Experten strukturiert validiert wurden.

### **Emulation of target trials**

Die unter Realbedingungen bestmögliche Umsetzung des IQWiG Rapid Reports zur „Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung“ umfasst als einen Kernaspekt die „Emulation of target trial“ [93]. Für den indirekten Vergleich wurde im Rahmen des „Target trial framework“ eine hypothetische vergleichende Studie nachgeahmt, die den Behandlungseffekt widerspiegelt, der in einer Population mit Merkmalen wie denen der APPOINT-PNH-Studienpopulation beobachtet werden würde. So wurden mittels detaillierter Präspezifikation sämtliche Ein- und Ausschlusskriterien, Behandlungsschemata, Follow-up Zeiten sowie Endpunkte der Studie bestmöglich an die Studie APPOINT-PNH angenähert.

## Identifikation und Adjustierung der Confounder

Zur Identifizierung relevanter Confounder wurde eine systematische Literaturrecherche (SLR) durchgeführt nach

- Beobachtungsstudien zu PNH in den Datenbanken Ovid MEDLINE(R) und Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily, EMBASE und dem Cochrane Central Register of Controlled Trials;
- Leitlinien zu PNH in der Datenbank MEDLINE sowie über eine Freihandsuche;
- systematischen Reviews in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und dem Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Anschließend wurden die auf Grundlage maßgeblicher Leitlinien sowie der in der SLR identifizierten Literatur durch klinische Experten validiert [94].

Die nachfolgend aufgeführten, als „wichtig“ klassifizierten Confounder, wurden für die Studie berücksichtigt [5]:

- Transfusionsbedarf: Gesamtzahl der in den letzten 6 Monaten transfundierten Einheiten
- Hb-Wert (g/dl) zu Baseline: Durchschnitt der verfügbaren Messungen, bei > 1 Messung oder der verfügbare Messwert
- Retikulozytenzahl  $\times 10^9/l$  zu Baseline: Durchschnitt der verfügbaren Messungen, bei > 1 Messung oder der verfügbare Messwert
- Aplastische Anämie/Neutropenie/Knochenmarkversagen: finale kategorisiert und kodiert als 0=Nein/Behoben vs. 1=Bestehend.

Außerdem wurden die beiden Confounder Anamnese von Infektionen sowie Anzeichen und Symptome der PNH als wichtig klassifiziert. Da in der britischen Datenbank die Anamnese von Infektionen nicht erhoben wurde und in der französischen Datenbank die Daten zu Anzeichen und Symptomen der PNH unvollständig waren, konnten beide Confounder nicht in die Untersuchung des Modells eingeschlossen werden.

## Verwendete statistische Methoden

Um zu bewerten, wie ähnlich die Patientencharakteristika zwischen der APPEX-Kohorte und der APPOINT-Kohorte sind, wurden univariate Methoden verwendet, die den Vergleich je eingeschlossener Variable  $x$  separat und Propensity-Score Gewichte für Vergleiche multipler Variablen verwendet. Aus den Propensity-Score Gewichten wurden standardisierte Mittelwertdifferenzen (SMD) als Differenz der Mittelwerte für kontinuierliche Baseline-Variablen und als Anteile für binäre Baseline-Variablen zwischen der APPOINT- und der APPEX-Kohorte, dividiert durch die Standardabweichung (SD) der APPOINT-Kohorte, erhalten [95].

Die SMD für kontinuierliche Variablen wurde folgendermaßen berechnet:

$$SMD_{\text{kontinuierlich}} = \frac{\bar{x}_{\text{APPOINT-PNH}} - \bar{x}_{\text{APPEX}}}{SD_{\text{APPOINT-PNH}}}$$

Mit  $\bar{x}_{\text{APPOINT-PNH}}$  bzw.  $\bar{x}_{\text{APPEX}}$  als Mittelwerte zu Baseline für die APPOINT-PNH- bzw. die APPEX-Kohorte und  $SD_{\text{APPOINT-PNH}}$  als Standardabweichung der Variable  $x$  zu Baseline in der APPOINT-PNH-Kohorte. Das gewichtete  $\bar{x}$  mit Gewicht  $w_i$  ist berechnet als  $\frac{\sum w_i x_i}{\sum w_i}$ .

Die gewichtete  $SD$  ist berechnet als  $\sqrt{\frac{\sum w_i}{(\sum w_i)^2 - \sum w_i^2} \sum w_i (x_i - \bar{x}_{\text{gewichtet}})^2}$

Für binäre Variablen:

$$SMD_{\text{binär}} = \frac{\hat{p}_{\text{APPOINT-PNH}} - \hat{p}_{\text{APPEX}}}{\sqrt{\hat{p}_{\text{APPOINT-PNH}}(1 - \hat{p}_{\text{APPOINT-PNH}})}}$$

Dabei sind  $\hat{p}_{\text{APPOINT-PNH}}$  und  $\hat{p}_{\text{APPEX}}$  der jeweilige Stichprobenanteil der Kategorie des Confounders in der APPOINT-PNH- bzw. der APPEX-Kohorte. Das gewichtete  $\hat{p}$  mit Gewicht  $w_i$  ist berechnet als  $\frac{\sum w_i x_i}{\sum w_i}$ .

### **Propensity-Score- Modellwahl**

Die Entwicklung und finale Auswahl des Propensity-Score-Modells erfolgte verblindet bzgl. der Ergebnisse und wurde dokumentiert. Es wurden die vier Modelltypen logistische Regressions-Modelle mittels Maximum-Likelihood-Schätzer mit oder ohne Interaktion, generalisierte additive Modelle, generalisierte additive logistische Regressions-Modelle mittels Steepest-Descent-Algorithmus in Betracht gezogen. Schließlich wurde letzteres verwendet, da dies das Modell mit der höchsten effektiven Stichprobengröße (effective sample size, ESS) war. Genauere Details zur Confounderadjustierung finden sich in Item 12a in Tabelle 4-90 des Anhang 4-E.

Darüber hinaus wurde die effektive Stichprobengröße (ESS) folgendermaßen berechnet  $ESS = (\sum \text{Gewicht}_i)^2 / \sum \text{Gewicht}_i^2$ , mit  $\text{Gewicht}_i = 1$  für die APPOINT-Kohorte und  $\text{Gewicht}_i = P(\text{Iptacopan}) / (1 - P(\text{Iptacopan}))$  für die APPEX-Kohorte.

### **Einschluss weiterer Kovariaten in die Propensity-Score-Annäherung**

Die oben genannten initial berücksichtigten Confounder balancierten die Kohorten nicht vollständig aus. Zudem bestand ein linearer Zusammenhang zwischen den Hb-Werten zu post-Baseline und den Veränderungen gegenüber Baseline mit Alter und Geschlecht. Darüber hinaus korrelierten Alter und Geschlecht mit einigen Variablen des Propensity Scores, insbesondere mit dem Hb-Wert zu Baseline. Weitere Untersuchungen haben Alter und Geschlecht als Effektmodifikatoren identifiziert, was möglicherweise bedeuten kann, dass sie unbeobachtete Confoundervariablen repräsentieren. Da der Einschluss von Alter und Geschlecht in den Propensity Score die Balance zwischen der APPOINT-PNH- und der APPEX-Kohorte verbesserte, wurden diese in das finale Propensity-Score-Modell einbezogen.

### 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 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| <b>Studie</b>    | <b>Zulassungsstudie (ja/nein)</b> | <b>Sponsor (ja/nein)</b> | <b>Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)</b> | <b>Studiendauer ggf. Datenschnitt</b> | <b>Therapiearme</b> |
|------------------|-----------------------------------|--------------------------|---|---------------------------------------|---------------------|
| Nicht zutreffend |                                   |                          |   |                                       |                     |

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 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.*

Nicht zutreffend.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| <b>Studienbezeichnung</b> | <b>Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie</b> |
|---------------------------|--|
| 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.*

Nicht zutreffend.

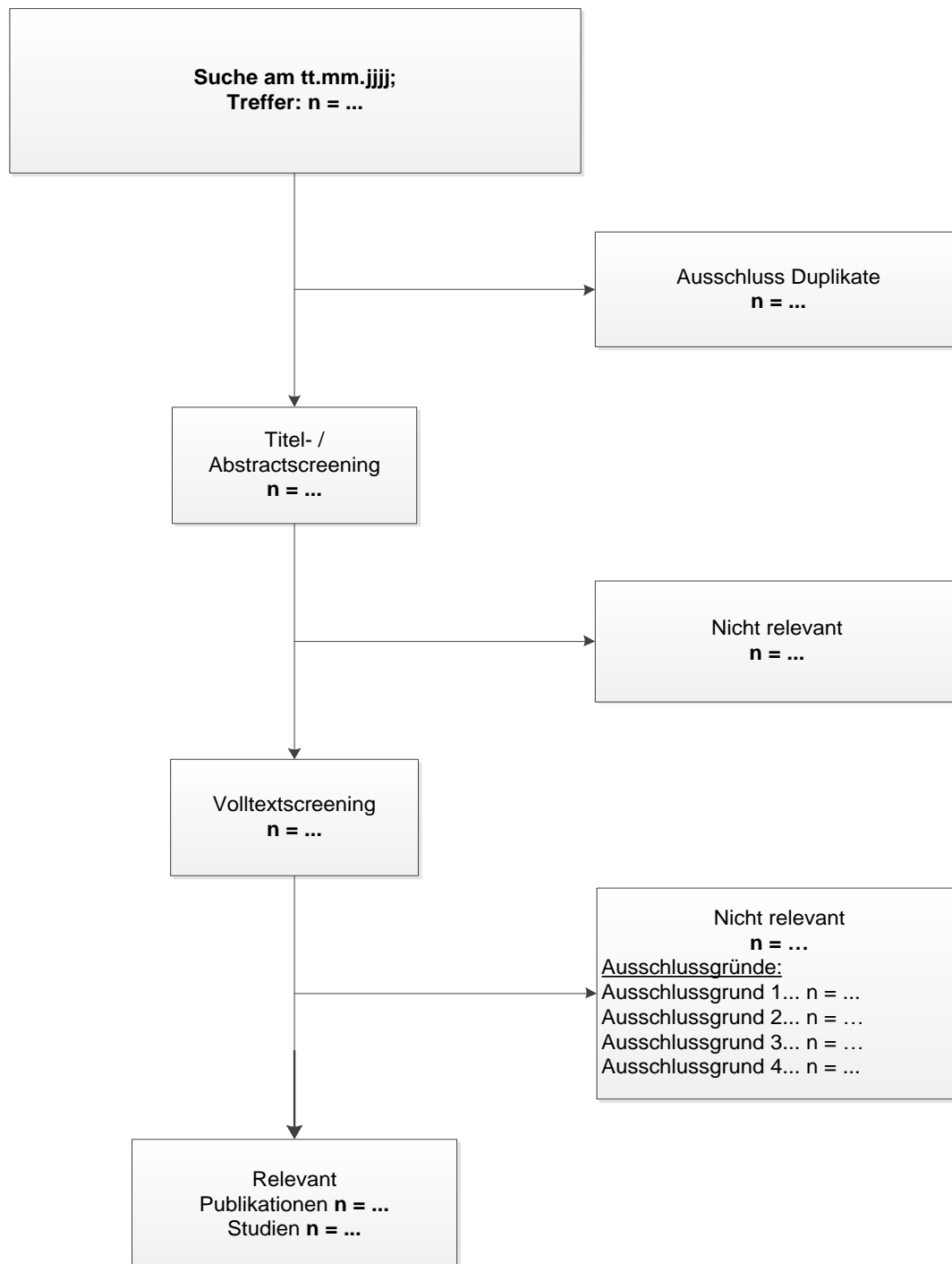


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 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 4-6) 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 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie  | Identifikationsorte<br>(Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a)</sup> ) | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend) |
|---|---|---|---|--|
| 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 4-8 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.

#### 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 4-6) 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 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie  | Relevante Quellen <sup>a</sup> | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken 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 4-9 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.

#### 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 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie   | Studienkategorie   |  |                             | verfügbare Quellen <sup>a</sup>      |   |  |
|--|--|--|-----------------------------|--------------------------------------|---|--|
|  | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels<br>(ja/nein) | gesponserte Studie <sup>b</sup><br>(ja/nein) | Studie Dritter<br>(ja/nein) | Studienberichte<br>(ja/nein [Zitat]) | Register-einträge <sup>c</sup><br>(ja/nein [Zitat]) | Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup><br>(ja/nein [Zitat]) |
| <b>Nicht zutreffend</b>  |  |  |                             |                                      |   |  |
| <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> |  |  |                             |                                      |   |  |

#### 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 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| <b>Studie</b>     | <b>Studiendesign</b><br><RCT,<br>doppelblind/einfach,<br>verblindet/offen,<br>parallel/cross-over<br>etc.> | <b>Population</b><br><relevante<br>Charakteristika, z. B.<br>Schweregrad> | <b>Interventionen</b><br>(Zahl der<br><b>randomisierten</b><br><b>Patienten</b> ) | <b>Studiendauer/<br/>Datenschnitte</b><br><ggf. Run-in,<br>Behandlung,<br>Nachbeobachtung> | <b>Ort und Zeitraum<br/>der Durchführung</b> | <b>Primärer<br/>Endpunkt;<br/>patientenrelevante<br/>sekundäre<br/>Endpunkte</b> |
|-------------------|--|---|---|--|--|--|
| Nicht zutreffend. |  |   |   |  |  |  |

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

| Studie           | <Gruppe 1> | <Gruppe 2> | <i>ggf. weitere Spalten mit<br/>Behandlungscharakteristika<br/>z. B. Vorbehandlung, Behandlung in<br/>der Run-in-Phase etc.</i> |
|------------------|------------|------------|---|
| Nicht zutreffend |            |            |   |
|                  |            |            |   |
|                  |            |            |   |

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie<br>Gruppe | N | Alter<br>(Jahre) | Geschlecht<br>w/m (%) | <i>ggf. weitere Spalten mit<br/>Populationscharakteristika<br/>z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad,<br/>Therapieabbrucher, Studienabbrucher, weitere<br/>Basisdaten projektabhängig</i> |
|------------------|---|------------------|-----------------------|---|
| Nicht zutreffend |   |                  |                       |   |
|                  |   |                  |                       |   |

*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.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

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

| Studie           | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung |                      | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|------------------|---|---------------------------------|-------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
|                  |   |                                 | Patient     | Behandelnde Personen |                                       |                         |                                       |
| Nicht zutreffend |   |                                 |             |                      |                                       |                         |                                       |
|                  |   |                                 |             |                      |                                       |                         |                                       |
|                  |   |                                 |             |                      |                                       |                         |                                       |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

| Studie           | <Mortalität> | <Gesundheits-bezogene Lebensqualität> | <Endpunkt> | <Endpunkt> | <Endpunkt> |
|------------------|--------------|---------------------------------------|------------|------------|------------|
| Nicht zutreffend |              |                                       |            |            |            |
|                  |              |                                       |            |            |            |
|                  |              |                                       |            |            |            |

#### 4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in

einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

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

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

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

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

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

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine

Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
  - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
  - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
  - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad



(dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-16: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

| Studie | Operationalisierung |
|--------|---------------------|
|        | Nicht zutreffend    |
|        |                     |

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

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

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; 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 |
|--------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
|        |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |
|        |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-18: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben) |
|--------|--|
|        | Nicht zutreffend   |
|        |  |

Nicht zutreffend.

*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.*

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

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

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.<sup>17</sup>

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) dargestellt werden.

---

<sup>16</sup> unbesetzt

- 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.

*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 4-19 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

| Endpunkt<br>Studie      | Alter | Geschlecht | <Effektmo-<br>difikator-a> | <Effektmo-<br>difikator-b> | <Effektmo-<br>difikator-c> | <Effektmo-<br>difikator-d> |
|-------------------------|-------|------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| <b>Nicht zutreffend</b> |       |            |                            |                            |                            |                            |

*Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-20 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 4-20: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für &lt;Studie&gt; und &lt;Effektmodifikator&gt;

| Endpunkt         | Alter | Geschlecht | <Effektmo-<br>difikator-a> | <Effektmo-<br>difikator-b> | <Effektmo-<br>difikator-c> | <Effektmo-<br>difikator-d> |
|------------------|-------|------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Studie           |       |            |                            |                            |                            |                            |
| Nicht zutreffend |       |            |                            |                            |                            |                            |

*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.*

Nicht zutreffend.

#### **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).*

Nicht zutreffend.

### **4.3.2 Weitere Unterlagen**

#### **4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber

der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

#### **4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche**

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

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche**

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

| Studie           | <Mortalität> | <Gesundheits-<br>bezogene<br>Lebensqualität> | <Endpunkt> | <Endpunkt> | <Endpunkt> |
|------------------|--------------|--|------------|------------|------------|
| Nicht zutreffend |              |  |            |            |            |
|                  |              |  |            |            |            |
|                  |              |  |            |            |            |

##### 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 4-22: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien   | Studie | Intervention | <Vergleichs-<br>therapie 1> | <Vergleichs-<br>therapie 2> | <Vergleichs-<br>therapie 3> |
|------------------|--------|--------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Nicht zutreffend |        |              |                             |                             |                             |

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

| Studie | Operationalisierung |
|--------|---------------------|
|        | Nicht zutreffend    |
|        |                     |

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 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verbindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--------|---------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
|        |                                       |                            |                                     |                                       |                         |                               |
|        |                                       |                            |                                     |                                       |                         |                               |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-25: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1) |
|--------|--|
|        | Nicht zutreffend   |
|        |  |



Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT**

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien (APPEX)

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*

##### 4.3.2.2.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

*Nachfolgend sollen alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien, 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 Studien, 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 Studien, 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 Studien, 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 4-26: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                 | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer ggf. Datenschnitt                          | Therapiearme   |
|------------------------|----------------------------|-------------------|--|---|--|
| APPEX (CLNP023N12002R) | nein                       | ja                | abgeschlossen                                  | 01.01.2007 – 31.12.2022<br>Datensammlung im Januar 2023 | <u>Indirekter Vergleich:</u><br>Iptacopan vs. Anti-C5-Antikörper |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 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 der Tabelle ist der 06. Mai 2024.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-27: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studienbezeichnung | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie |
|--------------------|---|
| Nicht zutreffend   |   |

#### 4.3.2.2.1.2 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.*

Nicht zutreffend.

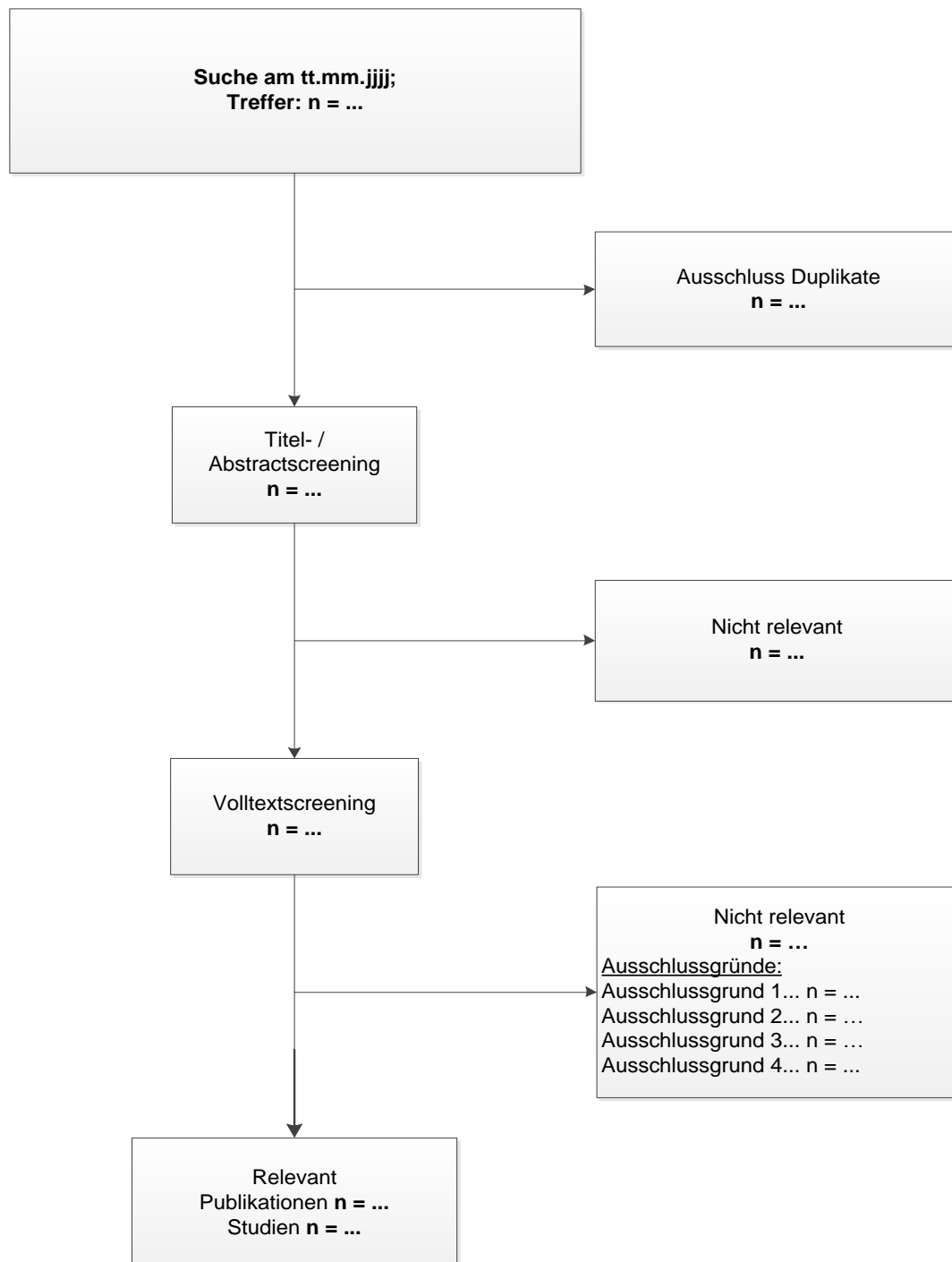


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.2.2.1.3 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 4-6) 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 4-28: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie           | Identifikationsorte<br>(Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> ) | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend) |
|------------------|--|---|---|--|
| Nicht zutreffend |  |   |   |  |
|                  |  |   |   |  |

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.

#### 4.3.2.2.1.4 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 4-6) 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 4-29: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie           | Relevante Quellen <sup>a</sup> | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein) |
|------------------|--------------------------------|---|---|--|
| Nicht zutreffend |                                |   |   |  |
|                  |                                |   |   |  |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 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.

#### 4.3.2.2.1.5 Resultierender Studienpool: nicht randomisierte vergleichende Studien 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 4-30: Studienpool – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                  | Studienkategorie  |   |                          | verfügbare Quellen <sup>a</sup>   |  |   |
|-------------------------|---|---|--------------------------|-----------------------------------|--|---|
|                         | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) | Studienberichte (ja/nein [Zitat]) | Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat]) | Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat]) |
| APPEX (CLNP023 N12002R) | nein  | ja  | nein                     | ja [3, 6]                         | ja [96]  | nein  |

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.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

#### 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.*

##### 4.3.2.2.2.1 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 4-31: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie  | Studiendesign<br><RCT, doppelblind/<br>einfach, verblindet/<br>offen, parallel/ cross-<br>over etc.>   | Population<br><relevante<br>Charakteristika,<br>z. B. Schweregrad>   | Interventionen<br>(Zahl der<br>randomisierten<br>Patienten)   | Studiendauer/<br>Datenschnitte<br><ggf. Run-in,<br>Behandlung,<br>Nach-<br>beobachtung> | Ort und Zeitraum der<br>Durchführung   | Primärer Endpunkt;<br>patientenrelevante sekundäre<br>Endpunkte  |
|---|--|--|---|---|--|--|
| APPEX   | Retrospektive, vergleichende nicht-randomisierte, nicht-interventionelle Studie zwischen Iptacopan (APPOINT-PNH, siehe Abschnitt 4.3.2.3) und Anti-C5-Antikörper-Behandlung im Versorgungsalltag (aus Registern und Krankenhaus-Datenbanken des Hôpital Saint-Louis in Frankreich und des St. James’s University Hospital in Großbritannien) | Patienten im Alter von $\geq 18$ Jahren mit PNH und Anämie (d.h. Hb $< 10$ g/dl), die naiv gegenüber einer Behandlung mit einem Anti-C5-Antikörper (Eculizumab oder Ravulizumab) waren | <u>APPOINT-Kohorte</u><br>Iptacopan (N = 40)<br><br><u>APPEX-Kohorte</u><br>Anti-C5-Antikörper (N = 85)<br>davon:<br>Eculizumab (n = 84)<br>Ravulizumab (n = 1) | 01.01.2007 – 31.12.2022   | <u>APPEX-Kohorte:</u><br>Daten von PNH-Patienten, welche im Zeitraum von 2007–2022 in den Krankenhaus-Datenbanken des Hôpital Saint-Louis, Frankreich und St. James’s University Hospital, Großbritannien erfasst wurden und eine Behandlung mit einem Anti-C5-Inhibitor begannen<br><br>Datensammlung: Januar 2023<br><br><u>APPOINT-Kohorte</u><br>siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1 | <u>Primärer Endpunkt</u><br>Hb-Erhöhung um $\geq 2$ g/dl <sup>a</sup> bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung <sup>b</sup><br><br><u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte</u><br>Hb-Erhöhung auf $\geq 12$ g/dl <sup>c</sup> bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung <sup>b</sup><br>Veränderung der Retikulozytenzahl<br><br><u>Weitere patientenrelevante Endpunkte:</u><br>Durchbruchhämolyse |
| <p><sup>a</sup> Erhöhung des Hb-Werts um <math>\geq 2</math> g/dl bei 3 von 4 Erhebungen zwischen Tag 126 und Tag 168 für die APPOINT-Kohorte bzw. des Mittelwerts aller verfügbarer Erhebungen zwischen Tag 100 und Tag 200 für die APPEX-Kohorte.</p> <p><sup>b</sup> Transfusionsvermeidung zwischen Tag 14 und Tag 168 für die APPOINT-Kohorte bzw. zwischen Tag 15 und Tag 200 für die APPEX-Kohorte.</p> <p><sup>c</sup> Erhöhung des Hb-Werts auf <math>\geq 12</math> g/dl bei 3 von 4 Erhebungen zwischen Tag 126 und Tag 168 für die APPOINT-Kohorte bzw. des Mittelwerts aller verfügbarer Erhebungen zwischen Tag 100 und Tag 200 für die APPEX-Kohorte.</p> <p>Abkürzungen: Hb, Hämoglobin; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie</p> |  |  |   |   |  |  |

Tabelle 4-32: Charakterisierung der Interventionen – nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie | APPOINT-Kohorte                       | APPEX-Kohorte           | ggf. weitere Spalten mit<br>Behandlungscharakteristika<br>z. B. Vorbehandlung,<br>Behandlung in der Run-in-<br>Phase etc. |
|--------|---------------------------------------|-------------------------|---|
| APPEX  | Iptacopan<br>(200 mg oral 2x täglich) | Eculizumab, Ravulizumab | -   |

Tabelle 4-33: Charakterisierung der Studienpopulationen – nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie<br>Charakteristikum          | APPOINT-Kohorte<br>Iptacopan<br>N = 40 | APPEX-Kohorte<br>Anti-C5-Antikörper<br>N = 85 | p-Wert <sup>a</sup> |
|-------------------------------------|--|---|---------------------|
| <b>APPEX</b>                        |  |   |                     |
| <b>Demographie</b>                  |  |   |                     |
| <b>Alter (Jahre)</b>                |  |   |                     |
| Mittelwert (SD)                     | 42,10 (15,850)                         | 47,83 (19,073)                                | 0,101               |
| Median                              | 38,50                                  | 45,90   |                     |
| Spannweite                          | 18,0 – 81,0                            | 17,9 – 85,0                                   |                     |
| <b>Alter nach Kategorie, n (%)</b>  |  |   |                     |
| < 45 Jahre                          | 24 (60,0)                              | 42 (49,4)                                     | 0,269               |
| ≥ 45 Jahre                          | 16 (40,0)                              | 43 (50,6)                                     |                     |
| <b>Alter nach Kategorie, n (%)</b>  |  |   |                     |
| 18 – < 65 Jahre                     | 37 (92,5)                              | 60 (70,6)                                     | 0,023               |
| 65 – < 85 Jahre                     | 3 (7,5)                                | 24 (28,2)                                     |                     |
| ≥ 85 Jahre                          | 0                                      | 1 (1,2)                                       |                     |
| <b>Alter nach Kategorie, n (%)</b>  |  |   |                     |
| 18 – < 65 Jahre                     | 37 (92,5)                              | 60 (70,6)                                     | 0,023               |
| 65 – < 75 Jahre                     | 2 (5,0)                                | 17 (20,0)                                     |                     |
| ≥ 75 Jahre                          | 1 (2,5)                                | 8 (9,4)                                       |                     |
| <b>Geschlecht, n (%)</b>            |  |   |                     |
| männlich                            | 23 (57,5)                              | 34 (40,0)                                     | 0,067               |
| weiblich                            | 17 (42,5)                              | 51 (60,0)                                     |                     |
| <b>Krankheitsverlauf</b>            |  |   |                     |
| <b>Dauer der Erkrankung (Jahre)</b> |  |   |                     |
| Mittelwert (SD)                     | 4,7 (5,54)                             | 2,6 (5,25)                                    | 0,039               |
| Median                              | 3,6                                    | 0,5   |                     |
| Spannweite                          | 0 – 23                                 | 0 – 29  |                     |

| <b>Studie<br/>Charakteristikum</b>   | <b>APPOINT-Kohorte<br/>Iptacopan<br/>N = 40</b> | <b>APPEX-Kohorte<br/>Anti-C5-Antikörper<br/>N = 85</b> | <b>p-Wert<sup>a</sup></b> |
|--|---|--|---------------------------|
| <b>Hämoglobin zu Baseline (g/dl)</b><br>Mittelwert (SD)<br>Median<br>Spannweite  | 8,155 (1,0871)<br>8,050<br>5,80 – 10,00         | 8,373 (1,2694)<br>8,600<br>4,20 – 9,90                 | 0,351                     |
| <b>Hämoglobin zu Baseline, n (%)</b><br>< 8 g/dl<br>≥ 8 g/dl   | 15 (37,5)<br>25 (62,5)                          | 24 (28,2)<br>61 (71,8)                                 | 0,297                     |
| <b>Transfusion in den letzten 6 Monaten vor<br/>Index-Datum, n (%)</b><br>ja<br>nein   | 28 (70,0)<br>12 (30,0)                          | 49 (57,6)<br>36 (42,4)                                 | 0,185                     |
| <b>Zahl der Transfusionen in den 6 Monaten<br/>vor Index-Datum</b><br>Mittelwert (SD)<br>Median<br>Spannweite  | 2,2 (2,25)<br>2,0<br>0 – 8                      | 1,9 (2,93)<br>1,0<br>0 – 18                            | 0,626                     |
| <b>Zahl der EK-Transfusionseinheiten in den<br/>letzten 6 Monaten vor Index-Datum</b><br>Mittelwert (SD)<br>Median<br>Spannweite   | 3,98 (4,081)<br>3,00<br>0,0 – 15,5              | 3,24 (4,037)<br>2,00<br>0,0 – 18,0                     | 0,343                     |
| <b>Zahl der Transfusionen in den letzten<br/>6 Monaten vor Index-Datum bei Patienten<br/>mit Transfusion</b><br>N <sup>b</sup><br>Mittelwert (SD)<br>Median<br>Spannweite            | 28<br>3,1 (2,09)<br>2,0<br>1 – 8                | 49<br>3,3 (3,21)<br>2,0<br>1 – 18                      | 0,724                     |
| <b>Zahl der EK-Transfusionseinheiten in den<br/>letzten 6 Monaten vor Index-Datum bei<br/>Patienten mit Transfusion</b><br>N <sup>b</sup><br>Mittelwert (SD)<br>Median<br>Spannweite | 28<br>5,68 (3,745)<br>4,00<br>2,0 – 15,5        | 49<br>5,61 (3,861)<br>5,00<br>2,0 – 18,0               | 0,942                     |
| <b>Zahl der Transfusionen in den letzten 6<br/>Monaten vor Index-Datum bei Patienten<br/>mit Transfusion, n (%)</b><br>< 2<br>≥ 2  | 7 (25,0)<br>21 (75,0)                           | 16 (32,7)<br>33 (67,3)                                 | 0,480                     |

| Studie<br>Charakteristikum   | APPOINT-Kohorte<br>Iptacopan<br>N = 40                  | APPEX-Kohorte<br>Anti-C5-Antikörper<br>N = 85             | p-Wert <sup>a</sup> |
|--|---|---|---------------------|
| <b>Retikulozytenzahl im Blut (10<sup>9</sup> Zellen/l)</b><br>Mittelwert (SD)<br>Median<br>Spannweite  | 154,325 (63,6661)<br>139,200<br>59,40 – 324,80          | 149,293 (83,7254)<br>120,000<br>45,30 – 460,00            | 0,737               |
| <b>Vorgeschichte von mindestens einem schweren unerwünschten vaskulären Ereignis (MAVE), n (%)</b><br>ja<br>nein   | 5 (12,5)<br>35 (87,5)                                   | 15 (17,6)<br>70 (82,4)                                    | 0,464               |
| <b>Fortbestehende aplastische Anämie, n (%)</b><br>ja<br>nein  | 16 (40,0)<br>24 (60,0)                                  | 18 (21,2)<br>67 (78,8)                                    | 0,027               |
| <b>LDH-Spiegel zu Baseline (U/l)</b><br>N <sup>b</sup><br>Mittelwert (SD)<br>Median<br>Spannweite  | 40<br>1.698,78 (683,326)<br>1.581,50<br>522,0 – 3.244,0 | 80<br>2.375,98 (1.729,626)<br>2.049,00<br>292,5 – 8.863,0 | 0,003               |
| <b>Thrombozytenzahl im Blut (10<sup>9</sup> Zellen/l)</b><br>N <sup>b</sup><br>Mittelwert (SD)<br>Median<br>Spannweite   | 40<br>159,40 (61,094)<br>150,50<br>35,0 – 316,0         | 83<br>142,70 (82,978)<br>123,00<br>26,0 – 369,5           | 0,211               |
| <sup>a</sup> Chi-Quadrat Test für kategoriale Variablen und zweiseitiger t-Test für kontinuierliche Variablen  |   |   |                     |
| <sup>b</sup> 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)                       |   |   |                     |
| Abkürzungen: LDH, Laktatdehydrogenase; MAVE, major adverse vascular event; n, Zahl der Patienten in der jeweiligen Kategorie; N, Zahl der eingeschlossenen Patienten; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; SD, Standardabweichung |   |   |                     |

*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 und Intervention

Die APPEX-Studie ist eine retrospektive, vergleichende nicht-randomisierte, nicht-interventionelle, prospektiv geplante Studie [3, 4, 6]. In der Studie wurde die Wirksamkeit von Iptacopan mittels eines indirekten Vergleichs mit einer Anti-C5-Antikörper-Behandlung im Versorgungsalltag bei erwachsenen Patienten mit PNH und Anämie untersucht, die naiv gegenüber einer Behandlung mit einem Anti-C5-Antikörper (Eculizumab oder Ravulizumab) waren. Für den Iptacopan-Arm wurden die Patientendaten der einarmigen Phase-III-Studie APPOINT-PNH (siehe Abschnitt 4.3.2.3) herangezogen (APPOINT-Kohorte), für den Anti-C5-Antikörper-Arm retrospektive Patientendaten aus Krankenhaus-Datenbanken des Hôpital Saint-Louis, Frankreich und St. James's University Hospital, Großbritannien (APPEX-Kohorte). Das Studiendesign der Studie APPEX ist schematisch in Abbildung 4-4 dargestellt.

Patienten in der APPOINT-Kohorte erhielten Iptacopan zur oralen Einnahme in einer Dosierung von 200 mg zweimal täglich (siehe Tabelle 4-32). Alle Patienten (n=84), welche in die APPEX-Kohorte eingeschlossen und mit dem Anti-C5-Antikörper Eculizumab behandelt wurden, erhielten diesen innerhalb der ersten 52 Behandlungswochen gemäß der Fachinformation von Eculizumab [3, 97]. Für die 2 Patienten, die Ravulizumab erhielten, wird aufgrund der Dosierung von 3,0 g bzw. 3,3 g innerhalb der ersten 52 Behandlungswochen ebenfalls angenommen, dass dies gemäß der Fachinformation von Ravulizumab erfolgte [3, 98]. Aufgrund der körperrgewichtabhängigen Dosierung kann dies aber nicht bestätigt werden.

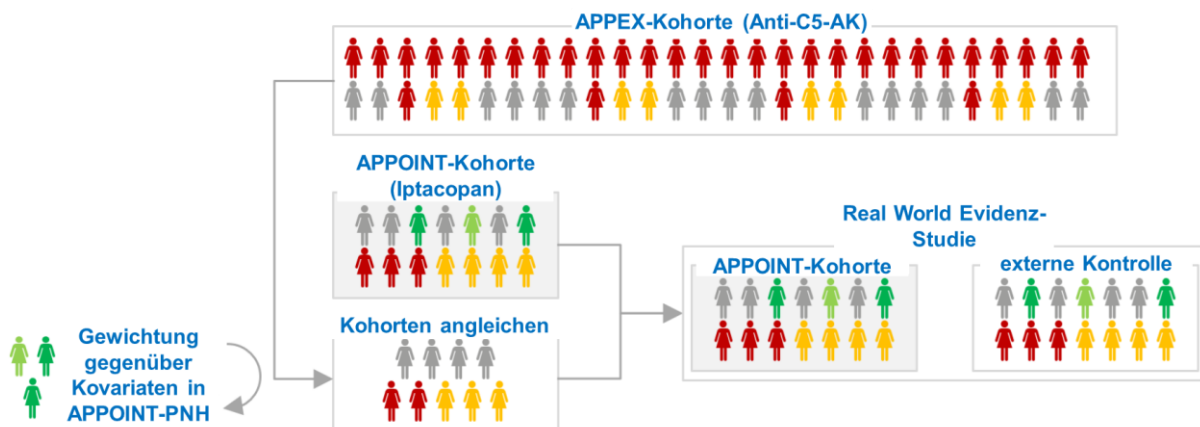


Abbildung 4-4: Studiendesign der Studie APPEX

## Endpunkte und Endpunkterhebung

Der primäre Endpunkt der APPEX-Studie war der Anteil der Patienten mit Hb-Erhöhung um  $\geq 2$  g/dl zwischen Tag 100 und Tag 200 (Äquivalent zum Zeitraum zwischen Woche 18 und Woche 24 für die Studie APPOINT-PNH) bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung zwischen Tag 15 und Tag 200 (Äquivalent zum Zeitraum zwischen Woche 2 und Woche 24 für die Studie APPOINT-PNH). Die Zeitspanne für die APPEX-Studie wurde deshalb auf 100 Tage erweitert, um möglichst viele Patienten, deren Messungen nach dem Indexdatum erfolgten, einzubeziehen. Für die Hb-Endpunkte wurden zudem Sensitivitätsanalysen mit anderen

Erhebungszeiträumen durchgeführt (siehe Tabelle 4-35). Sekundäre Endpunkte umfassten den Anteil der Patienten mit Hb-Erhöhung auf  $\geq 12$  g/dl zwischen Tag 100 und Tag 200 bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung zwischen Tag 15 und Tag 200, den Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung zwischen Tag 15 und Tag 200 und die Veränderung gegenüber Baseline von LDH-Wert basierend auf verfügbaren Messwerten zwischen Tag 15 und Tag 200 sowie Retikulozytenzahl basierend auf allen Messwerten nach Tag 1.

Als explorative Endpunkte wurden das Therapieansprechen in hämatologischen Kategorien nach Risitano et al. [29], sowie die Durchbruchhämolyserate im Zeitraum von Tag 1 bis Tag 200 erhoben. Weitere explorative Endpunkte waren vergleichende Wirksamkeitsschätzer zwischen der Behandlung mit Iptacopan vs. Anti-C5-Antikörper-Behandlung in der *As-treated*-Population für die primären, sekundären und explorativen Endpunkte.

### **Zeitraum und Dauer der Datenerhebung**

Gemäß Protokoll war geplant, Patienten, welche in einem der teilnehmenden Zentren im Zeitraum von 2007-2022 erfasst wurden und eine Behandlung mit einem Anti-C5-Inhibitor begannen, in die Studie einzuschließen. Es wurden dabei folgende Eckdaten geplant und umgesetzt:

- Januar 2023 (geplant Oktober 2022): Beginn der Datensammlung
- Januar 2023: Ende der Datensammlung
- August 2023 (geplant Juni 2023): Finaler Studienbericht

Für die APPOINT-Kohorte werden die Ergebnisse des 1. Datenschnitts dargestellt, der am 22. November 2022 gemäß Planung im Studienprotokoll durchgeführt wurde, nachdem alle Patienten die Tag 168-Visite am Ende der Hauptbehandlungsphase nach 24 Wochen absolviert bzw. die Teilnahme an der Studie vorzeitig beendet hatten (4.3.2.3.2.1). Die Datensammlung der retrospektiven Patientendaten für die APPEX-Kohorte erfolgte im Januar 2023 und umfasste Daten von Patienten, die zwischen dem 1. Januar 2007 und dem 31. Dezember 2022 eine Behandlung mit einem Anti-C5-Antikörper begonnen hatten.

### **Studienpopulation**

Die Baselinecharakteristika der Patienten in der APPOINT- sowie der APPEX-Kohorte sind in Tabelle 4-33 dargestellt. Das mediane Alter der Patienten in der APPOINT-Kohorte war mit 38,5 Jahren etwas jünger als in der APPEX-Kohorte (45,9 Jahre), wobei kein signifikanter Unterschied bestand ( $p = 0,101$ ). In der APPOINT-Kohorte war die Mehrheit der Patienten männlich (57,5 %), während die APPEX-Kohorte mehrheitlich weibliche Patienten (60 %) umfasste ( $p = 0,067$ ).

Mit Ausnahme der Krankheitsdauer ( $p = 0,039$ ), Patientenanteile mit anhaltender aplastischer Anämie ( $p = 0,027$ ) und dem LDH-Wert zu Baseline ( $p = 0,003$ ) gab es hinsichtlich der Baselinecharakteristika keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Kohorten.

### Patientenfluss

Für die Analyse wurden in die APPEX-Kohorte Daten von insgesamt 85 Patienten eingeschlossen. In die Studie APPOINT-PNH wurden insgesamt 40 Patienten eingeschlossen, die die APPOINT-Kohorte bilden (Details sind Abschnitt 4.3.2.3.2.1 zu entnehmen).

Der Patientenfluss ist in Anhang 4-E mittels CONSORT-Flow-Chart dargestellt (Abbildung 4-8 und Abbildung 4-9).

### Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Die mediane Behandlungsdauer in der APPOINT-Kohorte betrug 169 Tage (siehe Tabelle 4-64) und 200 Tage für die APPEX-Kohorte (siehe Tabelle 4-34). Detaillierte Angaben zur Behandlungs- und Beobachtungsdauer der APPOINT-Kohorte sind Abschnitt 4.3.2.3.2.1 zu entnehmen.

Tabelle 4-34: Angaben zur Behandlungsdauer der APPEX-Kohorte

| Studie  | Anti-C5-Antikörper<br>N = 85 | Eculizumab<br>N = 84 | Ravulizumab<br>N = 1 |
|---|------------------------------|----------------------|----------------------|
| <b>APPEX</b>  |                              |                      |                      |
| <b>Behandlungsdauer<sup>a</sup> (Tage)</b>  |                              |                      |                      |
| Mittelwert (SD)   | 199,8 (1,13)                 | 199,8 (1,14)         | 200,0 (NE)           |
| Median  | 200,0                        | 200,0                | 200,0                |
| Spannweite  | 190 – 200                    | 190 – 200            | 200 – 200            |
| <sup>a</sup> Behandlungsdauer = Datum des letzten Tages innerhalb der maximalen Follow-up-Zeit von 200 Tagen - Datum der ersten Dosis der Anti-C5-Antikörper-Behandlung + 1 |                              |                      |                      |
| Abkürzungen: N, Zahl der eingeschlossenen Patienten; SD, Standardabweichung   |                              |                      |                      |

Für die Analyse des primären Endpunkts „Hb-Erhöhung um  $\geq 2$  g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung“ sowie des sekundären Endpunkts „Hb-Erhöhung auf  $\geq 12$  g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung“ im Erhebungszeitraum zwischen Tag 100 und Tag 200 waren in der APPEX-Kohorte Daten von 79 Patienten (92,9 %) vorhanden (siehe Tabelle 4-35).

Tabelle 4-35: Angaben zur Patientendisposition in die Erhebungszeiträume für die APPEX-Kohorte

| Studie<br>Patientendisposition, n (%)   | APPEX-Kohorte<br>Anti-C5-Antikörper<br>N = 85 |
|---|---|
| <b>APPEX</b>  |   |
| <b>Primärer Endpunkt:</b><br>Hb-Erhöhung um $\geq 2$ g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung<br><u>Erhebungszeitraum für die Analyse</u><br>Tag 100 – Tag 200<br><u>Erhebungszeiträume für Sensitivitätsanalysen</u> | 79 (92,9)                                     |

| Studie<br>Patientendisposition, n (%)  | APPEX-Kohorte<br>Anti-C5-Antikörper<br>N = 85 |
|--|---|
| Tag 40 – Tag 200   | 85 (100)                                      |
| Tag 100 – 230  | 84 (98,8)                                     |
| <b>Sekundäre Endpunkte:</b>  |   |
| Hb-Erhöhung auf $\geq 12$ g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung   |   |
| <u>Erhebungszeitraum für die Analyse</u>   |   |
| Tag 100 – Tag 200  | 79 (92,9)                                     |
| <u>Erhebungszeiträume für Sensitivitätsanalysen</u>  |   |
| Tag 40 – Tag 200   | 85 (100)                                      |
| Tag 100 – 230  | 84 (98,8)                                     |
| Transfusionsvermeidung   |   |
| Tag 15 – Tag 200   | 85 (100)                                      |
| Veränderung der Retikulozytenzahl (ergänzend dargestellt)  |   |
| Tag 1 – Tag 200  | 80 (94,1)                                     |
| Abkürzungen: Hb, Hämoglobin; n, Zahl der Patienten in der jeweiligen Kategorie; N, Zahl der eingeschlossenen Patienten |   |

## Umsetzung und Ergebnisse der Confounder-Adjustierung

### *Emulation of target trial*

Die unter Realbedingungen bestmögliche Umsetzung des IQWiG Rapid Reports zur „Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung“ umfasst als einen Kernaspekt die „Emulation of target trial“ [93]. In der APPEX-Studie wurde für den indirekten Vergleich im Rahmen des „Target trial framework“ eine hypothetische vergleichende Studie nachgeahmt, die den Behandlungseffekt widerspiegelt, der in einer Population mit Merkmalen wie denen der APPOINT-PNH-Studienpopulation beobachtet werden würde. So wurden mittels detaillierter Präspezifikation sämtliche Ein- und Ausschlusskriterien, Behandlungsschemata, Follow-up Zeiten sowie Endpunkte der Studie bestmöglich an die Studie APPOINT-PNH angenähert.

Möglichen Verzerrungen wurde mittels diverser Methoden begegnet:

- Reduktion eines Selektions-Bias durch definierte Ein- und Ausschlusskriterien.
- Ein Expositions-Bias wurde durch die Applikationsart der Anti-C5-Inhibitoren als Infusion als gering eingeschätzt.
- Nicht gemessenem Confounding wurde durch Identifikation der wichtigsten Confounder und deren Einschluss in den Propensity Score begegnet. Außerdem wurden zur Kompensation der fehlenden geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) die Proxy-Variablen Alter und Geschlecht in den Propensity Score einbezogen sowie deren Einfluss auf die Schätzungen untersucht.
- Ein möglicher Bias bei der Ergebnisbewertung durch fehlende systematische Erhebungen in der APPEX-Kohorte wurde mittels Verwendung von Mittelwerten



reduziert, sodass die höchstmögliche Anzahl von Patientendaten in die Analyse einbezogen wurde. Außerdem wurden alternative Erhebungszeiträume implementiert, um den Einfluss von höheren Anzahlen an Patientendaten auf die Schätzer zu ermitteln.

### ***Identifikation und Adjustierung der Confounder***

Relevante Confounder wurden auf Grundlage maßgeblicher Leitlinien sowie der in einer systematischen Literaturrecherche (SLR) identifizierten Literatur identifiziert und durch klinische Experten validiert [94].

Die nachfolgend aufgeführten, als „wichtig“ klassifizierten Confounder, wurden in die Studie eingeschlossen [5]:

- Transfusionsbedarf: Gesamtzahl der in den letzten 6 Monaten transfundierten Einheiten
- Hb-Wert (g/dl) zu Baseline: Durchschnitt der verfügbaren Messungen, bei > 1 Messung oder der verfügbare Messwert
- Basis-Retikulozytenzahl  $\times 10^9/l$ : Durchschnitt der verfügbaren Messungen, bei > 1 Messung oder der verfügbare Messwert
- Aplastische Anämie/Neutropenie/Knochenmarkversagen: final kategorisiert und kodiert als 0=Nein/Behoben vs. 1=Bestehend.

Außerdem wurden die beiden Confounder Anamnese von Infektionen sowie Anzeichen und Symptome der PNH als wichtig klassifiziert. Da in der britischen Datenbank die Anamnese von Infektionen nicht erhoben wurde und in der französischen Datenbank die Daten zu Anzeichen und Symptomen der PNH unvollständig waren, wurden beide Confounder nicht in die Untersuchung des Modells eingeschlossen. Nierenerkrankungen/geschätzte glomeruläre Filtrationsraten wurden nicht als Confounder einbezogen, da diese in den Datenquellen nicht verfügbar waren. Zur Reduktion von nicht gemessenem Confounding wurden Alter und Geschlecht (durch klinische Experten nicht als potenzielle Confounder bewertet) als Perturbation-Variablen einbezogen, da diese schwach mit der geschätzten glomerulären Filtrationsrate korrelierten.

Die Entwicklung und finale Auswahl des Propensity-Score-Modells erfolgte verblindet bzgl. der Ergebnisse und wurde dokumentiert. Die Evaluierung umfasste eine 5-fach Kreuzvalidierung, um die Balance der Baseline Confounder und Propensity-Scores zwischen der APPEX-Kohorte und der APPOINT-Kohorte sowie der ESS zu bewerten. Aus den vier Modelltypen (logistische Regressions-Modelle mittels Maximum-Likelihood-Schätzer mit oder ohne Interaktion, generalisierte additive Modelle, generalisierte additive logistische Regressions-Modelle mittels Steepest-Descent-Algorithmus) wurde das Modell mit der höchsten effektiven Stichprobengröße (effective sample size, ESS) gewählt.

Das finale Modell für die Schätzung des Propensity-Scores war das generalisierte additive logistische Regressions-Modell mittels Steepest-Descent-Algorithmus und umfasste den

gesamten Kovariatensatz der Confounder: Gesamtzahl der in den sechs Monaten vor dem Indexdatum verabreichten EK-Transfusionen, Hb-Wert zu Baseline, Retikulozytenzahl im Blut zu Baseline, anhaltende aplastische Anämie/Knochenmarkserkrankung und MAVE-Vorgeschichte sowie Alter und Geschlecht als lineare Variablen. Durch die Ergänzung von Alter und Geschlecht als Perturbation-Variablen war die Verteilung der Confounder gut ausbalanciert, wobei die standardisierten Mittelwertsdifferenzen (SMDs) alle  $< \pm 0,10$  lagen (Abbildung 4-5). Die nachfolgende Tabelle (siehe Tabelle 4-36) zeigt die Werte der Baselinecharakteristika vor und nach der Gewichtung einschließlich SMDs.

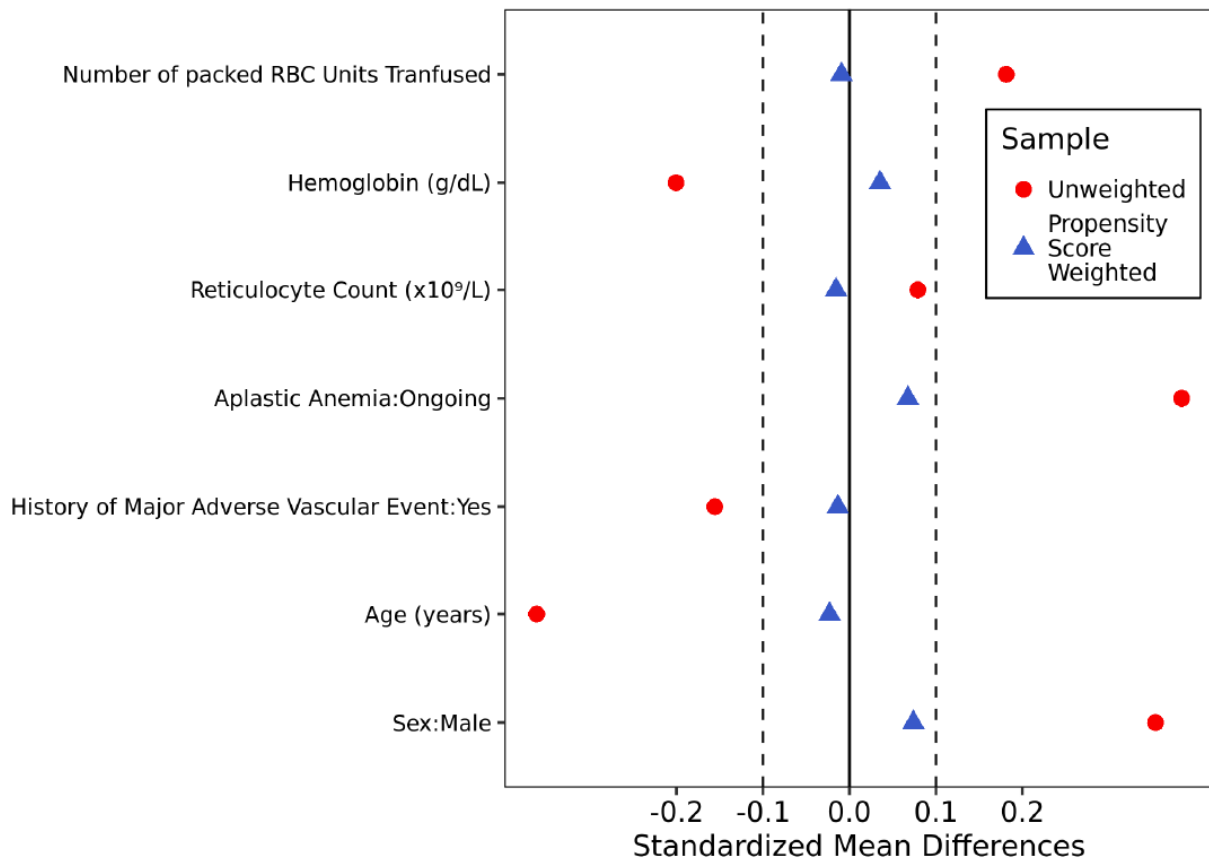


Abbildung 4-5: Love Plot zur Darstellung der Balance der Kovariaten zu Baseline vor und nach der Gewichtung

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

Tabelle 4-36: Charakterisierung der Studienpopulationen vor und nach Gewichtung – nicht randomisierte vergleichende Studien

|  | Iptacopan                 | Anti-C5-Antikörper      |                  |                         |                  |
|--|---------------------------|-------------------------|------------------|-------------------------|------------------|
| Studie<br>Charakteristikum   | APPOINT-Kohorte<br>N = 40 | Ohne Gewichtung         |                  | Nach Gewichtung         |                  |
|  |                           | APPEX-Kohorte<br>N = 85 | SMD <sup>a</sup> | APPEX-Kohorte<br>N = 41 | SMD <sup>a</sup> |
| <b>APPEX</b>   |                           |                         |                  |                         |                  |
| <b>Demographie</b>   |                           |                         |                  |                         |                  |
| <b>Alter (Jahre)</b><br>Mittelwert (SD)  | 42,1 (15,85)              | 47,8 (19,07)            | -0,362           | 42,5 (17,47)            | -0,023           |
| <b>Geschlecht, n (%)</b><br>männlich<br>weiblich   | 23 (57,5)<br>17 (42,5)    | 34 (40,0)<br>51 (60,0)  | 0,354<br>-0,354  | 22 (53,8)<br>19 (46,2)  | 0,074<br>-0,074  |
| <b>Krankheitsverlauf</b>   |                           |                         |                  |                         |                  |
| <b>Hämoglobin zu Baseline (g/dl)</b><br>Mittelwert (SD)  | 8,2 (1,09)                | 8,4 (1,27)              | -0,200           | 8,1 (1,49)              | 0,035            |
| <b>Hämoglobin zu Baseline, n (%)</b><br>< 8 g/dl<br>≥ 8 g/dl   | 15 (37,5)<br>25 (62,5)    | 24 (28,2)<br>61 (71,8)  | 0,191<br>-0,191  | 14 (33,1)<br>27 (66,9)  | 0,092<br>-0,092  |
| <b>Zahl der Transfusionen in den letzten 24 Wochen vor Index-Datum</b><br>Mittelwert (SD)            | 2,2 (2,25)                | 1,9 (2,93)              | 0,114            | 2,5 (3,65)              | -0,148           |
| <b>Zahl der EK-Transfusionseinheiten in den letzten 24 Wochen vor Index-Datum</b><br>Mittelwert (SD) | 3,98 (4,08)               | 3,24 (4,04)             | 0,181            | 4,01 (4,66)             | -0,009           |

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

| Studie<br>Charakteristikum  | Iptacopan                 | Anti-C5-Antikörper      |                  |                         |                  |
|---|---------------------------|-------------------------|------------------|-------------------------|------------------|
|   | APPOINT-Kohorte<br>N = 40 | Ohne Gewichtung         |                  | Nach Gewichtung         |                  |
|   |                           | APPEX-Kohorte<br>N = 85 | SMD <sup>a</sup> | APPEX-Kohorte<br>N = 41 | SMD <sup>a</sup> |
| <b>Transfusion in den letzten 24 Wochen vor Index-Datum, n (%)</b>  |                           |                         |                  |                         |                  |
| ja  | 28 (70,0)                 | 49 (57,6)               | 0,270            | 25 (61,1)               | 0,195            |
| nein  | 12 (30,0)                 | 36 (42,4)               | -0,270           | 16 (38,9)               | -0,195           |
| <b>Zahl der Transfusionen in den letzten 24 Wochen vor Index-Datum bei Patienten mit Transfusion</b>            |                           |                         |                  |                         |                  |
| Mittelwert (SD)   | 3,1 (2,09)                | 3,3 (3,21)              | -0,103           | 4,1 (3,93)              | -0,476           |
| <b>Zahl der Transfusionen in den letzten 24 Wochen vor Index-Datum bei Patienten mit Transfusion, n (%)</b>     |                           |                         |                  |                         |                  |
| < 2   | 7 (25,0)                  | 16 (32,7)               | -0,177           | 7 (26,1)                | -0,025           |
| ≥ 2   | 21 (75,0)                 | 33 (67,3)               | 0,177            | 18 (73,9)               | 0,025            |
| <b>Zahl der EK-Transfusionseinheiten in den letzten 24 Wochen vor Index-Datum bei Patienten mit Transfusion</b> |                           |                         |                  |                         |                  |
| Mittelwert (SD)   | 5,7 (3,75)                | 5,6 (3,86)              | 0,018            | 6,6 (4,33)              | -0,239           |
| <b>Retikulozytenzahl im Blut (10<sup>9</sup> Zellen/l)</b>  |                           |                         |                  |                         |                  |
| Mittelwert (SD)   | 154,3 (63,67)             | 149,3 (83,73)           | 0,079            | 155,3 (91,28)           | -0,015           |
| <b>Vorgeschichte von schweren unerwünschten vaskulären Ereignissen (MAVE), n (%)</b>                            |                           |                         |                  |                         |                  |
| ja  | 5 (12,5)                  | 15 (17,6)               | -0,156           | 5 (12,9)                | -0,013           |
| nein  | 35 (87,5)                 | 70 (82,4)               | 0,156            | 36 (87,1)               | 0,013            |

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

|   | <b>Iptacopan</b>                  | <b>Anti-C5-Antikörper</b>       |                        |                                 |                        |
|---|-----------------------------------|---------------------------------|------------------------|---------------------------------|------------------------|
| <b>Studie<br/>Charakteristikum</b>              | <b>APPOINT-Kohorte<br/>N = 40</b> | <b>Ohne Gewichtung</b>          |                        | <b>Nach Gewichtung</b>          |                        |
|   |                                   | <b>APPEX-Kohorte<br/>N = 85</b> | <b>SMD<sup>a</sup></b> | <b>APPEX-Kohorte<br/>N = 41</b> | <b>SMD<sup>a</sup></b> |
| <b>Fortbestehende aplastische Anämie, n (%)</b> |                                   |                                 |                        |                                 |                        |
| ja  | 16 (40,0)                         | 18 (21,2)                       | 0,384                  | 15 (36,7)                       | 0,068                  |
| nein  | 24 (60,0)                         | 67 (78,8)                       | -0,384                 | 26 (63,3)                       | -0,068                 |

<sup>a</sup> SMD ist für kontinuierliche Variablen die Differenz der Mittelwerte bzw. für binäre Variablen der Anteilsschätzer zwischen der APPOINT- und der APPEX-Kohorte dividiert durch die Standardabweichung der APPOINT-Kohorte.

Abkürzungen: EK, Erythrozytenkonzentrat; LDH, Laktatdehydrogenase; MAVE, major adverse vascular event; n, Zahl der Patienten in der jeweiligen Kategorie; N, Zahl der eingeschlossenen Patienten; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; SD, Standardabweichung; SMD, Standardisierte Mittelwertdifferenz

### **Relevanz der APPEX-Studie für die Nutzenbewertung von Iptacopan**

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 [2]. Da die nicht-kontrollierte zulassungsbegründende Studie APPOINT-PNH ohne Vergleichsarm durchgeführt wurde, wurde im Rahmen der nicht-randomisierten Studie APPEX vergleichende Evidenz zwischen Iptacopan und Eculizumab bzw. Ravulizumab basierend auf patientenindividuellen Daten generiert. Deshalb stellen die nicht randomisierte vergleichende Studie APPEX sowie die einarmige Zulassungsstudie APPOINT-PNH die beste verfügbare Evidenz für die Nutzenbewertung von Iptacopan im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Die Beobachtungsdauer von 200 Tagen in der Studie APPEX ist ausreichend lange zur Bewertung des Zusatznutzens von Iptacopan im vorliegenden Anwendungsgebiet [26].

Entsprechend dem für die Nutzenbewertung zu untersuchenden Patientenkollektiv wurden in die Studie Patienten eingeschlossen, die therapie-naiv gegenüber einer Behandlung mit einem Anti-C5-Antikörper (Eculizumab oder Ravulizumab) waren und eine Anämie, definiert als Hb-Wert < 10 g/dl, aufwiesen. In der APPOINT-Kohorte war außerdem das Vorliegen einer Hämolyse, definiert als LDH-Wert zu Baseline > 1,5 x ULN ein Einschlusskriterium. Für die APPEX-Kohorte wurde auf dieses Einschlusskriterium verzichtet, da Hämolyse gemäß Fachinformation von Eculizumab und Ravulizumab sowie der in Leitlinien empfohlenen Vorgehensweise eine Voraussetzung für den Beginn einer Anti-C5-Antikörperbehandlung darstellt [17, 97, 98]. Die Studienpopulation entspricht somit der vom Anwendungsgebiet umfassten Zielpopulation. Mit einem durchschnittlichen Alter von 42 Jahren in der APPOINT-Kohorte bzw. 48 Jahren in der APPEX-Kohorte ist die Studienpopulation außerdem repräsentativ für das zu untersuchende Patientenkollektiv. So lag das mittlere Alter der Patienten, die noch nicht mit einem Anti-C5-Antikörper vorbehandelt waren, in einem großen internationalen PNH-Register bei 45 Jahren zu Baseline [54]. In der APPOINT-Kohorte wurden die Patienten mit Iptacopan gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosierung und Anwendung behandelt [99]. Die Patienten in der APPEX-Kohorte erhielten eine Therapie mit Eculizumab bzw. Ravulizumab. Die Dosierung von Eculizumab wurde innerhalb der ersten 52 Wochen bei allen Patienten in Übereinstimmung mit den Vorgaben der Fachinformation mit einer Dosierung von 900 mg verabreicht [3, 97].

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

Die Ergebnisse der Studie APPEX wurden auf Grundlage von retrospektiven Patientendaten aus Krankenhaus-Datenbanken des Hôpital Saint-Louis, Frankreich und St. James's University Hospital, Großbritannien sowie auf Grundlage von Patientendaten der APPOINT-PNH-Studie erhoben. Somit stammten alle Patienten aus der APPEX-Kohorte aus Ländern (Großbritannien, Frankreich), deren medizinische Versorgungsstandards hoch und mit denen in Deutschland vergleichbar sind. Somit ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse der Studie uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können. Angaben zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext für die APPOINT-Kohorte sind Abschnitt 4.3.2.3.2.1 zu entnehmen.

#### 4.3.2.2.2 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 4-37: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie | Zeitliche Parallelität der Gruppen | Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren | Verblindung |                      | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|--------|------------------------------------|--|-------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
|        |                                    |  | Patient     | Behandelnde Personen |                                       |                         |                                       |
| APPEX  | ja                                 | ja   | nein        | nein                 | ja                                    | ja                      | hoch                                  |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der vergleichenden, nicht-randomisierten, prospektiv geplanten Studie APPEX war keine Verblindung der Endpunkterheber sowie Patienten möglich. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird konservativ als hoch eingestuft, wobei den Aspekten in Tabelle 4-37 mittels Studienplanung entsprechend des IQWiG Rapid Reports [93] bestmöglich begegnet wurde (siehe Abschnitt 4.3.2.2.1).

#### 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.

Eine Übersicht über die dargestellten Endpunkte aus der Studie APPEX findet sich in der nachfolgenden Tabelle 4-38.

Tabelle 4-38: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

| Endpunktkategorie              | APPEX |
|--------------------------------|-------|
| Endpunkt                       |       |
| Mortalität                     |       |
| Gesamt mortalität <sup>a</sup> | -     |

| Endpunktkategorie<br>Endpunkt  | APPEX |
|--|-------|
| <b>Morbidität</b>  |       |
| <b>Transfusionsvermeidung</b>  | ●     |
| <b>Hb-Erhöhung bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung</b>   |       |
| Hb-Erhöhung um $\geq 2$ g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung   | ●     |
| Hb-Erhöhung auf $\geq 12$ g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung   | ●     |
| <b>Durchbruchhämolyse</b>  | ●     |
| <b>Hospitalisierungsrate<sup>b</sup></b>   | -     |
| <b>Veränderung der Retikulozytenzahl</b>   | ○     |
| <p>●: Für die Nutzenbewertung herangezogen; ○: Ergänzend dargestellt.</p> <p><sup>a</sup> In der Studie APPEX war die Erhebung auftretender Todesfälle laut Protokoll geplant [4]. Insgesamt sind 10 Todesfälle in der APPEX-Kohorte aufgetreten, die allesamt nach der administrativen maximalen Beobachtungsdauer von 200 Tagen auftraten [3]. In der APPOINT-Kohorte sind bis zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts vom 02. November 2022 keine Todesfälle unter der Behandlung mit Iptacopan aufgetreten [9]. Daher wird der Endpunkt Gesamtmortalität in der folgenden Ergebnisbeschreibung nicht gesondert aufgeführt.</p> <p><sup>b</sup> In der Studie APPEX war die Erhebung der Inzidenz von PNH-bedingten Hospitalisierungen (z. B. Thrombose) als explorativer Endpunkt laut Protokoll geplant [4]. Zum Zeitpunkt der Datenanalyse lagen allerdings keine ausreichenden Daten vor, um die Häufigkeit von PNH-bedingten Hospitalisierungen zu bewerten [3, 6], so dass dieser Endpunkt nicht erhoben wurde.</p> <p>Abkürzungen: Hb, Hämoglobin; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie</p> |       |

In den folgenden Abschnitten werden die Ergebnisse zu den in Tabelle 4-38 aufgeführten Endpunkten dargestellt. Für die Nutzenbewertung herangezogene Operationalisierungen werden dabei jeweils als „Hauptanalyse“ bezeichnet.

#### 4.3.2.2.3.1 Transfusionsvermeidung – 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 4-39: Operationalisierung von Transfusionsvermeidung

| Studie | Operationalisierung   |
|--------|---|
| APPEX  | <p><b><u>Definition</u></b></p> <p><b><u>Hauptanalyse:</u></b></p> <p>In der APPOINT-Kohorte war „Transfusionsvermeidung“ definiert als der Anteil der Patienten, die zwischen Tag 14 und Tag 168 keine EK-Transfusionen erhielten bzw. keines der folgenden Transfusionskriterien erfüllten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hb-Wert <math>&gt; 7</math> und <math>\leq 9</math> g/dl (<math>&gt;6</math> und <math>\leq 8</math> g/dl für die chinesische Population) sowie Vorliegen klinischer Anzeichen oder Symptome eines Schweregrades, der eine Transfusion rechtfertigt<sup>a</sup></li> </ul> |



- Hb-Wert  $\leq 7$  g/dl ( $\leq 6$  g/dl für die chinesische Population), unabhängig vom Vorliegen klinischer Anzeichen oder Symptome.

Die Auswertung erfolgte *mit* Ersetzung fehlender Werte mittels multipler Imputation.

In der APPEX-Kohorte war „Transfusionsvermeidung“ definiert als der Anteil der Patienten, die zwischen Tag 15 und Tag 200 keine EK-Transfusionen erhielten.

Sensitivitätsanalyse (ergänzend dargestellt):

- Anteil der Patienten in der APPEX-Kohorte, die zwischen Tag 15 und Tag 200 keine EK-Transfusionen erhielten, ohne Berücksichtigung von Alter und Geschlecht als Confounder.

**Statistische Methodik**

Kontrafaktische Ergebnisse einer Anti-C5 Behandlung wurden für die Iptacopan-Behandlungsgruppe mittels Gewichtung aus der erweiterten Inverse-Probability-Weighting (AIPW)-Schätzung abgeleitet. Zur Ableitung von Prädiktionen der kontrafaktischen Response unter Verwendung der Kovariaten aus der APPOINT-Kohorte wurde ein Prädiktionsmodell eingesetzt. Sofern die Anzahl von Respondern, um dieses Prädiktionsmodell zuverlässig abzuschätzen, ausreichend war, wurde die Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens mittels logistischer Regression geschätzt. Die Kovariablen im Modell zur Bestimmung der gewichteten Schätzer sind: Hb-Wert zu Baseline, Retikulozytenzahl zu Baseline, Anzahl transfundierter EK-Einheiten innerhalb von 6 Monaten vor Index-Datum, bestehende aplastischer Anämie, Alter und Geschlecht. Zugehörige 95%-Konfidenzintervalle für die AIPW-Schätzer wurden als 2,5 % und 97,5 % Quantile der empirischen Verteilung der Bootstrap-Schätzer ermittelt. Die AIPW-Schätzung ist der erwartete Wert des Ansprechens, wenn die Patienten der APPOINT-PNH-Studie mit einem Anti-C5-Antikörper behandelt worden wären.

Der Vergleich beider Kohorten basierte auf dem Vergleich der Konfidenzintervallgrenzen des Schätzers der APPOINT-Kohorte und des AIPW-Schätzers der APPEX-Kohorte. Außerdem wurden die Gruppen mittels average treatment effect on the treated (ATT) verglichen. Für die APPOINT-Kohorte wurde der imputierte Datensatz verwendet und mittels Rubin's Regel kombiniert.

Fehlende Hb-Werte wurden für die APPOINT-Kohorte mit Hilfe multipler Imputation ersetzt (für Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3. Interkurrente Ereignisse (Behandlungsabbruch, Durchbruchhämolyse bzw. MAVE) 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. 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). Die marginalen Responderanteile für die APPOINT-Kohorte wurden mittels einfacher Proportion geschätzt und zugehörige 95%-Konfidenzintervalle durch Bootstrap ermittelt.

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

Abkürzungen: AIPW, augmented inverse probability weighted; ATT, average treatment effect on the treated; EK, Erythrozytenkonzentrat; Hb, Hämoglobin; MAVE, major adverse vascular event; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie

*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 4-40: Verzerrungsaspekte für Transfusionsvermeidung – nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie | Verblindung<br>Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung<br>des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige<br>Berichterstattung | Keine sonstigen<br>Aspekte |
|--------|--------------------------------|--|--|----------------------------|
| APPEX  | nein                           | ja                                     | ja                                       | ja                         |

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene

Bei der Studie APPEX handelt es sich um eine vergleichende nicht-randomisierte Studie zwischen Iptacopan und einer Anti-C5-Antikörper-Behandlung im Versorgungsalltag. Für den Iptacopan-Arm wurden die Patientendaten der Zulassungsstudie APPOINT-PNH (APPOINT-Kohorte) herangezogen, für den Anti-C5-Antikörper-Arm retrospektive Patientendaten aus Krankenhaus-Datenbanken des Hôpital Saint-Louis, Frankreich und St. James's University Hospital, Großbritannien (APPEX-Kohorte). Die Endpunkterheber waren dementsprechend nicht verblindet. Da in der APPOINT-Kohorte im Gegensatz zur APPEX-Kohorte für die Definition von Transfusionsvermeidung neben EK-Transfusionen auch durch den Hb-Wert definierte Transfusionskriterien berücksichtigt wurden (Tabelle 4-39), ist bei dem Endpunkt von einer Verzerrung zu Ungunsten von Iptacopan auszugehen. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig, weitere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, lagen nicht vor.

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.

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

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt „Transfusionsvermeidung“ aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

| Studie   | APPOINT-Kohorte |   | APPEX-Kohorte |  |  | Iptacopan vs. Anti-C5-Antikörper<br><br>Anteil-differenz, %<br>[95%-KI] |
|--|-----------------|---|---------------|--|--|---|
|  | n/N             | Marginale Responderanteile <sup>a</sup> , %<br>[95%-KI] | n/N           | Ungewichtete Responderanteile <sup>b</sup> , %<br>[95%-KI] | Gewichtete Responderanteile <sup>c</sup> , %<br>[95%-KI] |   |
| <b>APPOINT-PNH (Datenschnitt: 02. November 2022; FAS)</b>  |                 |   |               |  |  |   |
| Transfusionsvermeidung   | 40/40           | 97,6<br>[92,5; 100,0]                                   |               |  |  |   |
| <b>APPEX</b>   |                 |   |               |  |  |   |
| Transfusionsvermeidung   |                 |   | 53/85         | 62,4<br>[51,7; 71,9]                                       | 59,0<br>[43,7; 73,3]                                     |   |
| Average treatment effect on the treated (ATT)  |                 |   |               |  |  | 38,8<br>[15,1; 62,5]  |
| Sensitivitätsanalyse ohne Alter und Geschlecht als Confounder (ergänzend dargestellt)  |                 |   |               |  |  |   |
| Transfusionsvermeidung   |                 |   |               |  | 56,6<br>[41,9; 70,6]                                     |   |
| <sup>a</sup> Aus logistischer Regression.<br><sup>b</sup> Ungewichtete Responderanteile basieren auf den beobachteten Werten der APPEX-Kohorte, zugehörige 95 %-KI wurden mit Hilfe der Wilson-Methode berechnet.<br><sup>c</sup> Gewichtete Responderanteile wurden aus der AIPW-Schätzung abgeleitet und zugehörige 95 %-KI als 2,5 % und 97,5 % Quantile aus 5.000 Bootstrap-Stichproben ermittelt.<br>Abkürzungen: AIPW, augmented inverse probability weighted; ATT, Average treatment effect on the treated; EK, Erythrozytenkonzentrat; Hb, Hämoglobin; KI, Konfidenzintervall; n, Zahl der Patienten; N, Zahl der eingeschlossenen Patienten; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie |                 |   |               |  |  |   |

Für den Endpunkt Transfusionsvermeidung zeigte sich mit einer Anteildifferenz von 38,8 % [95 %-KI: 15,1; 62,5] ein Vorteil von Iptacopan gegenüber einer Anti-C5-Antikörper-Behandlung (Tabelle 4-41). Der marginale Anteil der Patienten, die unter der Behandlung mit Iptacopan keine EK-Transfusionen erhielten, betrug 97,6 % (95 %-KI: 92,5; 100,0). Unter der Behandlung mit einem Anti-C5-Antikörper lag der ungewichtete Anteil der Patienten ohne EK-Transfusionen bei 62,4 % [95 %-KI: 51,7; 71,9] bzw. gewichtet bei 59,0 % [95 %-KI: 43,7; 73,3]. Damit lag die Obergrenze des gewichteten 95 %-KI unter Anti-C5-Antikörper-Behandlung mit 73,3 % deutlich unter der Untergrenze des 95 %-KI von 92,5 % bei Behandlung mit Iptacopan.

Die ergänzend dargestellte Sensitivitätsanalyse ohne Berücksichtigung der Variablen Alter und Geschlecht bestätigt die Robustheit der Ergebnisse mit einem gewichteten Anteil der Patienten ohne EK-Transfusionen von 56,6 % [95 %-KI: 41,9; 70,6].

#### 4.3.2.2.3.2 Hb-Erhöhung bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung – 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 4-42: Operationalisierung von Hb-Erhöhung bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung

| Studie | Operationalisierung   |
|--------|---|
| APPEX  | <p><b><u>Dargestellte Operationalisierungen</u></b></p> <p><b><u>Hauptanalysen</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten mit Hb-Erhöhung um <math>\geq 2</math> g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung<br/>In der APPOINT-Kohorte war „Hb-Erhöhung um <math>\geq 2</math> g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung“ definiert als der Anteil der Patienten, die <ul style="list-style-type: none"> <li>○ eine Erhöhung des Hb-Werts um <math>\geq 2</math> g/dl bei 3 von 4 Erhebungen zwischen Tag 126 und Tag 168 aufwiesen UND</li> <li>○ zwischen Tag 14 und Tag 168 keine EK-Transfusionen erhielten bzw. keines der folgenden Transfusionskriterien erfüllten: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hb-Wert <math>&gt; 7</math> und <math>\leq 9</math> g/dl (<math>&gt;6</math> und <math>\leq 8</math> g/dl für die chinesische Population) sowie Vorliegen klinischer Anzeichen oder Symptome eines Schweregrades, der eine Transfusion rechtfertigt<sup>a</sup></li> <li>▪ Hb-Wert <math>\leq 7</math> g/dl (<math>\leq 6</math> g/dl für die chinesische Population), unabhängig vom Vorliegen klinischer Anzeichen oder Symptome.</li> </ul> </li> </ul> <p>Die Auswertung erfolgte <i>mit</i> Ersetzung fehlender Werte mittels multipler Imputation.<br/>In der APPEX-Kohorte war „Hb-Erhöhung um <math>\geq 2</math> g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung“ definiert als der Anteil der Patienten, die <ul style="list-style-type: none"> <li>○ eine Erhöhung des Hb-Werts um <math>\geq 2</math> g/dl des Mittelwerts aller verfügbarer Erhebungen zwischen Tag 100 und Tag 200 aufwiesen UND</li> <li>○ zwischen Tag 15 und Tag 200 keine EK-Transfusionen erhielten.</li> </ul> </p></li> <li>• Anteil der Patienten mit Hb-Erhöhung auf <math>\geq 12</math> g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung<br/>In der APPOINT-Kohorte war „Hb-Erhöhung auf <math>\geq 12</math> g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung“ definiert als der Anteil der Patienten, die <ul style="list-style-type: none"> <li>○ eine Erhöhung des Hb-Werts auf <math>\geq 12</math> g/dl bei 3 von 4 Erhebungen zwischen Tag 126 und Tag 168 aufwiesen UND</li> <li>○ zwischen Tag 14 und Tag 168 keine EK-Transfusionen erhielten bzw. keines der oben genannten Transfusionskriterien erfüllten.</li> </ul> <p>Die Auswertung erfolgte <i>mit</i> Ersetzung fehlender Werte mittels multipler Imputation.<br/>In der APPEX-Kohorte war „Hb-Erhöhung auf <math>\geq 12</math> g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung“ definiert als der Anteil der Patienten, die <ul style="list-style-type: none"> <li>○ eine Erhöhung des Hb-Werts auf <math>\geq 12</math> g/dl des Mittelwerts aller verfügbarer Erhebungen zwischen Tag 100 und Tag 200 aufwiesen UND</li> <li>○ zwischen Tag 15 und Tag 200 keine EK-Transfusionen erhielten.</li> </ul> </p></li> </ul> <p><b><u>Sensitivitätsanalysen (ergänzend dargestellt):</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten in der APPEX-Kohorte mit Hb-Erhöhung um <math>\geq 2</math> g/dl bzw. auf <math>\geq 12</math> g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung gemäß der oben genannten Definition ohne Berücksichtigung von Alter und Geschlecht als Confounder.</li> </ul> |

- Anteil der Patienten in der APPEX-Kohorte mit Hb-Erhöhung um  $\geq 2$  g/dl bzw. auf  $\geq 12$  g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung definiert als der Anteil der Patienten, die
  - eine Erhöhung des Hb-Werts auf  $\geq 12$  g/dl des Mittelwerts aller verfügbarer Erhebungen zwischen Tag 100 und Tag 230 aufwiesen UND zwischen Tag 15 und Tag 200 keine EK-Transfusionen erhielten.
  - eine Erhöhung des Hb-Werts auf  $\geq 12$  g/dl des Mittelwerts aller verfügbarer Erhebungen zwischen Tag 40 und Tag 200 aufwiesen UND zwischen Tag 15 und Tag 200 keine EK-Transfusionen erhielten.

#### Statistische Methodik

Kontrafaktische Ergebnisse einer Anti-C5 Behandlung wurden für die Iptacopan-Behandlungsgruppe mittels Gewichtung aus der erweiterten Inverse-Probability-Weighting (AIPW)-Schätzung abgeleitet. Zur Ableitung von Prädiktionen der kontrafaktischen Response unter Verwendung der Kovariaten aus der APPOINT-Kohorte wurde ein Prädiktionsmodell eingesetzt. Sofern die Anzahl von Respondern, um dieses Prädiktionsmodell zuverlässig abzuschätzen, ausreichend war, wurde die Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens mittels logistischer Regression geschätzt. Die Kovariaten im Modell zur Bestimmung der gewichteten Schätzer sind: Hb-Wert zu Baseline, Retikulozytenzahl zu Baseline, Anzahl transfundierter EK-Einheiten innerhalb von 6 Monaten vor Index-Datum, bestehende aplastischer Anämie, Alter und Geschlecht. Zugehörige 95%-Konfidenzintervalle für die AIPW-Schätzer wurden als 2,5 % und 97,5 % Quantile der empirischen Verteilung der Bootstrap-Schätzer ermittelt. Bootstrap-Stichproben, die für den Fit des Response-Modells keine Responder einschließen konnten, wurden durch neue Stichproben ersetzt.

Der Vergleich beider Kohorten basierte auf dem Vergleich der Konfidenzintervallgrenzen des Schätzers der APPOINT-Kohorte und des AIPW-Schätzers der APPEX-Kohorte. Außerdem wurden die Gruppen mittels Average Treatment Effect (ATT) verglichen. Für die APPOINT-Kohorte wurde der imputierte Datensatz verwendet und mittels Rubin's Regel kombiniert.

Fehlende Hb-Werte wurden für die APPOINT-Kohorte mit Hilfe multipler Imputation ersetzt (für Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.3). Interkurrente Ereignisse (Behandlungsabbruch, Durchbruchhämolyse bzw. MAVE) 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. 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). Die marginalen Responderanteile für die APPOINT-Kohorte wurden mittels einfacher Proportion geschätzt und zugehörige 95%-Konfidenzintervalle durch Bootstrap ermittelt.

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

Abkürzungen: AIPW, augmented inverse probability weighted; ATT, average treatment effect on the treated; EK, Erythrozytenkonzentrat; Hb, Hämoglobin; MAVE, major adverse vascular event; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie

*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 4-43: Verzerrungsaspekte für Hb-Erhöhung bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung – nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie | Verblindung<br>Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung<br>des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige<br>Berichterstattung | Keine sonstigen<br>Aspekte |
|--------|--------------------------------|--|--|----------------------------|
| APPEX  | nein                           | ja                                     | ja                                       | ja                         |

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Bei der Studie APPEX handelt es sich um eine vergleichende nicht-randomisierte Studie zwischen Iptacopan und einer Anti-C5-Antikörper-Behandlung im Versorgungsalltag. Für den Iptacopan-Arm wurden die Patientendaten der Zulassungsstudie APPOINT-PNH (APPOINT-Kohorte) herangezogen, für den Anti-C5-Antikörper-Arm retrospektive Patientendaten aus Krankenhaus-Datenbanken des Hôpital Saint-Louis, Frankreich und St. James's University Hospital, Großbritannien (APPEX-Kohorte). Die Endpunkterheber waren dementsprechend nicht verblindet. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig, sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, lagen nicht vor.

*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.*

**Hauptanalyse**

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt „Hb-Erhöhung bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung“ aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

| Studie   | APPOINT-Kohorte<br>N = 40 |   | APPEX-Kohorte<br>N = 85 |  |  | Iptacopan vs.<br>Anti-C5-<br>Antikörper<br><br>Anteil-<br>differenz, %<br>[95%-KI] |
|--|---------------------------|---|-------------------------|--|--|--|
|  | n/M                       | Marginale<br>Responder-<br>anteile <sup>a</sup> , %<br>[95%-KI] | n/M                     | Ungewichtete<br>Responder-<br>anteile <sup>b</sup> , %<br>[95%-KI] | Gewichtete<br>Responder-<br>anteile <sup>c</sup> , %<br>[95%-KI] |  |
| <b>Hb-Erhöhung um <math>\geq 2</math> g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung</b>   |                           |   |                         |  |  |  |
| <b>APPOINT-PNH (Datenschnitt: 02. November 2022; FAS)</b>  |                           |   |                         |  |  |  |
| Hb-Erhöhung um $\geq 2$ g/dl   | 31/33                     | 92,2<br>[82,5; 100]   |                         |  |  |  |
| <b>APPEX</b>   |                           |   |                         |  |  |  |
| Hb-Erhöhung um $\geq 2$ g/dl   |                           |   | 19/79                   | 24,1<br>[16,0; 34,5]   | 27,9<br>[15,0; 42,0]   |  |
| Average treatment effect on the treated (ATT)  |                           |   |                         |  |  | 68,2<br>[40,9; 95,6]   |
| <b>Hb-Erhöhung auf <math>\geq 12</math> g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung</b>   |                           |   |                         |  |  |  |
| <b>APPOINT-PNH (Datenschnitt: 02. November 2022; FAS)</b>  |                           |   |                         |  |  |  |
| Hb-Erhöhung auf $\geq 12$ g/dl   | 19/33                     | 62,8<br>[47,5; 77,5]  |                         |  |  |  |
| <b>APPEX</b>   |                           |   |                         |  |  |  |
| Hb-Erhöhung auf $\geq 12$ g/dl   |                           |   | 9/79                    | 11,4<br>[6,1; 20,3]  | 11,5<br>[3,7; 21,1]  |  |
| Average treatment effect on the treated (ATT)  |                           |   |                         |  |  | 53,4<br>[31,4; 75,3]   |
| <sup>a</sup> Aus logistischer Regression.  |                           |   |                         |  |  |  |
| <sup>b</sup> Ungewichtete Responderanteile basieren auf den beobachteten Werten der APPEX-Kohorte, zugehörige 95 %-KI wurden mit Hilfe der Wilson-Methode berechnet.   |                           |   |                         |  |  |  |
| <sup>c</sup> Gewichtete Responderanteile wurden aus der AIPW-Schätzung abgeleitet und zugehörige 95 %-KI als 2,5 % und 97,5 % Quantile aus 5.000 Bootstrap-Stichproben ermittelt.  |                           |   |                         |  |  |  |
| Abkürzungen: AIPW, augmented inverse probability weighted; ATT, Average treatment effect on the treated; EK, Erythrozytenkonzentrat; Hb, Hämoglobin; KI, Konfidenzintervall; M, Zahl der Patienten mit vorhandenen Werten; n, Zahl der Patienten; N, Zahl der eingeschlossenen Patienten; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie |                           |   |                         |  |  |  |

Für den Endpunkt Hb-Erhöhung um  $\geq 2$  g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung zeigte sich mit einer Anteilsdifferenz von 68,2 % [95 %-KI: 40,9; 95,6] ein Vorteil von Iptacopan gegenüber einer Anti-C5-Antikörper-Behandlung (Tabelle 4-44). Der marginale Anteil der Patienten, die unter der Behandlung mit Iptacopan eine Hb-Erhöhung um  $\geq 2$  g/dl erreichten, betrug 92,2 % [95 %-KI: 82,5; 100]. Unter der Behandlung mit einem Anti-C5-Antikörper lag der ungewichtete Anteil der Patienten mit einer Hb-Erhöhung um  $\geq 2$  g/dl bei 24,1 % [95 %-KI: 16,0; 34,5] bzw. gewichtet bei 27,9 % [95 %-KI: 15,0; 42,0]. Damit lag die Obergrenze des

gewichteten 95 %-KI unter Anti-C5-Antikörper-Behandlung mit 42,0 % deutlich unter der Untergrenze des 95 %-KI von 82,5 % bei Behandlung mit Iptacopan. Somit zeigte sich eine deutliche Überlegenheit bei der Behandlung mit Iptacopan im Hinblick auf die Hb-Erhöhung um  $\geq 2$  g/dl.

Für den Endpunkt Hb-Erhöhung auf  $\geq 12$  g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung zeigte sich mit einer Anteilsdifferenz von 53,4 % [95 %-KI: 31,4; 75,3] ein Vorteil von Iptacopan gegenüber einer Anti-C5-Antikörper-Behandlung (Tabelle 4-44). Der marginale Anteil der Patienten, die unter der Behandlung mit Iptacopan eine Hb-Erhöhung auf  $\geq 12$  g/dl erreichten, betrug 62,8 % [95 %-KI: 47,5; 77,5]. Unter der Behandlung mit einem Anti-C5-Antikörper lag der ungewichtete Anteil der Patienten mit einer Hb-Erhöhung auf  $\geq 12$  g/dl bei 11,4 % [95 %-KI: 6,1; 20,3] bzw. gewichtet bei 11,5 % [95 %-KI: 3,7; 21,1]. Damit lag die Obergrenze des gewichteten 95 %-KI unter Anti-C5-Antikörper-Behandlung mit 21,1 % deutlich unter der Untergrenze des 95 %-KI von 47,5 % bei Behandlung mit Iptacopan. Somit zeigte sich eine deutliche Überlegenheit bei der Behandlung mit Iptacopan im Hinblick auf die Hb-Erhöhung auf  $\geq 12$  g/dl.



## Sensitivitätsanalysen

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt „Hb-Erhöhung bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung“ aus nicht randomisierten vergleichenden Studien – Sensitivitätsanalysen (ergänzend dargestellt)

| APPEX   | APPEX-Kohorte<br>N = 85 |   |   |
|---|-------------------------|---|---|
|   | n/M                     | Ungewichtete<br>Responderanteile <sup>a</sup> ,<br>% [95%-KI] | Gewichtete<br>Responderanteile <sup>b</sup> ,<br>% [95%-KI] |
| <b>Hb-Erhöhung um <math>\geq 2</math> g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung</b>  |                         |   |   |
| Erhebungszeitraum Tag 40 – Tag 200  | 20/85                   | 23,5 [15,8; 33,6]   | 27,3 [14,6; 42,0]   |
| Erhebungszeitraum Tag 100 – Tag 230   | 21/84                   | 25,0 [17,0; 35,2]   | 26,7 [14,6; 40,9]   |
| Erhebungszeitraum Tag 100 – Tag 200 ohne<br>Alter und Geschlecht als Confounder   |                         |   | 21,5 [11,2; 32,5]   |
| <b>Hb-Erhöhung auf <math>\geq 12</math> g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung</b>  |                         |   |   |
| Erhebungszeitraum Tag 40 – Tag 200  | 6/85                    | 7,1 [3,3; 14,6]   | 7,3 [1,5; 15,0]   |
| Erhebungszeitraum Tag 100 – Tag 230   | 9/84                    | 10,7 [5,7; 19,1]  | 9,9 [3,1; 18,6]   |
| Erhebungszeitraum Tag 100 – Tag 200 ohne<br>Alter und Geschlecht als Confounder   |                         |   | 8,2 [2,8; 14,8]   |
| <sup>a</sup> Ungewichtete Responderanteile basieren auf den beobachteten Werten der APPEX-Kohorte, zugehörige 95 %-KI wurden mit Hilfe der Wilson-Methode berechnet.<br><sup>b</sup> Gewichtete Responderanteile wurden aus der AIPW-Schätzung abgeleitet und zugehörige 95 %-KI als 2,5 % und 97,5 % Quantile aus 5.000 Bootstrap-Stichproben ermittelt. Alter und Geschlecht wurden in der Sensitivitätsanalyse ohne Alter und Geschlecht als Confounder nicht als Variable für die Analyse berücksichtigt.<br>Abkürzungen: AIPW, augmented inverse probability weighted; ATT, Average treatment effect on the treated; EK, Erythrozytenkonzentrat; Hb, Hämoglobin; KI, Konfidenzintervall; M, Zahl der Patienten mit vorhandenen Werten; n, Zahl der Patienten; N, Zahl der eingeschlossenen Patienten; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie |                         |   |   |

Für den Endpunkt Hb-Erhöhung um  $\geq 2$  g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung bestätigten die ergänzend dargestellten Sensitivitätsanalysen für die APPEX-Kohorte mit den alternativen Erhebungszeiträumen zwischen Tag 40 und Tag 200 (gewichteter Responderanteil: 27,3 % [95 %-KI: 14,6; 42,0]) bzw. zwischen Tag 100 und Tag 230 (gewichteter Responderanteil: 26,7 % [95 %-KI: 14,6; 40,9]) die Robustheit der Ergebnisse (Tabelle 4-45).

Für den Endpunkt Hb-Erhöhung auf  $\geq 12$  g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung zeigten die Sensitivitätsanalysen mit den alternativen Erhebungszeiträumen zwischen Tag 40 und Tag 200 bzw. zwischen Tag 100 und Tag 230, in die mehr Patienten als in die Hauptanalyse eingeschlossen wurden, mit gewichteten Responderanteilen von 7,3 % [95 %-KI: 1,5; 15,0] bzw. 9,9 % [95 %-KI: 3,1; 18,6] geringere Responderanteile als die Hauptanalyse (11,5 % [95 %-KI: 3,7; 21,1]).

Ohne Berücksichtigung der Variablen Alter und Geschlecht lag der gewichtete Responderanteil für beide Operationalisierungen im Erhebungszeitraum zwischen Tag 100 und Tag 200 bzw.

unter dem gewichteten Responderanteil in der Hauptanalyse (Hb-Erhöhung um  $\geq 2$  g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung: 27,9 % [95 %-KI: 15,0; 42,0] vs. 21,5 % [95 %-KI: 11,2; 32,5] bzw. Hb-Erhöhung auf  $\geq 12$  g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung: 11,5 % [95 %-KI: 3,7; 21,1] vs. 8,2 % [95 %-KI: 2,8; 14,8]).

#### 4.3.2.2.3.3 Durchbruchhämolyse – 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 4-46: Operationalisierung von Durchbruchhämolyse

| Studie | Operationalisierung  |
|--------|--|
| APPEX  | <p><b><u>Definition</u></b></p> <p>Das Vorliegen einer Durchbruchhämolyse war definiert als</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LDH-Wert <math>&gt; 1,5</math> x ULN sowie Erhöhung des LDH-Werts im Vergleich zu den letzten beiden Messungen UND</li> <li>• Vorliegen eines klinischen Kriteriums, d. h. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ massive Hämoglobinurie, Schmerzkrise, Dysphagie oder andere klinische Anzeichen oder Symptome in Verbindung mit der PNH ODER</li> <li>○ Absinken des Hb-Werts um mindestens 2 g/dl im Vergleich zur vorherigen Messung oder einer Messung innerhalb der letzten 15 Tage.</li> </ul> </li> </ul> <p><b><u>Dargestellte Operationalisierung</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deskriptive Darstellung der Durchbruchhämolyse-Rate im Zeitraum von Tag 1 bis Tag 168 für die APPOINT-Kohorte bzw. von Tag 1 bis Tag 200 für die APPEX-Kohorte.</li> </ul> <p><b><u>Statistische Methodik</u></b></p> <p>Die Auswertung erfolgte mit Hilfe eines Negativ-Binomial-Regressionsmodells mit der logarithmierten Beobachtungszeit als Offset-Variable und Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Studieneinschluss, Geschlecht, Alter (dichotomisiert mit dem Schwellenwert <math>\geq 45</math> Jahre) und Hb-Wert zu Baseline (dichotomisiert mit dem Schwellenwert <math>\geq 8</math> g/dl) als Kovariaten. Die adjustierten jährlichen Raten einschließlich der zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle wurden aus dem Negativ-Binomial-Regressionsmodell geschätzt.</p> <p>Für die APPOINT-Kohorte wurden Interkurrente Ereignisse (Behandlungsabbruch, Durchbruchhämolyse bzw. MAVE) 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.</p> <p>Abkürzungen: LDH, Laktatdehydrogenase; MAVE, major adverse vascular event; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie</p> |

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 4-47: Verzerrungsaspekte für Durchbruchhämolyse – nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie | Verblindung<br>Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung<br>des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige<br>Berichterstattung | Keine sonstigen<br>Aspekte |
|--------|--------------------------------|--|--|----------------------------|
| APPEX  | nein                           | ja                                     | ja                                       | ja                         |

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Bei der Studie APPEX handelt es sich um eine vergleichende nicht-randomisierte Studie zwischen Iptacopan und einer Anti-C5-Antikörper-Behandlung im Versorgungsalltag. Für den Iptacopan-Arm wurden die Patientendaten der Zulassungsstudie APPOINT-PNH (APPOINT-Kohorte) herangezogen, für den Anti-C5-Antikörper-Arm retrospektive Patientendaten aus Krankenhaus-Datenbanken des Hôpital Saint-Louis, Frankreich und St. James's University Hospital, Großbritannien (APPEX-Kohorte). Die Endpunkterheber waren dementsprechend nicht verblindet. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig, sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, lagen nicht vor.

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.

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

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt „Durchbruchhämolyse“ aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

| Studie   | N  | Patienten mit $\geq 1$ Ereignis, n (%) | Adjustierte jährliche Rate, % [95%-KI] |
|--|----|--|--|
| <b>APPOINT-PNH (Datenschnitt: 02. November 2022; FAS)</b>  |    |  |  |
| Durchbruchhämolyse   | 40 | 0 (0,00)                               | 0,00 [0,00; 0,17]                      |
| <b>APPEX</b>   |    |  |  |
| Durchbruchhämolyse   | 85 | 10 <sup>a</sup> (11,8)                 | 0,3 [0,16; 0,65]                       |
| a: 15 Ereignisse<br>Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; n, Zahl der Patienten; N, Zahl der eingeschlossenen Patienten; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie |    |  |  |

Für den Endpunkt Durchbruchhämolyse zeigte sich mit keinem Ereignis in der APPOINT-Kohorte und 10 Patienten (11,8 %) mit mindestens einem Ereignis in der APPEX-Kohorte ein Vorteil von Iptacopan gegenüber einer Anti-C5-Antikörper-Behandlung (Tabelle 4-48). Die adjustierte jährliche Rate in der APPOINT-Kohorte betrug 0,0 [95 %-KI: 0,00; 0,17] und 0,3 [95 %-KI: 0,16; 0,65] in der APPEX-Kohorte.

#### 4.3.2.2.3.4 Veränderung der Retikulozytenzahl (ergänzend dargestellt) – 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 4-49: Operationalisierung von Veränderung der Retikulozytenzahl

| Studie | Operationalisierung  |
|--------|--|
| APPEX  | <p><b><u>Definition</u></b></p> <p>Veränderung der Retikulozytenzahl zwischen Baseline und Ende der Hauptbehandlungsphase (Mittelwert der Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168 für die APPOINT-Kohorte bzw. Messungen zwischen Tag 1 und Tag 200 für die APPEX-Kohorte)</p> <p><b><u>Statistische Methodik</u></b></p> <p>Die Analyse der Änderung gegenüber Baseline erfolgte mit Hilfe eines Modells für longitudinale Änderungen mit Hb-Wert zu Baseline, Transfusionsbedarf, Retikulozytenzahl zu Baseline, Knochenmarkserkrankung, Alter, Geschlecht als Kovariaten. Für den Vergleich der beiden Kohorten wurden die Durchschnittswerte der Änderungen gegenüber Baseline auf ein einzelnes Maß reduziert und mittels ANCOVA einschließlich der in der APPOINT-PNH-Studie spezifizierten Regressionsmodelle geschätzt.</p> <p>Kontrafaktische Ergebnisse einer Anti-C5 Behandlung wurden für die Iptacopan-Behandlungsgruppe mittels Gewichtung aus der erweiterten Inverse-Probability-Weighting (AIPW)-Schätzung abgeleitet. Zugehörige 95%-Konfidenzintervalle für die AIPW-Schätzer wurden als 2,5 und 97,5 Quantile der empirischen Verteilung der Bootstrap-Schätzer ermittelt. Bootstrap-Stichproben, die für den Fit des Response-Modells keine Responder einschließen konnten, wurden durch neue Stichproben ersetzt.</p> |

Der Vergleich beider Kohorten basierte auf dem Vergleich der Konfidenzintervallgrenzen des Schätzers der APPOINT-Kohorte und des AIPW-Schätzers der APPEX-Kohorte. Außerdem wurden die Gruppen mittels Average Treatment Effect (ATT) verglichen.

Interkurrente Ereignisse (Behandlungsabbruch, Durchbruchhämolyse bzw. MAVE) 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.

Abkürzungen: AIPW, augmented inverse probability weighted; ANCOVA, analysis of covariance; ATT, average treatment effect on the treated; MAVE, major adverse vascular event; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie

*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 4-50: Verzerrungsaspekte für Veränderung der Retikulozytenzahl – nicht randomisierte vergleichende Studien

| <b>Studie</b> | <b>Verblindung<br/>Endpunkterheber</b> | <b>Adäquate Umsetzung<br/>des ITT-Prinzips</b> | <b>Ergebnisunabhängige<br/>Berichterstattung</b> | <b>Keine sonstigen<br/>Aspekte</b> |
|---------------|--|--|--|------------------------------------|
| APPEX         | nein                                   | ja   | ja   | ja                                 |

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Bei der Studie APPEX handelt es sich um eine vergleichende nicht-randomisierte Studie zwischen Iptacopan und einer Anti-C5-Antikörper-Behandlung im Versorgungsalltag. Für den Iptacopan-Arm wurden die Patientendaten der Zulassungsstudie APPOINT-PNH (APPOINT-Kohorte) herangezogen, für den Anti-C5-Antikörper-Arm retrospektive Patientendaten aus Krankenhaus-Datenbanken des Hôpital Saint-Louis, Frankreich und St. James's University Hospital, Großbritannien (APPEX-Kohorte). Die Endpunkterheber waren dementsprechend nicht verblindet. Die Berichterstattung erfolgte ergebnisunabhängig, sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, lagen nicht vor.

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.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung der Retikulozytenzahl“ aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

| Studie  | APPOINT-Kohorte<br>N = 40 |   | APPEX-Kohorte<br>N = 85 |  |  | Iptacopan vs.<br>Anti-C5-<br>Antikörper<br><br>Differenz,<br>(x 10 <sup>9</sup> /l)<br>[95%-KI] |
|---|---------------------------|---|-------------------------|--|--|---|
|   | n                         | Adjustierter<br>Mittelwert <sup>a</sup> ,<br>(x 10 <sup>9</sup> /l)<br>[95%-KI] | n                       | Ungewichtete<br>mittlere<br>Veränderung <sup>b</sup> ,<br>(x 10 <sup>9</sup> /l)<br>[95%-KI] | Gewichtete<br>mittlere<br>Veränderung <sup>c</sup> ,<br>(x 10 <sup>9</sup> /l)<br>[95%-KI] |   |
| <b>APPOINT-PNH (Datenschnitt: 02. November 2022; FAS)</b>   |                           |   |                         |  |  |   |
| Veränderung der<br>Retikulozytenzahl<br>gegenüber Baseline  | 40                        | -82,48<br>[-89,33; -75,62]  |                         |  |  |   |
| <b>APPEX</b>  |                           |   |                         |  |  |   |
| Veränderung der<br>Retikulozytenzahl<br>gegenüber Baseline  |                           |   | 80                      | 2,7 [-10,7; 16,2]  | -2,5 [-21,2; 13,7]   |   |
| Average treatment<br>effect on the treated<br>(ATT)   |                           |   |                         |  |  | -75,5<br>[-106,9; -44,2]  |
| <sup>a</sup> Adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline aus Erhebungen zwischen Tag 126 und Tag 168, analysiert mittels MMRM mit den Kovariaten Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Beginn der Studienmedikation, dem Alter (dichotomisiert mit dem Schwellenwert $\geq 45$ Jahre), dem Geschlecht, der Visite und dem Baseline-Wert als feste Effekte sowie dem Interaktionsterm Visite*Baseline-Wert (Verwendung einer unstrukturierten Kovarianzmatrix).<br><sup>b</sup> Ungewichtete mittlere Veränderung basiert auf dem Mittelwert der beobachteten Werte zwischen Tag 1 und Tag 200 der APPEX-Kohorte, zugehörige 95 %-KI wurden mit Hilfe der Wilson-Methode berechnet.<br><sup>c</sup> Gewichtete mittlere Veränderung wurde aus der AIPW-Schätzung abgeleitet und zugehörige 95 %-KI als 2,5 % und 97,5 % Quantile aus 5.000 Bootstrap-Stichproben ermittelt.<br>Abkürzungen: AIPW, augmented inverse probability weighted; ATT, average treatment effect on the treated; EK, Erythrozytenkonzentrat; Hb, Hämoglobin; KI, Konfidenzintervall; MMRM, mixed model with repeated measures; n, Zahl der Patienten; N, Zahl der eingeschlossenen Patienten; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie |                           |   |                         |  |  |   |

Für den Endpunkt Veränderung der Retikulozytenzahl zeigte sich mit einer Differenz der mittleren Veränderung von  $-75,5 \times 10^9/l$  [95 %-KI: -106,9; -44,2] ein Vorteil von Iptacopan gegenüber einer Anti-C5-Antikörper-Behandlung (Tabelle 4-51). Der adjustierte Mittelwert unter Behandlung mit Iptacopan betrug  $-82,48 \times 10^9/l$  [95 %-KI: -89,33; -75,62]. Unter der Behandlung mit einem Anti-C5-Antikörper lag die ungewichtete mittlere Veränderung bei  $2,7 \times 10^9/l$  [95 %-KI: -10,7; 16,2] bzw. gewichtet bei  $-2,5 \times 10^9/l$  [95 %-KI: -21,2; 13,7]. Damit lag die Untergrenze des gewichteten 95 %-KI unter Anti-C5-Antikörper-Behandlung

mit  $-21,2 \times 10^9/l$  deutlich über der Obergrenze des 95 %-KI von  $-75,62 \times 10^9/l$  bei Behandlung mit Iptacopan.

#### **4.3.2.2.3.5 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.*

Für die vergleichende nicht-randomisierte Studie APPEX waren keine Subgruppenanalysen präspezifiziert. Wie bereits im Abschnitt 4.2.5.6 dargestellt, wurde potenziellen Effektmodifikationen und Effekten durch prognostische Faktoren durch Identifikation der wichtigsten Confounder und deren Einschluss in den Propensity Score begegnet. Daher wurden keine Interaktionstests durchgeführt.

#### **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).*

##### **APPEX (CLNP023N12002R)**

1. Novartis Pharma GmbH. Hematological response in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with anti-C5 antibody: an external control arm study for iptacopan use in anti-C5 naïve patients. Final report of NIS-SUD with no Novartis drug in focus. Date of final Version: 15-August-2023 (Studienbericht)
2. Novartis Pharma GmbH. Amendment 1 to CLNP023N12002R: Hematological response in patients with paroxysmalnocturnal hemoglobinuria treated with anti-C5 antibody: an external control arm study for iptacopan use in anti-C5 naïve patients. Clinical Study Report Amendment. 2023
3. ClinicalTrials.gov: NCT05842486. (Registereintrag)

#### **4.3.2.3 Weitere Untersuchungen (Studie APPOINT-PNH)**

##### **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*

#### **4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers**

*Nachfolgend sollen alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien, 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 Studien, 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 Studien, 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 Studien, 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 4-52: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                      | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer ggf. Datenschnitt     | Therapiearme |
|-----------------------------|----------------------------|-------------------|--|------------------------------------|--------------|
| APPOINT-PNH (CLNP023C12301) | ja                         | ja                | abgeschlossen                                  | Juli 2021 bis April 2023           | Iptacopan    |
| CLNP023B12001M              | nein                       | ja                | laufend  | -                                  | Iptacopan    |
| CLNP023C12001B              | ja                         | ja                | laufend  | Juli 2021 bis voraussichtlich 2027 | Iptacopan    |
| CLNP023X2204                | ja                         | ja                | abgeschlossen                                  | April 2019 bis Februar 2022        | Iptacopan    |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 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 der Tabelle ist der 06. Mai 2024.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-53: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studienbezeichnung | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie   |
|--------------------|---|
| CLNP023B12001M     | Managed-Access-Programm; ausgeschlossen, da zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch keine Ergebnisse vorhanden waren |
| CLNP023C12001B     | Ausgeschlossen, da zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch keine Ergebnisse vorhanden waren                          |
| CLNP023X2204       | Ausgeschlossen, da $\leq 5$ Patienten Iptacopan in der zulassungskonformen Dosierung erhielten                        |

#### 4.3.2.3.1.2 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.*

Nicht zutreffend.

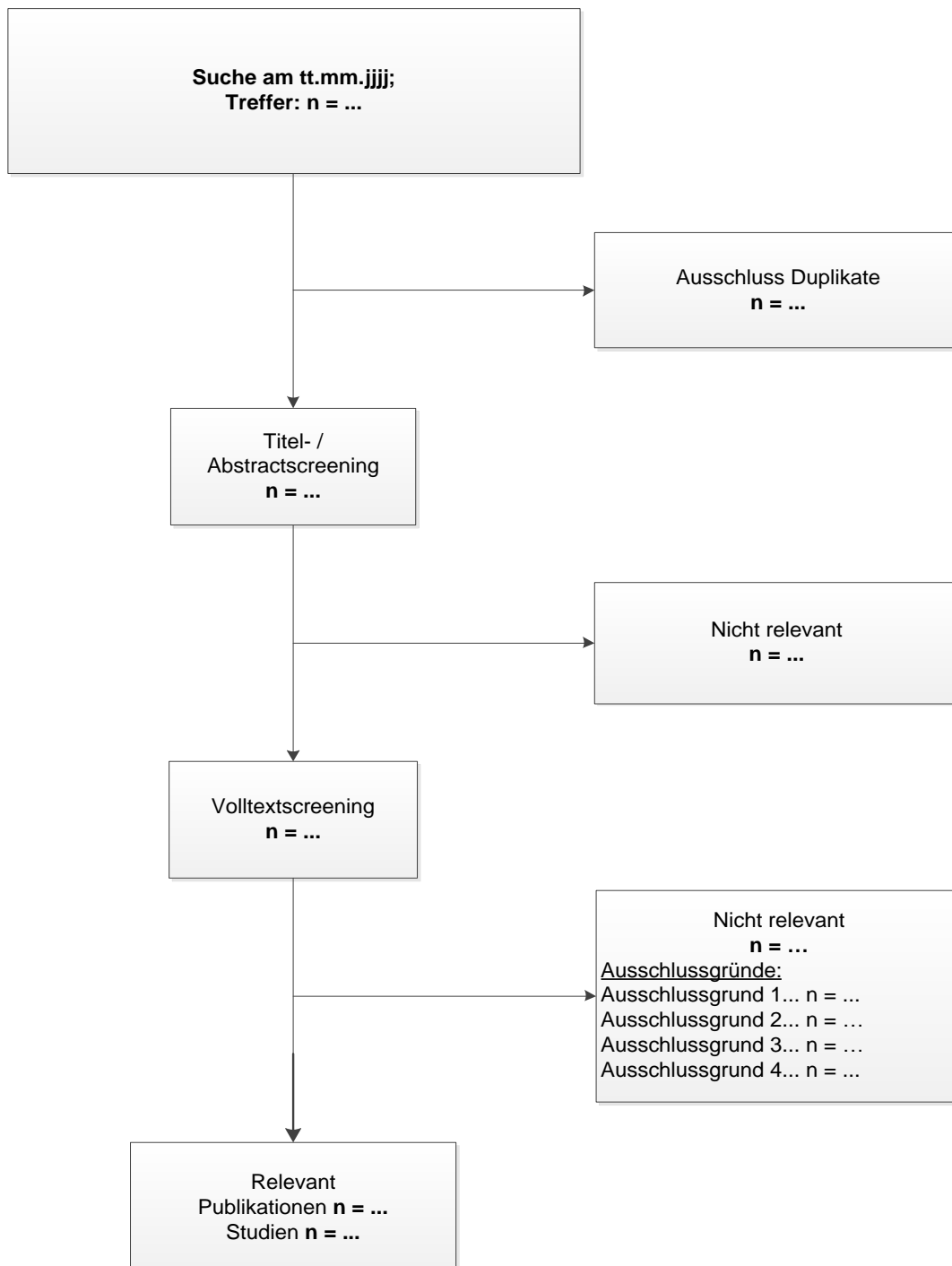


Abbildung 4-6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.2.3.1.3 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 4-6) 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 4-54: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie  | Identifikationsorte<br>(Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> ) | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend) |
|---|--|---|---|--|
| 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 4-8 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3.1.4 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 4-6) 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 4-55: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie  | Relevante Quellen <sup>a</sup> | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken 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 4-9 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.

#### **4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: nicht randomisierte vergleichende Studien 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 4-56: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie   | Studienkategorie  |   |                          | verfügbare Quellen <sup>a</sup>   |  |   |
|--|---|---|--------------------------|-----------------------------------|--|---|
|  | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) | Studienberichte (ja/nein [Zitat]) | Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat]) | Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat]) |
| <b>Studien mit Iptacopan</b>   |   |   |                          |                                   |  |   |
| APPOINT-PNH (CLNP023C12301)  | ja  | ja  | nein                     | ja [9]                            | ja [100-102]                                     | ja [10]   |
| <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> |   |   |                          |                                   |  |   |

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

*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.*

##### 4.3.2.3.2.1 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.*

Tabelle 4-57: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen 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  |
|---|---|---|--|--|---|--|
| APPOINT-PNH   | multizentrische, einarmige, offene Phase III-Studie | Erwachsene, Komplement-Inhibitor-naive PNH-Patienten mit Hämolyse (LDH-Wert > 1,5 ULN) und Anämie (Hb-Wert < 10 g/dl) | Iptacopan (n = 40)                                 | <b>Studiendauer</b><br><u>Screening-Phase:</u><br>bis zu 8 Wochen<br><u>Hauptbehandlungsphase:</u><br>24 Wochen<br><u>Extensionsphase:</u><br>24 Wochen<br><b>Datenschnitte</b><br><u>1. Datenschnitt:</u><br>02. November 2022<br><u>2. Datenschnitt:</u><br>18. April 2023 | <b>Studienort</b><br>16 Studienzentren in 10 Ländern:<br><u>Europa:</u><br>Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Tschechien<br><u>Asien:</u> China, Japan, Malaysia, Singapur, Südkorea<br><b>Studienzeitraum</b><br>Juli 2021 – April 2023 | <b>Primärer Endpunkt</b><br>- Anteil der Patienten mit Hb-Erhöhung um $\geq 2$ g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung<br><b>Sekundäre Endpunkte</b><br>- Anteil der Patienten mit Hb-Wert von $\geq 12$ g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung<br>- Transfusionsvermeidung<br>- Veränderung des Hb-Werts<br>- Veränderung des LDH-Werts<br>- Durchbruchhämolyse<br>- Veränderung der Retikulozytenzahl<br>- Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores<br>- Rate an MAVE<br>- Sicherheit und Verträglichkeit<br><b>Explorative Endpunkte</b><br>- Veränderung der Scores patientenberichteter Zielgrößen (PGIS, EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS) |
| Abkürzungen: dl, Deziliter; EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D VAS, EQ-5D Visual Analogue Scale; FACIT, functional assessment of chronic illness therapy; g, Gramm; Hb, Hämoglobin; LDH, Laktatdehydrogenase; MAVE, major adverse vascular events; PGIS, patient global impression of severity; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; ULN, Upper Limit of Normal<br>Quellen: [8, 9] |   |   |  |  |   |  |

Tabelle 4-58: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie  | Intervention                          | Vergleichsintervention |
|---|---------------------------------------|------------------------|
| APPOINT-PNH   | Iptacopan<br>(200 mg oral 2x täglich) | –                      |
| <b>Begleitbehandlung</b>  |                                       |                        |
| <i>Erlaubte, aber mit Vorsicht einzusetzende Begleitbehandlung:</i>   |                                       |                        |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Erythropoese-stimulierende Mittel (ESAs) und Hypoxie-induzierbare-Faktoren-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)</li> <li>- Systemische Kortikosteroide zur Behandlung hämatologischer Erkrankungen nur bei stabiler Dosierung über mindestens 4 Wochen vor dem Screening (weniger als 0,5 mg/kg). Während der Behandlungsphase sollte die Dosis nicht geändert werden.</li> <li>- Sensitive OATP1B1-Substrate sowie OATP1B1-Substrate mit geringer therapeutischer Breite</li> <li>- Direkte orale Antikoagulanzen, die gleichzeitig P-gp-Substrate sind (z. B. Apixaban, Rivaroxaban and Edoxaban)</li> <li>- Immunsuppressiva (z. B. Cyclosporin, Sirolimus oder Tacrolimus), die Substrate von P-Glykoprotein sind, sollten, wenn keine Behandlungsalternative bestand, zeitlich versetzt verabreicht werden.</li> </ul> |                                       |                        |
| <i>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</i>   |                                       |                        |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Komplement-Inhibitoren</li> <li>- Lebendimpfstoffe</li> <li>- Arzneimittel mit Einfluss auf mehrere Eliminationswege von Iptacopan (z.B. Gemfibrozil)</li> <li>- Starke CYP2C8-Inhibitoren (z. B. Clopidogrel)</li> <li>- Sensitive P-Glykoprotein-Substrate sowie P-Glykoprotein-Substrate mit geringer therapeutischer Breite wie z. B. Digoxin, Quinidin, Paclitaxel, Fentanyl und Phenytoin. Gemfibrozil muss mind. 48 Stunden vor der ersten Dosis Iptacopan bis zum Behandlungsende abgesetzt werden. Starke CYP2C8-Inhibitoren müssen 7 Tage vor der ersten Dosis Iptacopan bis zum Behandlungsende abgesetzt werden.</li> <li>- Die unter den Ausschlusskriterien in Tabelle 4-91 in Anhang 4-E aufgeführten Begleitmedikamente sind verboten, sofern sie nicht vor dem Screening, über die angegebenen Zeiträume hinweg, stabil eingenommen wurden.</li> </ul>  |                                       |                        |
| Abkürzungen: ESA, erythropoiesis-stimulating agent; Hb, Hämoglobin; HIF, Hypoxie-induzierter Faktor; HIF-PHI, HIF-Prolylhydroxylase-Inhibitor   |                                       |                        |

Das Design und die Interventionen der APPOINT-PNH-Studie sind in Tabelle 4-57 und Tabelle 4-58 charakterisiert [8, 9]. Weitere Informationen wie z. B. detaillierte Angaben zu Ein- und Ausschlusskriterien, Amendments des Studienprotokolls und statistischer Methodik gemäß TREND-Statements sind Tabelle 4-91 in Anhang 4-E zu entnehmen.



## Studiendesign

Die Studie APPOINT-PNH ist eine multizentrische, offene, einarmige Phase-III-Studie [8, 9]. In der Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Iptacopan bei erwachsenen PNH-Patienten mit Hämolyse (Laktatdehydrogenase (LDH)-Wert  $> 1,5$  ULN) und Anämie (Hb-Wert  $< 10$  g/dl), die naiv gegenüber einer Therapie mit einem Komplement-Inhibitor sind, untersucht. Die Studie umfasste eine Screeningphase von bis zu 8 Wochen, eine 24-wöchige Hauptbehandlungsphase sowie eine 24-wöchige Extensionsphase (Abbildung 4-7). Für die vorliegende Nutzenbewertung sind die Ergebnisse der 24-wöchigen Hauptbehandlungsphase der Studie APPOINT-PNH relevant, um Konsistenz zu dem 24-wöchigen Erhebungszeitraum in der Studie APPEX herzustellen. Die Ergebnisse für die Extensionsphase der Studie APPOINT-PNH [103] werden separat in Anhang 4-G dargestellt.

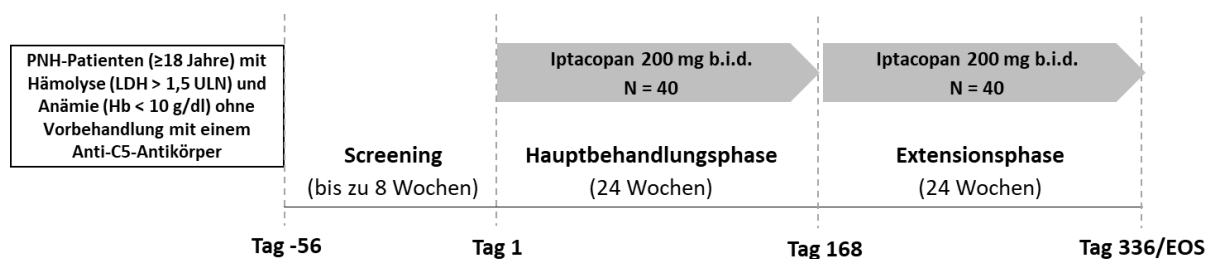


Abbildung 4-7: Studienverlauf der APPOINT-PNH-Studie (Datenschnitt: 02. November 2022).

### Charakterisierung der Studieninterventionen

In der Hauptbehandlungsphase erhielten die Patienten Iptacopan zur oralen Einnahme in einer Dosierung von 200 mg zweimal täglich. Nach Absolvierung der Tag 168-Visite, dem Ende der Hauptbehandlungsphase, bestand für alle Patienten die Möglichkeit zur Weiterbehandlung mit Iptacopan in einer Dosierung von 200 mg zweimal täglich in der Extensionsphase der Studie.

### Endpunkte und Endpunkterhebung

Der primäre Endpunkt der Studie war der Anteil der Patienten mit Hb-Erhöhung um  $\geq 2$  g/dl (zwischen Tag 126 und Tag 168) bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung zwischen Tag 14 und Tag 168.

Sekundäre Endpunkte umfassten den Anteil der Patienten mit Hb-Erhöhung auf  $\geq 12$  g/dl (zwischen Tag 126 und Tag 168) bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung zwischen Tag 14 und Tag 168, 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 Durchbruchhämolyserate 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 für die Bewertung relevanten Hauptbehandlungsphase 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 unerwünschter Ereignisse wurden die Patienten kontinuierlich überwacht. Eine Übersicht über die Erhebungszeitpunkte der für die Nutzenbewertung relevanten Endpunkte während der Hauptbehandlungsphase findet sich in Tabelle 4-60.

Tabelle 4-59: Anzahl der Patienten mit auswertbaren, nicht-fehlenden Daten in APPOINT-PNH (von N=40)

| APPOINT-PNH   | Tag         |              |              |              |              |              |              |              |              |              |              |              |
|---|-------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| N = 40<br>n (%)   | Baseline    | 7            | 14           | 28           | 42           | 56           | 84           | 112          | 126          | 140          | 154          | 168          |
| Hämoglobin,<br>Retikulozytenzahl  | 40<br>(100) | 39<br>(97,5) | 39<br>(97,5) | 36<br>(90)   | 35<br>(87,5) | 37<br>(92,5) | 36<br>(90)   | 32<br>(80)   | 30<br>(75)   | 34<br>(85)   | 32<br>(80)   | 39<br>(97,5) |
| PRO   | 40<br>(100) | 36<br>(90) * | 36<br>(90)   | **           | 39<br>(97,5) | **           | 38<br>(95)   | **           | 35<br>(87,5) | 37<br>(92,5) | 36<br>(90)   | 37<br>(92,5) |
| LDH   | 40<br>(100) | 40<br>(100)  | 39<br>(97,5) | 39<br>(97,5) | 36<br>(90)   | 37<br>(92,5) | 37<br>(92,5) | 31<br>(77,5) | 31<br>(77,5) | 35<br>(87,5) | 33<br>(82,5) | 39<br>(97,5) |
| * nur FACIT-Fatigue und PGIS  |             |              |              |              |              |              |              |              |              |              |              |              |
| ** nicht erhoben  |             |              |              |              |              |              |              |              |              |              |              |              |
| Abkürzungen: FACIT, functional assessment of chronic illness therapy; n, Zahl der Patienten in der jeweiligen Kategorie; N, Zahl der eingeschlossenen Patienten; LDH, Laktatdehydrogenase; PGIS, patient global impression scale; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; PRO, patient reported outcome |             |              |              |              |              |              |              |              |              |              |              |              |

Für die Endpunkte der Hb-Erhöhung (zwischen Tag 126 und Tag 168) hatten 33 (82,5%) der Patienten auswertbare, nicht-fehlende Daten, für den Endpunkt Transfusionsvermeidung 40 (100%).

### **Datenschnitte**

Der primäre Datenschnitt wurde am 02. November 2022 gemäß Planung im Studienprotokoll durchgeführt, nachdem alle Patienten die Tag 168-Visite am Ende der Hauptbehandlungsphase nach 24 Wochen absolviert hatten. Der finale 2. Datenschnitt fand am 18. April 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.

### **Patientenfluss**

Insgesamt 52 Patienten wurden in die Screening-Phase aufgenommen. Aufgrund von Screening-Fehlern wurden 12 Patienten am Ende der Screening-Phase ausgeschlossen, sodass 40 Patienten in die Hauptbehandlungsphase übergangen und mindestens eine Dosis der

Studienmedikation erhielten. Alle 40 Patienten (100 %) schlossen die Behandlung in der Hauptbehandlungsphase ab, traten in die Extensionsphase über und beendeten diese (siehe Tabelle 4-60). Der Patientenfluss ist in Abbildung 4-9 in Anhang 4-E dargestellt.

Tabelle 4-60 Angaben zum Patientenfluss in der Studie APPOINT-PNH

| <b>Studie</b><br><b>Patientenfluss</b>   | <b>Iptacopan</b><br><b>N = 40</b><br><b>n (%)</b> |
|--|---|
| <b>APPOINT-PNH (Datenschnitt: 18. April 2023)</b>  |   |
| <b>Hauptbehandlungsphase</b>   |   |
| Studienmedikation erhalten   | 40 (100,0)  |
| Behandlung beendet   | 40 (100,0)  |
| Behandlung abgebrochen   | 0 (0,0)   |
| <b>Extensionsphase</b>   |   |
| Behandlung beendet   | 40 (100,0)  |
| Behandlung abgebrochen   | 0 (0,0)   |
| Abkürzungen: n, Zahl der Patienten in der jeweiligen Kategorie; N, Zahl der eingeschlossenen Patienten; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie |   |

### Studienpopulation

In Tabelle 4-61 und Tabelle 4-62 sind die Charakteristika der in die Studie APPOINT-PNH eingeschlossenen Patienten dargestellt. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 42,1 (SD 15,85) Jahren. Der Anteil der männlichen Patienten war mit 57,5 % geringfügig höher als der der weiblichen Patienten. Mit einem Anteil von 67,5 % bestand der überwiegende Teil der Patienten aus Asiaten, hauptsächlich chinesisch-stämmig (50 %), und 30 % der Patienten waren Weiße.

Der Anteil der Patienten, die in den letzten 6 Monaten vor der ersten Dosis Iptacopan eine Transfusion erhalten hatten, lag bei rund 70 %. Der mittlere FACIT-Score betrug 32,78 (SD 10,17). Bei fünf Patienten (12,5 %) lag mindestens ein MAVE vor [9].

Mit einer Ausnahme wiesen alle Patienten zu Beginn der Studie mindestens ein Symptom der PNH auf (Tabelle 4-63). Die am häufigsten berichteten PNH-typischen Symptome waren verfärbter (Morgen)-Urin und/oder Hämoglobinurie (74,4 %) sowie Schwäche oder Müdigkeit (71,8 %). Bei der Mehrheit der Patienten wurden die PNH-typischen Symptome als mild oder moderat eingestuft. Zu den schwer eingestuften PNH-typischen Symptomen gehörten erektile Funktionsstörungen bei 4 Patienten (10,0 %) und verfärbter (Morgen)-Urin und/oder Hämoglobinurie bei 6 Patienten (15 %).

Tabelle 4-61: Charakterisierung der Studienpopulationen für die Studie APPOINT-PNH (FAS) – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| <b>Studie<br/>Charakteristikum</b>    | <b>Iptacopan<br/>N = 40</b> |
|---------------------------------------|-----------------------------|
| <b>APPOINT-PNH</b>                    |                             |
| <b>Alter in Jahren</b>                |                             |
| Mittelwert (SD)                       | 42,1 (15,85)                |
| Median                                | 38,5                        |
| Spannweite                            | 18 – 81                     |
| <b>Altersgruppe, n (%)</b>            |                             |
| < 45 Jahre                            | 24 (60,0)                   |
| ≥ 45 Jahre                            | 16 (40,0)                   |
| <b>Altersgruppe, n (%)</b>            |                             |
| 18 – < 65 Jahre                       | 37 (92,5)                   |
| 65 – < 85 Jahre                       | 3 (7,5)                     |
| <b>Altersgruppe, n (%)</b>            |                             |
| 18 – < 65 Jahre                       | 37 (92,5)                   |
| 65 – < 75 Jahre                       | 2 (5,0)                     |
| ≥ 75 Jahre                            | 1 (2,5)                     |
| <b>Geschlecht, n (%)</b>              |                             |
| Weiblich                              | 17 (42,5)                   |
| Männlich                              | 23 (57,5)                   |
| <b>Abstammung, n (%)</b>              |                             |
| Weiß                                  | 12 (30,0)                   |
| Schwarz oder afroamerikanisch         | 1 (2,5)                     |
| Asiatisch                             | 27 (67,5)                   |
| Chinesisch                            | 22 (55,0)                   |
| Koreanisch                            | 3 (7,5)                     |
| Andere                                | 2 (5,0)                     |
| <b>Ethnie, n (%)</b>                  |                             |
| Hispanisch / Latino                   | 2 (5,0)                     |
| Nicht hispanisch / Latino             | 35 (87,5)                   |
| Nicht dokumentiert                    | 2 (5,0)                     |
| Unbekannt                             | 1 (2,5)                     |
| <b>Patientenklassifikation, n (%)</b> |                             |
| Chinesisch                            | 20 (50,0)                   |
| Nicht-chinesisch                      | 20 (50,0)                   |

| Studie<br>Charakteristikum   | Iptacopan<br>N = 40 |
|--|---------------------|
| <b>APPOINT-PNH</b>   |                     |
| Abkürzungen: n, Zahl der Patienten in der jeweiligen Kategorie; N, Zahl der eingeschlossenen Patienten; SD, Standardabweichung |                     |

Tabelle 4-62: Krankheitscharakteristika zu Baseline für die Studienpopulationen der Studie APPOINT-PNH (FAS) – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie<br>Charakteristikum   | Iptacopan<br>N = 40 |
|--|---------------------|
| <b>APPOINT-PNH</b>   |                     |
| <b>Dauer der Erkrankung (Jahre)<sup>a</sup></b>  |                     |
| Mittelwert (SD)  | 4,70 (5,54)         |
| Median   | 3,63                |
| Spannweite   | 0,01 – 23,20        |
| <b>Zeit seit der Diagnose, n (%)</b>   |                     |
| < 3 Jahre  | 18 (45,0)           |
| ≥ 3 Jahre  | 22 (55,0)           |
| <b>Hämoglobin zu Baseline, n (%)<sup>b</sup></b>   |                     |
| < 8 g/dl   | 15 (37,5)           |
| ≥ 8 g/dl   | 25 (62,5)           |
| <b>Hämoglobin zu Baseline, n (%)<sup>b</sup></b>   |                     |
| < 6 g/dl   | 2 (5,0)             |
| ≥ 6 g/dl   | 38 (95,0)           |
| <b>Hämoglobin zu Baseline (g/dl)<sup>b</sup></b>   |                     |
| Mittelwert (SD)  | 8,16 (1,1)          |
| Median   | 8,05                |
| Spannweite   | 5,80 – 10,00        |
| <b>LDH-Spiegel zu Baseline (U/l)<sup>b</sup></b>   |                     |
| Mittelwert (SD)  | 1.698,8 (683,33)    |
| Median   | 1.581,5             |
| Spannweite   | 522 – 3.244         |
| <b>Transfusionen in den letzten 12 Monaten vor dem Screening, n (%)</b>                          |                     |
| Ja   | 27 (67,5)           |
| Nein   | 13 (32,5)           |
| <b>Transfusionen in den letzten 6 Monaten vor der ersten Dosis des Studienmedikaments, n (%)</b> |                     |
| Ja   | 28 (70,0)           |

| <b>Studie<br/>Charakteristikum</b>   | <b>Iptacopan<br/>N = 40</b> |
|--|-----------------------------|
| <b>APPOINT-PNH</b>   |                             |
| Nein   | 12 (30,0)                   |
| <b>Anzahl an Transfusionen in den letzten 6 Monaten vor der ersten Dosis des Studienmedikaments, n (%)</b> |                             |
| < 2  | 19 (47,5)                   |
| ≥ 2  | 21 (52,5)                   |
| <b>Anzahl an Transfusionen in den letzten 6 Monaten vor der ersten Dosis bei Patienten mit Transfusion</b> |                             |
| n  | 28                          |
| Mittelwert (SD)  | 3,1 (2,09)                  |
| Median   | 2,0                         |
| Spannweite   | (1 – 8)                     |
| <b>Thrombozyten (10<sup>9</sup>/l), Blut</b>   |                             |
| Mittelwert (SD)  | 159,4 (61,09)               |
| Median   | 150,5                       |
| Spannweite   | (35 – 316)                  |
| <b>Absolute Retikulozytenzahl (10<sup>9</sup>/l), Blut</b>   |                             |
| Mittelwert (SD)  | 154,33 (63,67)              |
| Median   | 139,20                      |
| Spannweite   | (59,4 – 324,8)              |
| <b>Baseline FACIT – Fatigue Gesamtscore</b>  |                             |
| Mittelwert (SD)  | 32,78 (10,17)               |
| Median   | 34,25                       |
| Spannweite   | (13,0 – 50,5)               |
| <b>Anzahl an Patienten mit mind. 1 MAVE<sup>c</sup>, n (%)</b>   | 5 (12,5)                    |
| Zerebraler Gefäßverschluss / Schlaganfall  | 2 (5,0)                     |
| Thrombophlebitis / tiefe Venenthrombose  | 1 (2,5)                     |
| Andere   | 3 (7,5)                     |
| <b>Klonggröße Typ II RBC</b>   |                             |
| Mittelwert (SD)  | 10,26 (14,13)               |
| Median   | 5,05                        |
| Spannweite   | 0,11 – 63,62                |
| <b>Klonggröße Typ III RBC</b>  |                             |
| Mittelwert (SD)  | 32,45 (15,24)               |
| Median   | 31,42                       |
| Spannweite   | 8,97 – 82,60                |

| Studie<br>Charakteristikum   | Iptacopan<br>N = 40 |
|--|---------------------|
| <b>APPOINT-PNH</b>   |                     |
| <b>Klonggröße Total RBC<sup>d</sup></b>  |                     |
| Mittelwert (SD)  | 42,71 (21,23)       |
| Median   | 40,27               |
| Spannweite   | 8,97 – 92,87        |
| <p><sup>a</sup> Die Krankheitsdauer ergibt sich aus dem Datum der PNH-Diagnose bis zum Datum des Screenings.</p> <p><sup>b</sup> Der Baseline-Wert ist definiert als der letzte Wert, der bei oder vor Beginn der Studienbehandlung (Tag 1) ermittelt wurde, mit Ausnahme des Hb-Wertes. Der Baseline-Wert für Hb ist definiert als der Mittelwert der beiden, beim Screening durchgeführten Messungen.</p> <p><sup>c</sup> Ein Patient, bei dem ein MAVE mehrfach auftritt, wird nur einmal in der MAVE-Kategorie gezählt.</p> <p><sup>d</sup> Die Gesamtgröße des PNH-Klons wird als Summe der prozentualen Anteile der positiven Erythrozyten vom Typ II und Typ III berechnet.</p> <p>Abkürzungen: FACIT, functional assessment of chronic illness therapy; LDH, Laktatdehydrogenase; MAVE, major adverse vascular events; n, Zahl der Patienten in der jeweiligen Kategorie; N, Zahl der eingeschlossenen Patienten; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; RBC, Red Blood Cell; SD, Standardabweichung; U, Unit</p> |                     |

Tabelle 4-63: Zusammenfassung der PNH-typischen Symptome zu Baseline für die Studienpopulationen der Studie APPOINT-PNH (FAS) – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie<br>PNH-Symptome   | Iptacopan<br>N=40<br>n (%) |
|--|----------------------------|
| <b>APPOINT-PNH</b>   |                            |
| <b>Anzahl an Patienten mit mind. 1 PNH-Symptom<sup>a</sup></b> | 39 (97,5)                  |
| <b>Verfärbter (Morgen)-Urin / Hämoglobinurie</b>               |                            |
| kein   | 11 (27,5)                  |
| mild   | 15 (37,5)                  |
| moderat  | 8 (20,0)                   |
| schwer   | 6 (15,0)                   |
| <b>Gefühl der Schwäche oder Müdigkeit</b>                      |                            |
| kein   | 12 (30,0)                  |
| mild   | 15 (37,5)                  |
| moderat  | 11 (27,5)                  |
| schwer   | 2 (5,0)                    |
| <b>Kurzatmigkeit / Dyspnoe</b>                                 |                            |
| kein   | 28 (70,0)                  |
| mild   | 7 (17,5)                   |
| moderat  | 5 (12,5)                   |

| <b>Studie</b><br><b>PNH-Symptome</b>   | <b>Iptacopan</b><br><b>N=40</b><br><b>n (%)</b> |
|--|---|
| <b>APPOINT-PNH</b>   |   |
| schwer   | 0 (0,0)   |
| <b>Dysphagie / Schluckbeschwerden</b>  |   |
| kein   | 30 (75,0)                                       |
| mild   | 9 (22,5)  |
| moderat  | 1 (2,5)   |
| schwer   | 0 (0,0)   |
| <b>Brustschmerzen</b>  |   |
| kein   | 33 (82,5)                                       |
| mild   | 5 (12,5)  |
| moderat  | 2 (5,0)   |
| schwer   | 0 (0,0)   |
| <b>Abdominal-/Bauchschmerzen</b>   |   |
| kein   | 29 (72,5)                                       |
| mild   | 5 (12,5)  |
| moderat  | 6 (15,0)  |
| schwer   | 0 (0,0)   |
| <b>Erektile Dysfunktion / Impotenz</b>   |   |
| kein   | 15 (37,5)                                       |
| mild   | 4 (10,0)  |
| moderat  | 0 (0,0)   |
| schwer   | 4 (10,0)  |
| nicht zutreffend   | 17 (42,5)                                       |
| <p><sup>a</sup> Der Schweregrad unerwünschter Ereignisse wurde mittels der folgenden Einstufung bewertet: leicht: vorübergehende Beschwerden, keine Beeinträchtigung von Alltagsaktivitäten; moderat: Beschwerden in einem Ausmaß, das die Alltagsaktivitäten beeinträchtigt; schwer: Verhinderung von Alltagsaktivitäten.</p> <p>Abkürzungen: n, Zahl der Patienten in der jeweiligen Kategorie; N, Zahl der eingeschlossenen Patienten; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie</p> |   |

### Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Alle Patienten schlossen die Behandlung mit der Studienmedikation in der Hauptbehandlungsphase protokollgemäß ab. Dementsprechend betrug die mediane Behandlungsdauer in der Hauptbehandlungsphase 169 Tage (Tabelle 4-64).



Tabelle 4-64: Angaben zur Behandlungsdauer

| Studie  | Iptacopan<br>N = 40 |
|---|---------------------|
| <b>APPOINT-PNH (Hauptbehandlungsphase)</b>  |                     |
| <b>Behandlungsdauer<sup>a</sup> (Tage)</b>  |                     |
| Mittelwert (SD)   | 169,1 (1,45)        |
| Median  | 169,0               |
| Spannweite  | 165 – 175           |
| <sup>a</sup> Behandlungsdauer = Datum der letzten Gabe der Studienmedikation in der Hauptbehandlungsphase– Datum der ersten Gabe der Studienmedikation<br>Abkürzungen: N, Zahl der eingeschlossenen Patienten; PNH, Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; SD, Standardabweichung |                     |

### Begleitmedikation

Nahezu alle Patienten (97,5 %) in der Studie APPOINT-PNH erhielten mindestens eine medikamentöse Begleittherapie (Tabelle 4-65). Die am häufigsten verabreichten Begleitmedikamente nach ATC-Klasse waren Folsäurederivate (32,5 %), Calcineurin-Inhibitoren (30,0 %), Glucocorticoide (27,5 %) und nicht spezifizierte pflanzliche und traditionelle Medizin (27,5 %).

Tabelle 4-65: Begleitmedikation in der Studie APPOINT-PNH ( $\geq 10$  % der Patienten)

| Studie<br>ATC-Level 3<br>Preferred Term                   | Iptacopan<br>N = 40<br>n (%) |
|---|------------------------------|
| <b>APPOINT-PNH (Hauptbehandlungsphase)</b>                |                              |
| Jegliche Begleitmedikation <sup>a</sup>                   | 39 (97,5)                    |
| Folsäure und Derivate                                     | 13 (32,5)                    |
| Folsäure  | 12 (30,0)                    |
| Calcineurin-Inhibitoren                                   | 12 (30,0)                    |
| Ciclosporin   | 12 (30,0)                    |
| Glucocorticoide   | 11 (27,5)                    |
| Prednisolonacetat   | 4 (10,0)                     |
| Nicht spezifizierte pflanzliche und traditionelle Medizin | 11 (27,5)                    |
| Nicht spezifizierte pflanzliche und traditionelle Medizin | 9 (22,5)                     |
| Protonenpumpenhemmer                                      | 10 (25,0)                    |
| Pantoprazol   | 4 (10,0)                     |
| Anilide   | 8 (20,0)                     |
| Paracetamol   | 6 (15,0)                     |

| Studie<br>ATC-Level 3<br>Preferred Term  | Iptacopan<br>N = 40<br>n (%) |
|--|------------------------------|
| <b>APPOINT-PNH (Hauptbehandlungsphase)</b>   |                              |
| Betalactam-Antibiotika, Penicilline  | 7 (17,5)                     |
| Gallen- und Lebertherapie  | 7 (17,5)                     |
| Bicyclol   | 7 (17,5)                     |
| Fluorchinolone   | 6 (15,0)                     |
| Levofloxacin   | 4 (10,0)                     |
| Andere virale Impfstoffe   | 6 (15,0)                     |
| Androstan-Derivate   | 5 (12,5)                     |
| Dihydropyridin-Derivate  | 5 (12,5)                     |
| Amlodipin  | 4 (10,0)                     |
| Penicilline mit erweitertem Wirkungsspektrum   | 5 (12,5)                     |
| Amoxicillin  | 4 (10,0)                     |
| Antacida mit Natriumbicarbonat   | 4 (10,0)                     |
| Natriumhydrogencarbonat  | 4 (10,0)                     |
| Lebertherapie  | 4 (10,0)                     |
| Andere Antihistaminika zur systemischen Anwendung  | 4 (10,0)                     |
| <sup>a</sup> Als Begleitmedikation galten alle Medikamente, die während der Behandlung mit der Studienmedikation in der Hauptbehandlungsphase angewandt wurden, einschließlich denjenigen, die vor Beginn der Studienbehandlung begonnen und mindestens bis zu Tag 1 der Studienbehandlung fortgesetzt wurden.<br>Abkürzungen: ATC, Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch; n, Zahl der Patienten in der jeweiligen Kategorie; N, Zahl der eingeschlossenen Patienten; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie |                              |

### Relevanz der Studie APPOINT-PNH für die Nutzenbewertung von Iptacopan

Bei der APPOINT-PNH-Studie handelt es sich um eine internationale, multizentrische, offene Phase-III Studie mit einer Studienphase von 24 Wochen. Die Studiendauer ist ausreichend lange zur Bewertung des Zusatznutzens von Iptacopan im vorliegenden Anwendungsgebiet [26].

Entsprechend dem für die Nutzenbewertung zu untersuchenden Patientenkollektiv wurden in die Studie erwachsene PNH-Patienten mit Hämolyse ( $LDH > 1,5 \times ULN$ ) und Anämie ( $Hb < 10g/dl$ ) eingeschlossen, die naiv gegenüber einer Therapie mit einem Komplementinhibitor sind. Die Studienpopulation entspricht somit der vom Anwendungsgebiet umfassten Zielpopulation. Mit einem mittleren Alter von 42 Jahren ist die Studienpopulation außerdem repräsentativ für das zu untersuchende Patientenkollektiv. So lag das mittlere Alter der Patienten in einem großen internationalen PNH-Register bei 45 Jahren [54].

Die eingeschlossenen Patienten wurden mit Iptacopan gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosierung und Anwendung behandelt [99].

Gemäß den Empfehlungen der DGHO-Leitlinie gehören zur supportiven Therapie einer PNH neben einer Substitution von Erythrozytenkonzentrat, die Gabe von Folsäure und ggf. Vitamin B<sub>12</sub> sowie die orale Substitution von Eisen bei einem Mangel, die frühzeitige und konsequente antibiotische Therapie bakterieller Infektionen sowie eine lebenslange Antikoagulation nach stattgehabter Thrombose [17]. Die Dokumentation der Begleitmedikation in Tabelle 4-65 zeigt, dass unterstützende Maßnahmen, wie die Gabe von Folsäurederivaten bei 32,5 % der Patienten, durchgeführt wurden. Auch begleitende Maßnahmen wurden somit in der Studie APPOINT-PNH adäquat umgesetzt.

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

Bei der Studie APPOINT-PNH handelt es sich um eine internationale, multizentrische Studie, bei der die 40 Studienteilnehmer aus 10 europäischen und asiatischen Ländern eingeschlossen wurden. Mit einem Anteil von 67,5 % bestand der überwiegende Teil der Patienten aus Asiaten, hauptsächlich chinesisch-stämmig (50 %), und 30 % der Patienten waren Weiße. Dies spiegelt die unterschiedliche Prävalenz der Erkrankung in diesen Bevölkerungsgruppen wider, die in der asiatischen Bevölkerung im Vergleich zur europäischen erhöht ist [104]. Subgruppenanalysen zum Merkmal Region (China vs. Nicht-China, Europa vs. Andere) ergaben keinen Hinweis auf regionsbedingte Effektmodifikation (siehe Anhang 4-G, Abschnitt 2).

Insgesamt lassen sich keine einflussnehmenden Effekte der Verteilung der Abstammung der Studienpopulation der Studie APPOINT-PNH ableiten. Daher kann eine hinreichende Relevanz der Analyse für den deutschen Versorgungskontext angenommen werden.

#### **4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene**

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der Studie 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 4-66: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen 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 |                                       |                         |                                       |
| APPOINT-PNH | nicht zutreffend                              | nicht zutreffend                | nein        | nein                 | ja                                    | ja                      | hoch                                  |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der eingeschlossenen APPOINT-PNH handelt es sich um eine internationale, multizentrische, offene Phase-III Studie. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns sind sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen nicht verblindet. Daher muss auf Studienebene von einem erhöhten Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

#### 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 4-67: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen

| Endpunktkategorie<br>Endpunkt   | APPOINT-PNH |
|---|-------------|
| <b>Mortalität</b>   |             |
| <b>Gesamtmortalität<sup>a</sup></b>   | ●           |
| <b>Morbidität</b>   |             |
| <b>Transfusionsvermeidung<sup>b</sup></b>   |             |
| <b>Hb-Erhöhung bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung</b>                          |             |
| Hb-Erhöhung um $\geq 2$ g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung <sup>b</sup>   |             |
| Hb-Erhöhung auf $\geq 12$ g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung <sup>b</sup> |             |
| <b>Krankheitssymptomatik</b>  |             |
| FACIT-Fatigue   | ●           |
| Symptomskalen des EORTC QLQ-C30   | ●           |
| Fatigue mittels PGIS  | ○           |
| <b>Gesundheitszustand</b>   |             |
| EQ-5D VAS   | ●           |

| Endpunktkategorie<br>Endpunkt  | APPOINT-PNH |
|--|-------------|
| <b>Durchbruchhämolyse<sup>b</sup></b>  |             |
| Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (MAVE)   | ●           |
| <b>Retikulozytenzahl<sup>b</sup></b>   |             |
| <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>  |             |
| Globalskala und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30  | ●           |
| <b>Verträglichkeit (therapiebedingte Morbidität)</b>   |             |
| <b>Gesamtraten von UE</b>  |             |
| UE   | ○           |
| Schwere UE   | ●           |
| SUE  | ●           |
| Abbrüche wegen UE  | ●           |
| <b>Spezifische UE</b>  |             |
| UE nach SOC und PT <sup>c</sup>  | ○           |
| UE von besonderem Interesse (AESI) <sup>d</sup>  | ○           |
| <p>●: Für die Nutzenbewertung herangezogen; ○: Ergänzend dargestellt.</p> <p><sup>a</sup> Die Gesamtmortalität wurde in der Studie APPOINT-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><sup>b</sup> Die Ergebnisse für den Endpunkt werden im Rahmen der Studie APPEX berichtet (siehe Abschnitt 4.3.2.2.3).</p> <p><sup>c</sup> Dargestellt wurden Auswertungen nach SOC und PT für UE jeglichen Schweregrads, die bei <math>\geq 10\%</math> der Patienten aufgetreten waren, sowie für schwere UE und SUE, die bei <math>\geq 5\%</math> der Patienten aufgetreten waren.</p> <p><sup>d</sup> 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> |             |

#### 4.3.2.3.3.1 Gesamtmortalität – 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 4-68: Operationalisierung der Gesamtmortalität – Weitere Untersuchungen

| Studie  | Operationalisierung  |
|---|--|
| APPOINT-PNH   | <p>Die Gesamtmortalität wurde in der Studie APPOINT-PNH nicht als gesonderter Endpunkt erhoben. Während der Studie aufgetretene Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitsanalyse erfasst und für die Nutzenbewertung in der Endpunktkategorie „Mortalität“ ausgewertet.</p> <p><b><u>Dargestellte Operationalisierung</u></b></p> <p><b><u>Hauptanalyse:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der verstorbenen Patienten.</li> </ul> <p><b><u>Statistische Methodik</u></b></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><b><u>Erhebung</u></b></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 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.

Bei der Studie APPOINT-PNH handelt es sich um eine offene, multizentrische Phase-III Studie. Aufgrund des offenen Studiendesigns sind die Patienten und Endpunkterheber nicht verblindet. Dennoch handelt es sich bei dem Endpunkt Gesamtüberleben um einen belastbaren Endpunkt, da er eindeutig bestimmt und unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren erhoben werden kann. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte liegen nicht vor.

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.

Bis zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts vom 02. November 2022 traten keine Todesfälle unter der Behandlung mit Iptacopan auf [9]. Bei längerer Nachbeobachtung im Rahmen der Extensionsphase der Studie traten ebenfalls keine Todesfälle auf (siehe Anhang G Abschnitt 4.3.2.3.3.1).

#### 4.3.2.3.3.2 Krankheitssymptomatik (FACIT-Fatigue) – 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 4-69: Operationalisierung von „Krankheitssymptomatik (FACIT-Fatigue)“ – Weitere Untersuchungen

| Studie      | Operationalisierung   |
|-------------|---|
| APPOINT-PNH | <p><u>Definition:</u></p> <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"> <li>• Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um <math>\geq 8</math> Punkte gegenüber Baseline aus dem GLMM-Modell (Mittelwert der Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168);</li> </ul> <p>Die Auswertung erfolgte <i>ohne</i> Ersetzung fehlender Werte mittels multipler Imputation.</p> <p><u>Weitere ergänzend dargestellte Analysen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deskriptive Darstellung der Scores sowie der Änderung gegenüber Baseline zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten (mild, Abschnitt 1.1.1)</li> <li>• Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM-Analyse zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie als Mittelwert der Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168 (Anhang 4-G, Abschnitt 1.1.2)</li> <li>• Graphische Darstellung der Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM-Analyse zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten (Anhang 4-G, Abschnitt 1.1.2)</li> </ul> <p><u>Statistische Methodik</u></p> <p>Die Auswertungen zu den Responderanalysen basieren auf einem generalisierten linearen gemischten Modell (GLMM) unter Verwendung einer Log.it-Link-Funktion mit der Beobachtungszeit (Visite) in Wochen als kontinuierliche Kovariate. Das Modell enthält den Baseline-Wert und den Zeitpunkt der Visite als linearen und quadratischen Term. Interaktionsterme für den Baseline-Wert sowie die linearen und quadratischen Zeitpunkte der Visite sind Teil des Modells. Der marginalen Responderanteil sowie der dazugehörige 95 %-Konfidenzintervalle wurden durch Bootstrap ermittelt. Für die Analyse wurde der Mittelwert der Schätzer für die Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168 herangezogen.</p> <p>Die Analyse der Änderung gegenüber Baseline erfolgte mit Hilfe eines MMRM-Modells mit den Stratifizierungsfaktoren (Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten), dem Alter (dichotomisiert mit dem Schwellenwert <math>\geq 45</math> Jahre), dem Geschlecht, der Visite und dem Baseline-Wert als feste Effekte sowie dem Interaktionsterm Visite*Baseline-Wert. Zur Analyse wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. Bei Nicht-Konvergenz wurden die Kovarianzstruktur bzw. das Modell durch Entfernen von Kovariaten vereinfacht.</p> <p>Im Rahmen der Analysen erfolgte keine Ersetzung fehlender Werte.</p> <p>Die Auswertung erfolgte basierend auf der FAS-Analysepopulation, die alle eingeschlossenen Patienten umfasst.</p> |

| Studie | Operationalisierung  |
|--------|--|
|        | <p><b><u>Erhebung</u></b></p> <p>Der FACIT-Fatigue Fragebogen wurde während des Screenings und während der Hauptbehandlungsphase an Tag 1, Tag 7, Tag 14, Tag 42, Tag 84, Tag 126, Tag 140, Tag 154 und Tag 168 von den Patienten auf einem elektronischen PRO-Gerät ausgefüllt.</p> <p>Für Angaben zu den Erhebungszeitpunkten siehe auch Tabelle 4-92.</p> |
|        | <p>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; PRO, patient reported outcomes</p>                              |

*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.*

Bei der Studie APPOINT-PNH handelt es sich um eine offene, multizentrische Phase-III Studie. Aufgrund des offenen Studiendesigns sind die Patienten und Endpunkterheber nicht verblindet. Bei der Messung von patientenberichteten Endpunkten in einarmigen Studien ist aufgrund der fehlenden Verblindung der Patienten und Endpunkterheber ein erhöhtes Verzerrungspotenzial nicht ausgeschlossen.

Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (FACIT-Fatigue). Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte liegen nicht vor. Die für die Darstellung gewählte Operationalisierung mit einer Zunahme des Scores um mindestens 8 Punkte gegenüber dem Ausgangswert als Responsekriterium ist als klinisch relevant zu bewerten, da es dem vom IQWiG geforderten Schwellenwert von 15 % der Skalenspannweite entspricht [12]. Das Messinstrument ist hinreichend validiert und bereits in anderen Nutzenbewertungen bei der PNH herangezogen worden [24-26, 40]. Die Rücklaufquote war bis zum Ende der randomisierten Studienphase hoch (Tabelle 4-70). 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 %.



Tabelle 4-70: Rücklaufquote für den Fragebogen FACIT-Fatigue

| Studie<br>Zeitpunkt   | Iptacopan<br>N = 40 |
|---|---------------------|
| <b>APPOINT-PNH (Hauptbehandlungsphase)</b>  |                     |
| <b>Patienten mit ausgefülltem Fragebogen, n (%)</b>   |                     |
| Baseline  | 40 (100,0)          |
| Tag 7   | 36 (90,0)           |
| Tag 14  | 36 (90,0)           |
| Tag 42  | 39 (97,5)           |
| Tag 84  | 38 (95,0)           |
| Tag 126   | 35 (87,5)           |
| Tag 140   | 37 (92,5)           |
| Tag 154   | 36 (90,0)           |
| Tag 168   | 37 (92,5)           |
| Baseline sowie mindestens ein Folgezeitpunkt <sup>a</sup>   | 40 (100,0)          |
| <sup>a</sup> Entspricht der Zahl der Patienten, die in der Auswertung mittels GLMM (siehe Tabelle 4-71) bzw. MMRM (Anhang 4-G, Abschnitt 1.1.2) berücksichtigt wurden.<br>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 eingeschlossenen Patienten; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie |                     |

*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.*

Tabelle 4-71: Ergebnisse der Responderanalyse (GLMM Analyse) für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (FACIT-Fatigue)“ – Weitere Untersuchungen

| Studie<br>Endpunkt  | Iptacopan<br>(N = 40) |
|---|-----------------------|
| <b>APPOINT-PNH (Hauptbehandlungsphase)</b>  |                       |
| <b>FACIT-Fatigue – Anteil der Patienten mit Verbesserung (Tag 126 bis 168)<sup>c,d</sup></b>  |                       |
| n/N <sup>a</sup> (%)  | 22 / 40 (55,0)        |
| Marginaler Responderanteil, % [95 %-KI] <sup>b</sup>  | 61,5 [47,6; 76,0]     |
| <p><sup>a</sup> 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 (vgl. Tabelle 4-70)</p> <p><sup>b</sup> Die Auswertungen zu den Responderanalysen basieren auf einem generalisierten linearen gemischten Modell (GLMM) unter Verwendung einer Log.it-Link-Funktion mit der Beobachtungszeit (Visite) in Wochen als kontinuierliche Kovariate. Das Modell enthält den Baseline-Wert und den Zeitpunkt der Visite als linearen und quadratischen Term. Interaktionsterme für den Baseline-Wert sowie die linearen und quadratischen Zeitpunkte der Visite sind Teil des Modells. Der marginale Responderanteil inkl. 95 %-KI wurde durch Bootstrap ermittelt.</p> <p><sup>c</sup> Eine Zunahme des Scores um <math>\geq 8</math> Punkte im Vergleich zu Baseline wurde als Verbesserung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 52).</p> <p><sup>d</sup> Dargestellt ist der 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 eingeschlossenen Patienten; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie</p> |                       |

Die Erhebung von Fatigue erfolgte in der Studie APPOINT-PNH mit Hilfe des FACIT-Fatigue-Fragebogens, der speziell zur Messung der Fatigue bei Patienten mit chronischen Erkrankungen entwickelt wurde [33]. 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 (siehe Tabelle 4-69). Für die Nutzenbewertung wurde die Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des FACIT-Fatigue um die MID von  $\geq 8$  Punkten herangezogen, die dem vom IQWiG geforderten Schwellenwert von 15 % der Skalenspannweite entspricht [12]. Die Darstellung erfolgte gemäß der a priori geplanten Auswertung über den Mittelwert der Schätzer für die 4 Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168 [7].

Aus der dargestellten Responderanalyse ergab sich für mehr als die Hälfte der Patienten unter einer Behandlung mit Iptacopan eine klinisch relevante Verbesserung der belastenden Fatigue (siehe Tabelle 4-71) [105]. So betrug der aus der GLMM-Analyse geschätzte marginale Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des FACIT-Fatigue um  $\geq 8$  Punkte unter der Therapie mit Iptacopan 61,5 % [95 %-KI: 47,6; 76,0].

**4.3.2.3.3 Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C3) – 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 4-72: Operationalisierung von „EORTC QLQ-C30“ – Weitere Untersuchungen

| Studie      | Operationalisierung   |
|-------------|---|
| APPOINT-PNH | <p><u>Definition:</u></p> <p>Die Erhebung von Krankheitssymptomatik erfolgte mit Hilfe des EORTC QLQ-C30 (Version 3). Dieser beinhaltet für die Messung der Krankheitssymptomatik die Symptomskalen Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation und Diarrhoe, 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 besseren Lebensqualität gleichzusetzen.</p> <p><u>Dargestellte Operationalisierungen</u></p> <p><u>Hauptanalyse:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um <math>\geq 10</math> Punkte gegenüber Baseline aus dem GLMM-Modell (Mittelwert der Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168);</li> </ul> <p>Die Auswertung erfolgte <i>ohne</i> Ersetzung fehlender Werte mittels multipler Imputation.</p> <p><u>Weitere ergänzend dargestellte Analysen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deskriptive Darstellung der Scores sowie der Änderung gegenüber Baseline zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten (Anhang 4-G, Abschnitt 1.2.1)</li> <li>• Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM-Analyse zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie als Mittelwert der Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168 (Anhang 4-G, Abschnitt 1.2.2)</li> <li>• Graphische Darstellung der Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM-Analyse zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten (Anhang 4-G, Abschnitt 1.2.2)</li> </ul> <p><u>Statistische Methodik</u></p> <p>Die Auswertungen zu den Responderanalysen basieren auf einem generalisierten linearen gemischten Modell (GLMM) unter Verwendung einer Log.it-Link-Funktion mit der Beobachtungszeit (Visite) in Wochen als kontinuierliche Kovariate. Das Modell enthält den Baseline-Wert und den Zeitpunkt der Visite als linearen und quadratischen Term. Interaktionsterme für den Baseline-Wert sowie die linearen und quadratischen Zeitpunkte der Visite sind Teil des Modells. Der marginalen Responderanteil sowie der dazugehörige 95 %-Konfidenzintervalle wurden durch Bootstrap ermittelt. Für die Analyse wurde der Mittelwert der Schätzer für die Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168 herangezogen.</p> <p>Die Analyse der Änderung gegenüber Baseline erfolgte mit Hilfe eines MMRM-Modells mit den Stratifizierungsfaktoren (Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten), dem Alter (dichotomisiert mit dem Schwellenwert <math>\geq 45</math> Jahre), dem Geschlecht, der Visite und dem Baseline-Wert als feste Effekte sowie dem Interaktionsterm Visite*Baseline-Wert. Zur Analyse wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. Bei Nicht-Konvergenz wurden die Kovarianzstruktur bzw. das Modell durch Entfernen von Kovariaten vereinfacht.</p> <p>Im Rahmen der Analysen erfolgte keine Ersetzung fehlender Werte.</p> <p>Die Auswertung erfolgte basierend auf der FAS-Analysepopulation, die alle eingeschlossenen Patienten umfasst.</p> <p><u>Erhebung</u></p> |

| Studie   | Operationalisierung   |
|--|---|
|  | Der EORTC QLQ-C30 wurde während der Hauptbehandlungsphase an Tag 1, Tag 14, Tag 42, Tag 84, Tag 126, Tag 140, Tag 154 und Tag 168 ausgefüllt.<br>Für Angaben zu den Erhebungszeitpunkten siehe auch Tabelle 4-92. |
| 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 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.*

Bei der Studie APPOINT-PNH handelt es sich um eine offene, multizentrische Phase-III Studie. Aufgrund des offenen Studiendesigns sind die Patienten und Endpunkterheber nicht verblindet. Bei der Messung von patientenberichteten Endpunkten in einarmigen Studien ist aufgrund der fehlenden Verblindung der Patienten und Endpunkterheber ein erhöhtes Verzerrungspotenzial nicht ausgeschlossen.

Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30). Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte liegen nicht vor. Die für die Darstellung gewählte Operationalisierung mit einer Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert als Responsekriterium ist als klinisch relevant zu bewerten, da es dem vom IQWiG geforderten Schwellenwert von 15 % der Skalenspannweite entspricht [12]. Das Messinstrument ist hinreichend validiert und bereits in anderen Nutzenbewertungen in hämatologischen Indikationen akzeptiert worden [62-65].

Die Rücklaufquote war bis zum Ende der randomisierten Studienphase hoch (siehe Tabelle 4-73). 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 %.

Tabelle 4-73: Rücklaufquote für den Fragebogen EORTC QLQ-C30

| Studie<br>Zeitpunkt   | Iptacopan<br>N = 40 |
|---|---------------------|
| <b>APPOINT-PNH (Hauptbehandlungsphase)</b>  |                     |
| <b>Patienten mit ausgefülltem Fragebogen, n (%)</b>   |                     |
| Baseline  | 40 (100,0)          |
| Tag 14  | 36 (90,0)           |
| Tag 42  | 39 (97,5)           |
| Tag 84  | 38 (95,0)           |
| Tag 126   | 35 (87,5)           |
| Tag 140   | 37 (92,5)           |
| Tag 154   | 36 (90,0)           |
| Tag 168   | 37 (92,5)           |
| Baseline sowie mindestens ein Folgezeitpunkt <sup>a</sup>   | 40 (100,0)          |
| <sup>a</sup> Entspricht der Zahl der Patienten, die in der Auswertung mittels GLMM (siehe Tabelle 4-74) bzw. MMRM (Anhang 4-G, Abschnitt 1.2.2) berücksichtigt wurden.<br>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 eingeschlossenen Patienten; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie |                     |

*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.*

Tabelle 4-74: Ergebnisse der Responderanalyse (GLMM Analyse) für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)“ – Weitere Untersuchungen

| Studie  | Iptacopan (N = 40)   |   |
|---|----------------------|---|
| Endpunkt  | n/N <sup>a</sup> (%) | Marginaler Responderanteil, %<br>[95 %-KI] <sup>b</sup> |
| <b>APPOINT-PNH (Hauptbehandlungsphase)</b>  |                      |   |
| <b>EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Anteil der Patienten mit Verbesserung (Tag 126 bis 168)<sup>c,d</sup></b>  |                      |   |
| Fatigue   | 27 / 40 (67,5)       | 70,3 [57,3; 81,5]                                       |
| Übelkeit / Erbrechen  | 10 / 40 (25,0)       | 28,6 [16,0; 42,8]                                       |
| Schmerzen   | 16 / 40 (40,0)       | 41,8 [28,3; 54,9]                                       |
| Dyspnoe   | 22 / 40 (55,0)       | 57,9 [43,7; 71,1]                                       |
| Schlaflosigkeit   | 13 / 40 (32,5)       | 37,4 [25,2; 50,2]                                       |
| Appetitverlust  | 22 / 40 (55,0)       | 58,3 [43,0; 71,6]                                       |
| Obstipation   | 4 / 40 (10,0)        | 19,7 [9,7; 31,6]  |
| Diarrhö   | 6 / 40 (15,0)        | n.e.  |
| <p><sup>a</sup> 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 (vgl. Tabelle 4-73)</p> <p><sup>b</sup> Die Auswertungen zu den Responderanalysen basieren auf einem generalisierten linearen gemischten Modell (GLMM) unter Verwendung einer Log.it-Link-Funktion mit der Beobachtungszeit (Visite) in Wochen als kontinuierliche Kovariate. Das Modell enthält den Baseline-Wert und den Zeitpunkt der Visite als linearen und quadratischen Term. Interaktionsterme für den Baseline-Wert sowie die linearen und quadratischen Zeitpunkte der Visite sind Teil des Modells. Der marginale Responderanteil inkl. 95 %-KI wurde durch Bootstrap ermittelt.</p> <p><sup>c</sup> Eine Abnahme des Scores um <math>\geq 10</math> Punkte im Vergleich zu Baseline wurde als Verbesserung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p><sup>d</sup> Dargestellt ist der 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 eingeschlossenen Patienten; n.e., nicht erreicht; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie</p> |                      |   |

Krankheitsbedingte Symptome wurden in der Studie APPOINT-PNH mit Hilfe der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben [8, 44], die die Symptome Fatigue, Dyspnoe, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Übelkeit / Erbrechen, Obstipation und Diarrhö erfassen [45]. 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 [66].

Die Ergebnisse zum EORTC QLQ-C30 bestätigen den bereits in Abschnitt 4.3.2.3.3.2 mittels FACIT-Fatigue gezeigte Wirksamkeit von Iptacopan hinsichtlich der Verbesserung der Fatigue (siehe Tabelle 4-74). So betrug der marginale Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der Fatigue unter der Therapie mit Iptacopan 70,3 % [95 %-KI: 57,3; 81,5]. Auch für Dyspnoe und Appetitverlust betrug der marginale Anteil an Patienten mit einer Verbesserung der Symptomatik mehr als 50 %.

#### 4.3.2.3.3.4 Krankheitssymptomatik (Fatigue mittels PGIS, ergänzend dargestellt) – 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: Krankheitssymptomatik (Krankheitssymptomatik (Fatigue mittels PGIS)) – Weitere Untersuchungen

| Studie      | Operationalisierung  |
|-------------|--|
| APPOINT-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><b><u>Dargestellte Operationalisierungen</u></b></p> <p><b><u>Ergänzend dargestellt:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um mindestens eine Kategorie gegenüber Baseline aus dem GLMM-Modell (Mittelwert der Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168);<br/>Die Auswertung erfolgte <i>ohne</i> Ersetzung fehlender Werte mittels multipler Imputation.</li> </ul> <p><b><u>Weitere ergänzend dargestellte Analysen:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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, Abschnitt 1.3.1)</li> <li>• Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM-Analyse zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie als Mittelwert der Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168 (Anhang 4-G, Abschnitt 1.3.2)</li> <li>• Graphische Darstellung der Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM-Analyse zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten (Anhang 4-G, Abschnitt 1.3.2)</li> </ul> <p><b><u>Statistische Methodik</u></b></p> <p>Die Auswertungen zu den Responderanalysen basieren auf einem generalisierten linearen gemischten Modell (GLMM) unter Verwendung einer Log.it-Link-Funktion mit der Beobachtungszeit (Visite) in Wochen als kontinuierliche Kovariate. Das Modell enthält den Baseline-Wert und den Zeitpunkt der Visite als linearen und quadratischen Term. Interaktionsterme für den Baseline-Wert sowie die linearen und quadratischen Zeitpunkte der Visite sind Teil des Modells. Der marginalen Responderanteil sowie der dazugehörige 95 %-Konfidenzintervalle wurden durch Bootstrap ermittelt. Für die Analyse wurde der Mittelwert der Schätzer für die Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168 herangezogen.</p> |

| Studie | Operationalisierung   |
|--------|---|
|        | <p>Die Analyse der Änderung gegenüber Baseline erfolgte mit Hilfe eines MMRM-Modells mit den Stratifizierungsfaktoren (Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten), dem Alter (dichotomisiert mit dem Schwellenwert <math>\geq 45</math> Jahre), dem Geschlecht, der Visite und dem Baseline-Wert als feste Effekte sowie dem Interaktionsterm Visite*Baseline-Wert. Zur Analyse wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. Bei Nicht-Konvergenz wurden die Kovarianzstruktur bzw. das Modell durch Entfernen von Kovariaten vereinfacht.</p> <p>Im Rahmen der Analysen erfolgte keine Ersetzung fehlender Werte.</p> <p>Die Auswertung erfolgte basierend auf der FAS-Analysepopulation, die alle eingeschlossenen Patienten umfasst.</p> <p><b><u>Erhebung</u></b></p> <p>Der PGI-S Fragebogen wurde während des Screenings und während der Hauptbehandlungsphase an Tag 1, Tag 7, Tag 14, Tag 42, Tag 84, Tag 126, Tag 140, Tag 154 und Tag 168 von den Patienten auf einem elektronischen PRO-Gerät ausgefüllt.</p> <p>Für Angaben zu den Erhebungszeitpunkten siehe auch Tabelle 4-92.</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; PRP, Patient Reported Outcome</p>  |

*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.*

Bei der Studie APPOINT-PNH handelt es sich um eine offene, multizentrische Phase-III Studie. Aufgrund des offenen Studiendesigns sind die Patienten und Endpunkterheber nicht verblindet. Bei der Messung von patientenberichteten Endpunkten in einarmigen Studien ist aufgrund der fehlenden Verblindung der Patienten und Endpunkterheber ein erhöhtes Verzerrungspotenzial nicht ausgeschlossen.

Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt Krankheitssymptomatik (Fatigue mittels PGIS). Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte liegen nicht vor. Das Messinstrument ist hinreichend validiert und bereits in anderen Nutzenbewertungen in unterschiedlichen Indikationen akzeptiert worden [46, 51, 68-73].

Die Rücklaufquote war bis zum Ende der randomisierten Studienphase hoch (siehe Tabelle 4-76). 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 %.



Tabelle 4-76: Rücklaufquoten für den Fragebogen PGIS

| Studie<br>Zeitpunkt   | Iptacopan<br>N = 40 |
|---|---------------------|
| <b>APPOINT-PNH (Hauptbehandlungsphase)</b>  |                     |
| <b>Patienten mit ausgefülltem Fragebogen, n (%)</b>   |                     |
| Baseline  | 40 (100,0)          |
| Tag 7   | 36 (90,0)           |
| Tag 14  | 36 (90,0)           |
| Tag 42  | 39 (97,5)           |
| Tag 84  | 38 (95,0)           |
| Tag 126   | 35 (87,5)           |
| Tag 140   | 37 (92,5)           |
| Tag 154   | 36 (90,0)           |
| Tag 168   | 37 (92,5)           |
| Baseline sowie mindestens ein Folgezeitpunkt <sup>a</sup>   | 40 (100,0)          |
| <sup>a</sup> Entspricht der Zahl der Patienten, die in der Auswertung mittels GLMM (siehe Tabelle 4-77) bzw. MMRM (Anhang 4-G, Abschnitt 1.3.2) berücksichtigt wurden.  |                     |
| Abkürzungen: GLMM, generalized linear mixed model; MMRM, mixed model with repeated measures; n, Zahl der Patienten mit ausgefülltem Fragebogen; N, Zahl der eingeschlossenen Patienten; PGIS, patient global impression of severity; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie |                     |

*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.*

Tabelle 4-77: Ergebnisse der Responderanalyse (GLMM Analyse) für den Endpunkt „Krankheitssymptomatik (Fatigue mittels PGIS)“ – Weitere Untersuchungen

| Studie<br>Endpunkt  | Iptacopan<br>(N = 40) |
|---|-----------------------|
| <b>APPOINT-PNH (Hauptbehandlungsphase)</b>  |                       |
| <b>Fatigue mittels PGIS – Anteil der Patienten mit Verbesserung (Tag 126 bis 168)<sup>c,d</sup></b>   |                       |
| n/N <sup>a</sup> (%)  | 24 / 40 (60,0)        |
| Marginaler Responderanteil, % [95 %-KI] <sup>b</sup>  | 71,2 [58,1; 82,9]     |
| <p><sup>a</sup> 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 (vgl. Tabelle 4-75)</p> <p><sup>b</sup> Die Auswertungen zu den Responderanalysen basieren auf einem generalisierten linearen gemischten Modell (GLMM) unter Verwendung einer Log.it-Link-Funktion mit der Beobachtungszeit (Visite) in Wochen als kontinuierliche Kovariate. Das Modell enthält den Baseline-Wert und den Zeitpunkt der Visite als linearen und quadratischen Term. Interaktionsterme für den Baseline-Wert sowie die linearen und quadratischen Zeitpunkte der Visite sind Teil des Modells. Der marginale Responderanteil inkl. 95 %-KI wurde durch Bootstrap ermittelt.</p> <p><sup>c</sup> 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><sup>d</sup> Dargestellt ist der 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 eingeschlossenen Patienten; OR, Odds Ratio; PGIS, patient global impression of severity; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie</p> |                       |

Mit Hilfe des PGIS wurde in der APPOINT-PNH-Studie der Schweregrad der Fatigue auf einer Skala von 0 (keine Symptome) bis 4 (sehr schwere Symptome) erfasst [41]. 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 4-77 dargestellten Ergebnisse zum PGIS bestätigen die Wirksamkeit von Iptacopan bezüglich einer klinisch relevanten Verbesserung der Fatigue, die bereits mittels FACIT-Fatigue (Abschnitt 4.3.2.3.3.2) und EORTC QLQ-C30 (Abschnitt 4.3.2.3.3.3) gezeigt wurde. So lag der aus der GLMM-Analyse geschätzte marginale Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der mittels PGIS erhobenen Fatigue um mindestens eine Kategorie bei 71,2 % [95 %-KI: 58,1; 82,9] unter der Therapie mit Iptacopan [105].

#### 4.3.2.3.3.5 Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – 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 4-78: Operationalisierung von „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ – Weitere Untersuchungen

| Studie      | Operationalisierung  |
|-------------|--|
| APPOINT-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><b><u>Dargestellte Operationalisierungen</u></b></p> <p><b><u>Hauptanalyse:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um <math>\geq 15</math> Punkte gegenüber Baseline aus dem GLMM-Modell (Mittelwert der Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168);</li> </ul> <p>Die Auswertung erfolgte <i>ohne</i> Ersetzung fehlender Werte mittels multipler Imputation.</p> <p><b><u>Weitere ergänzend dargestellte Analysen:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deskriptive Darstellung der Scores sowie der Änderung gegenüber Baseline zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten (Anhang 4-G, Abschnitt 1.4.1)</li> <li>• Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM-Analyse zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie als Mittelwert der Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168 (Anhang 4-G, Abschnitt 1.4.2)</li> <li>• Graphische Darstellung der Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM-Analyse zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten (Anhang 4-G, Abschnitt 1.4.2)</li> </ul> <p><b><u>Statistische Methodik</u></b></p> <p>Die Auswertungen zu den Responderanalysen basieren auf einem generalisierten linearen gemischten Modell (GLMM) unter Verwendung einer Log.it-Link-Funktion mit der Beobachtungszeit (Visite) in Wochen als kontinuierliche Kovariate. Das Modell enthält den Baseline-Wert und den Zeitpunkt der Visite als linearen und quadratischen Term. Interaktionsterme für den Baseline-Wert sowie die linearen und quadratischen Zeitpunkte der Visite sind Teil des Modells. Der marginalen Responderanteil sowie der dazugehörige 95 %-Konfidenzintervalle wurden durch Bootstrap ermittelt. Für die Analyse wurde der Mittelwert der Schätzer für die Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168 herangezogen.</p> <p>Die Analyse der Änderung gegenüber Baseline erfolgte mit Hilfe eines MMRM-Modells mit den Stratifizierungsfaktoren (Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten), dem Alter (dichotomisiert mit dem Schwellenwert <math>\geq 45</math> Jahre), dem Geschlecht, der Visite und dem Baseline-Wert als feste Effekte sowie dem Interaktionsterm Visite*Baseline-Wert. Zur Analyse wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. Bei Nicht-Konvergenz wurden die Kovarianzstruktur bzw. das Modell durch Entfernen von Kovariaten vereinfacht.</p> <p>Im Rahmen der Analysen erfolgte keine Ersetzung fehlender Werte.</p> <p>Die Auswertung erfolgte basierend auf der FAS-Analysepopulation, die alle eingeschlossenen Patienten umfasst.</p> <p><b><u>Erhebung</u></b></p> |

| Studie  | Operationalisierung   |
|---|---|
|   | <p>Der EQ-5D-VAS wurde während der Hauptbehandlungsphase an Tag 1, Tag 14, Tag 42, Tag 84, Tag 126, Tag 140, Tag 154 und Tag 168 von den Patienten auf einem elektronischen PRO-Gerät ausgefüllt.</p> <p>Für Angaben zu den Erhebungszeitpunkten siehe auch Tabelle 4-92.</p> |
| <p>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</p> |   |

*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.*

Bei der Studie APPOINT-PNH handelt es sich um eine offene, multizentrische Phase-III Studie. Aufgrund des offenen Studiendesigns sind die Patienten und Endpunkterheber nicht verblindet. Bei der Messung von patientenberichteten Endpunkten in einarmigen Studien ist aufgrund der fehlenden Verblindung der Patienten und Endpunkterheber ein erhöhtes Verzerrungspotenzial nicht ausgeschlossen.

Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS). Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte liegen nicht vor. Die für die Darstellung gewählte Operationalisierung mit einem Schwellenwert von 15 Punkten als Responsekriterium ist als klinisch relevant zu bewerten [46, 51]. Das Messinstrument ist hinreichend validiert und bereits in anderen Nutzenbewertungen in unterschiedlichen Anwendungsgebieten akzeptiert worden [46, 51, 69-73].

Die Rücklaufquote war bis zum Ende der randomisierten Studienphase hoch (siehe Tabelle 4-79). 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 %.

Tabelle 4-79: Rücklaufquoten für den Fragebogen EQ-5D VAS

| Studie<br>Zeitpunkt   | Iptacopan<br>N = 40 |
|---|---------------------|
| <b>APPOINT-PNH (Hauptbehandlungsphase)</b>  |                     |
| <b>Patienten mit ausgefülltem Fragebogen, n (%)</b>   |                     |
| Baseline  | 40 (100,0)          |
| Tag 14  | 35 (87,5)           |
| Tag 42  | 39 (97,5)           |
| Tag 84  | 38 (95,0)           |
| Tag 126   | 35 (87,5)           |
| Tag 140   | 37 (92,5)           |
| Tag 154   | 36 (90,0)           |
| Tag 168   | 37 (92,5)           |
| Baseline sowie mindestens ein Folgezeitpunkt <sup>a</sup>   | 40 (100,0)          |
| <sup>a</sup> Entspricht der Zahl der Patienten, die in der Auswertung mittels GLMM (siehe Tabelle 4-80) bzw. MMRM (Anhang 4-G, Abschnitt 1.4.2) berücksichtigt wurden.<br><br>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 eingeschlossenen Patienten; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; VAS, visuelle Analogskala |                     |

*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.*

Tabelle 4-80: Ergebnisse der Responderanalyse (GLMM Analyse) für den Endpunkt „Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)“ – Weitere Untersuchungen

| Studie<br>Endpunkt  | Iptacopan<br>(N = 40) |
|---|-----------------------|
| <b>APPOINT-PNH (Hauptbehandlungsphase)</b>  |                       |
| <b>EQ-5D VAS – Anteil der Patienten mit Verbesserung (Tag 126 bis 168)<sup>c,d</sup></b>  |                       |
| n/N <sup>a</sup> (%)  | 20 / 40 (50,0)        |
| Marginaler Responderanteil, % [95 %-KI] <sup>b</sup>  | 55,2 [39,2; 68,8]     |
| <p><sup>a</sup> 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 (vgl. Tabelle 4-75)</p> <p><sup>b</sup> Die Auswertungen zu den Responderanalysen basieren auf einem generalisierten linearen gemischten Modell (GLMM) unter Verwendung einer Log.it-Link-Funktion mit der Beobachtungszeit (Visite) in Wochen als kontinuierliche Kovariate. Das Modell enthält den Baseline-Wert und den Zeitpunkt der Visite als linearen und quadratischen Term. Interaktionsterme für den Baseline-Wert sowie die linearen und quadratischen Zeitpunkte der Visite sind Teil des Modells. Der marginale Responderanteil inkl. 95 %-KI wurde durch Bootstrap ermittelt.</p> <p><sup>c</sup> Eine Zunahme des Scores um <math>\geq 15</math> Punkte im Vergleich zu Baseline wurde als Verbesserung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p><sup>d</sup> Dargestellt ist der 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 eingeschlossenen Patienten; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; VAS, visuelle Analogskala</p> |                       |

Die Erhebung des Gesundheitszustandes wurde in der APPOINT-PNH-Studie mit Hilfe der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D-Fragebogens vorgenommen [8, 44]. 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 [74]. 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 Dossievorlage der Schwellenwert von 15 Punkten betrachtet.

Aus der in Tabelle 4-80 dargestellten Responderanalyse ergab sich ein marginaler Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D VAS um  $\geq 15$  Punkte von 55,2 % [95 %-KI: 39,2; 68,8] unter der Behandlung mit Iptacopan [105].

#### 4.3.2.3.3.6 Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (MAVE) – 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 4-81: Operationalisierung von „Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (MAVE)“ – Weitere Untersuchungen

| Studie   | Operationalisierung   |
|--|---|
| APPOINT-PNH  | <p>Ein schweres unerwünschtes vaskuläres Ereignis (MAVE) war definiert als eines der folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Akuter peripherer Gefäßverschluss,</li> <li>• Amputation (nicht-traumatisch; nicht-diabetisch),</li> <li>• Zerebraler arterieller Verschluss/zerebrovaskulärer Unfall,</li> <li>• Zerebral-venöser Verschluss,</li> <li>• Dermale Thrombose,</li> <li>• Gangrän (nicht traumatisch; nicht diabetisch),</li> <li>• Hepatische/Portalvenenthrombose (Budd-Chiari-Syndrom),</li> <li>• Mesenteriale/viszerale arterielle Thrombose oder Infarkt,</li> <li>• Mesenteriale/viszerale Venenthrombose oder -infarkt,</li> <li>• Myokardinfarkt,</li> <li>• Pulmonale Embolie,</li> <li>• Nierenarterienthrombose,</li> <li>• Nierenvenenthrombose,</li> <li>• Thrombophlebitis / tiefe Venenthrombose,</li> <li>• Vorübergehende ischämische Attacke, und</li> <li>• Instabile Angina pectoris</li> </ul> <p><b><u>Dargestellte Operationalisierung</u></b></p> <p><b><u>Hauptanalyse:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten mit MAVE</li> </ul> <p><b><u>Statistische Methodik</u></b></p> <p>Da keine Ereignisse auftraten, entfällt die Darstellung der statistischen Methodik.</p> <p>Die Auswertung erfolgte basierend auf der FAS-Analysepopulation, die alle eingeschlossenen Patienten umfasst.</p> <p><b><u>Erhebung</u></b></p> <p>Die Patienten wurden während der Hauptbehandlungsphase kontinuierlich hinsichtlich des Auftretens von MAVE überwacht.</p> <p>Für Angaben zu den Erhebungszeitpunkten siehe auch Tabelle 4-92.</p> |
| <p>Abkürzungen: EK, Erythrozytenkonzentrat; FAS, full analysis set; MAVE, major adverse vascular event; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie</p> |   |

*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.*

Bei der Studie APPOINT-PNH handelt es sich um eine offene, multizentrische Phase-III-Studie. Aufgrund des offenen Studiendesigns sind die Endpunkterheber nicht verblindet, weshalb ein erhöhtes Verzerrungspotenzial nicht ausgeschlossen ist.

Dennoch handelt es sich bei dem Endpunkt schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (MAVE) um einen belastbaren Endpunkt. Die Dokumentation von MAVE erfolgte in der APPOINT-PNH wie im Studienprotokoll beschrieben ab der Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis 30 Tage nach Behandlungsende und ist in der Operationalisierung zum Endpunkt genauer beschrieben [8]. Damit sind sie auch in diesem einarmigen Studiendesign patientenrelevant und belastbar interpretierbar. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte, liegen nicht vor.

*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.*

Bis zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts vom 02. November 2022 sind keine MAVE in der Studienpopulation aufgetreten.

#### **4.3.2.3.3.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – 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 4-82: Ergebnisse der Responderanalyse (GLMM Analyse) für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ – Weitere Untersuchungen

| <b>Studie</b> | <b>Operationalisierung</b>  |
|---------------|---|
| APPOINT-PNH   | 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.<br><br><u>Dargestellte Operationalisierungen</u><br>Hauptanalyse: |



| Studie  | Operationalisierung   |
|---|---|
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um <math>\geq 10</math> Punkte gegenüber Baseline aus dem GLMM-Modell (Mittelwert der Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168);<br/>Die Auswertung erfolgte <i>ohne</i> Ersetzung fehlender Werte mittels multipler Imputation.</li> </ul> <p><u>Ergänzend dargestellte Analysen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deskriptive Darstellung der Scores sowie der Änderung gegenüber Baseline zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten (Anhang 4-G, Abschnitt 1.5.1)</li> <li>• Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM-Analyse zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sowie als Mittelwert der Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168 (Anhang 4-G, Abschnitt 1.5.2)</li> <li>• Graphische Darstellung der Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM-Analyse zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten (Anhang 4-G, Abschnitt 1.5.2)</li> </ul> <p><u>Statistische Methodik</u></p> <p>Die Auswertungen zu den Responderanalysen basieren auf einem generalisierten linearen gemischten Modell (GLMM) unter Verwendung einer Log.it-Link-Funktion mit der Beobachtungszeit (Visite) in Wochen als kontinuierliche Kovariate. Das Modell enthält den Baseline-Wert und den Zeitpunkt der Visite als linearen und quadratischen Term. Interaktionsterme für den Baseline-Wert sowie die linearen und quadratischen Zeitpunkte der Visite sind Teil des Modells. Der marginale Responderanteil sowie der dazugehörige 95 %-Konfidenzintervalle wurde durch Bootstrap ermittelt. Für die Analyse wurde der Mittelwert der Schätzer für die Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168 herangezogen.</p> <p>Die Analyse der Änderung gegenüber Baseline erfolgte mit Hilfe eines MMRM-Modells mit den Stratifizierungsfaktoren (Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten), dem Alter (dichotomisiert mit dem Schwellenwert <math>\geq 45</math> Jahre), dem Geschlecht, der Visite und dem Baseline-Wert als feste Effekte sowie dem Interaktionsterm Visite*Baseline-Wert. Zur Analyse wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. Bei Nicht-Konvergenz wurden die Kovarianzstruktur bzw. das Modell durch Entfernen von Kovariaten vereinfacht.</p> <p>Im Rahmen der Analysen erfolgte keine Ersetzung fehlender Werte.</p> <p>Die Auswertung erfolgte basierend auf der FAS-Analysepopulation, die alle eingeschlossenen Patienten umfasst.</p> <p><u>Erhebung</u></p> <p>Der EORTC QLQ-C30 wurde während der Hauptbehandlungsphase an Tag 1, Tag 14, Tag 42, Tag 84, Tag 126, Tag 140, Tag 154 und Tag 168 ausgefüllt.</p> <p>Für Angaben zu den Erhebungszeitpunkten siehe auch Tabelle 4-92.</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 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.*

Bei der Studie APPOINT-PNH handelt es sich um eine offene, multizentrische Phase-III-Studie. Aufgrund des offenen Studiendesigns sind die Patienten und Endpunkterheber nicht verblindet. Bei der Messung von patientenberichteten Endpunkten in einarmigen Studien ist aufgrund der fehlenden Verblindung der Patienten und Endpunkterheber ein erhöhtes Verzerrungspotenzial nicht ausgeschlossen.

Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30). Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte liegen nicht vor. Die für die Darstellung gewählte Operationalisierung mit einer Verminderung des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert als Responsekriterium ist als klinisch relevant zu bewerten [66]. Das Messinstrument ist hinreichend validiert und bereits in anderen Nutzenbewertungen in hämatologischen Indikationen akzeptiert worden [62-65].

*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.*

Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)“ – Weitere Untersuchungen

| Studie   | Iptacopan (N = 40)   |   |
|--|----------------------|---|
|  | n/N <sup>a</sup> (%) | Marginaler Responderanteil, %<br>[95 %-KI] <sup>b</sup> |
| <b>APPOINT-PNH (Hauptbehandlungsphase)</b>   |                      |   |
| <b>EORTC QLQ-C30 (Globalskala und Funktionsskalen) – Anteil der Patienten mit Verbesserung (Tag 126 bis 168)<sup>c,d</sup></b>   |                      |   |
| Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität  | 30 / 40 (75,0)       | 76,3 [63,5; 87,1]                                       |
| Körperliche Funktion   | 24 / 40 (60,0)       | 64,1 [50,4; 76,6]                                       |
| Rollenfunktion   | 27 / 40 (67,5)       | 60,6 [46,4; 73,8]                                       |
| Emotionale Funktion  | 22 / 40 (55,0)       | 50,7 [37,0; 64,6]                                       |
| Kognitive Funktion   | 13 / 40 (32,5)       | 28,3 [16,7; 41,5]                                       |
| Soziale Funktion   | 20 / 40 (50,0)       | 51,5 [37,8; 64,4]                                       |
| <p><sup>a</sup> 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 (vgl. Tabelle 4-73)</p> <p><sup>b</sup> Die Auswertungen zu den Responderanalysen basieren auf einem generalisierten linearen gemischten Modell (GLMM) unter Verwendung einer Log.it-Link-Funktion mit der Beobachtungszeit (Visite) in Wochen als kontinuierliche Kovariate. Das Modell enthält den Baseline-Wert und den Zeitpunkt der Visite als linearen und quadratischen Term. Interaktionsterme für den Baseline-Wert sowie die linearen und quadratischen Zeitpunkte der Visite sind Teil des Modells. Der marginale Responderanteil inkl. 95 %-KI wurde durch Bootstrap ermittelt.</p> <p><sup>c</sup> Eine Zunahme des Scores um <math>\geq 10</math> Punkte im Vergleich zu Baseline wurde als Verbesserung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p><sup>d</sup> Dargestellt ist der 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 eingeschlossenen Patienten; OR, Odds Ratio; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; RD, Risikodifferenz; RR, Risk Ratio</p> |                      |   |

Daten zur Lebensqualität wurden in der APPOINT-PNH-Studie mit Hilfe des EORTC QLQ-C30 erhoben [8, 44], der eine Globalskala (allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität) sowie fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion) umfasst [45]. Die Ergebnisse zu den ebenfalls enthaltenen Symptomskalen wurden bereits bei der Erhebung der Krankheitssymptomatik in Abschnitt 4.3.2.3.3 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  $\geq 10$  Punkte gegenüber Baseline basierend auf dem Mittelwert der Schätzer für die Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168.

Für die Globalskala betrug der marginale Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung unter einer Behandlung mit Iptacopan 76,3 % [95 %-KI: 63,5; 87,1] [105]. Auch für die Funktionsskalen „körperliche Funktion“, „Rollenfunktion“, „emotionale Funktion“ und „soziale Funktion“ zeigte mindestens die Hälfte der behandelten Patienten eine marginale Response. Zusammenfassend weisen die Ergebnisse zum EORTC QLQ-C30 auf eine umfassende und langanhaltende Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter der Behandlung mit Iptacopan.

#### 4.3.2.3.3.8 Verträglichkeit – 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 4-84: Operationalisierung von „Verträglichkeit“ – Weitere Untersuchungen

| Studie      | Operationalisierung  |
|-------------|--|
| APPOINT-PNH | <p>Erfasst wurden Häufigkeit und Schweregrad von UE, die während der Hauptbehandlungsphase mit der Studienmedikation auftraten oder sich verschlechterten. Die Kodierung erfolgte mit Hilfe von MedDRA (Version 25.1).</p> <p>Der Schweregrad unerwünschter Ereignisse wurde mittels der folgenden Einstufung bewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leicht (<i>mild</i>): vorübergehende Beschwerden, keine Beeinträchtigung von Alltagsaktivitäten;</li> <li>• Moderat (<i>moderate</i>): Beschwerden in einem Ausmaß, das die Alltagsaktivitäten beeinträchtigt;</li> <li>• Schwer (<i>severe</i>): Verhinderung von Alltagsaktivitäten.</li> </ul> <p>Als ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) wurde ein Ereignis klassifiziert, das</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zum Tode führte;</li> <li>• unmittelbar lebensbedrohend war;</li> <li>• zu einer bleibenden oder schwerwiegenden Behinderung/Invalidität führte;</li> <li>• eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich zog;</li> <li>• eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich machte;</li> <li>• 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.</li> </ul> <p><b><u>Dargestellte Operationalisierungen</u></b></p> <p><b><u>Hauptanalysen:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtraten von UE: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Schwere UE</li> <li>- SUE</li> <li>- Abbrüche wegen UE</li> </ul> </li> <li>• Gesamtrate der UE jeglichen Schweregrads<sup>a</sup></li> </ul> |

| Studie | Operationalisierung   |
|--------|---|
|        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE nach SOC und PT               <ul style="list-style-type: none"> <li>- UE jeglichen Schweregrads nach SOC und PT<sup>a</sup> (Anhang 4-G, Abschnitt 1.6.1)</li> <li>- Schwere UE nach SOC und PT<sup>b</sup> (Anhang 4-G, Abschnitt 1.6.2)</li> </ul> </li> <li>• SUE nach SOC und PT<sup>b</sup> (Anhang 4-G, Abschnitt 1.6.3)</li> </ul> <p><u>Ergänzend dargestellte Analysen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AESI, für UE jeglichen Schweregrads (Anhang 4-G, Abschnitt 1.6.4)</li> </ul> <p><b><u>Statistische Methodik</u></b></p> <p>In die Auswertung gingen alle UE ein, die 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 auftraten.</p> <p>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.</p> <p>Die Auswertung erfolgte basierend auf der Safety-Analysepopulation (alle Patienten, die mindestens eine Dosis der vorgesehenen Studienmedikation erhalten hatten, entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation).</p> <p><b><u>Erhebung</u></b></p> <p>Die Patienten wurden während der Hauptbehandlungsphase kontinuierlich hinsichtlich des Auftretens von UE überwacht.</p> <p>Für Angaben zu den Erhebungszeitpunkten siehe auch Tabelle 4-92.</p> |
|        | <p><sup>a</sup> Vorgelegt wurden jeweils Auswertungen für SOC und PT, die bei <math>\geq 10\%</math> der Patienten aufgetreten waren.</p> <p><sup>b</sup> Vorgelegt wurden jeweils Auswertungen für SOC und PT, die bei <math>\geq 5\%</math> der Patienten aufgetreten waren.</p> <p>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</p>  |

*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.*

Bei der Studie APPOINT-PNH handelt es sich um eine offene, multizentrische Phase-III-Studie. Aufgrund des offenen Studiendesigns sind die Endpunkterheber nicht verblindet, weshalb ein erhöhtes Verzerrungspotenzial nicht ausgeschlossen ist.

Dennoch handelt es sich bei dem Endpunkt Verträglichkeit um einen belastbaren Endpunkt. Die Patienten wurden während der Hauptbehandlungsphase kontinuierlich hinsichtlich des Auftretens von unerwünschten Ereignissen überwacht. Die Kodierung der unerwünschten Ereignisse erfolgte durch MedDRA. Dadurch ist ein potenzieller Bias in der Erfassung reduziert. Damit sind sie auch in diesem einarmigen Studiendesign patientenrelevant und belastbar interpretierbar. Es erfolgte eine ergebnisunabhängige Berichterstattung. Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte, liegen nicht vor.

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.

Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ – Weitere Untersuchungen

| Studie  | Iptacopan<br>N = 40<br>n (%) |
|---|------------------------------|
| <b>APPOINT-PNH (Hauptbehandlungsphase)</b>  |                              |
| Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads  | 37 (92,5)                    |
| Schwere unerwünschte Ereignisse   | 1 (2,5)                      |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads   | 4 (10,0)                     |
| Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen   | 0 (0,0)                      |
| Abkürzungen: n, Zahl der Patienten mit einem Ereignis; N, Zahl der eingeschlossenen Patienten; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie |                              |

Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ – Weitere Untersuchungen

| Systemorganklasse<br>Preferred Term                            | Iptacopan<br>N = 40<br>n (%) |
|--|------------------------------|
| <b>APPOINT-PNH (Hauptbehandlungsphase)</b>                     |                              |
| <b>Unerwünschte Ereignisse<sup>a</sup></b>                     |                              |
| <b>Jegliches UE</b>  | 37 (92,5)                    |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen                        | 16 (40,0)                    |
| COVID-19   | 6 (15,0)                     |
| Infektionen der oberen Atemwege                                | 5 (12,5)                     |
| Untersuchungen   | 12 (30,0)                    |
| Erkrankungen des Nervensystems                                 | 13 (32,5)                    |
| Kopfschmerzen  | 11 (27,5)                    |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                        | 11 (27,5)                    |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort   | 7 (17,5)                     |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen                          | 7 (17,5)                     |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes             | 7 (17,5)                     |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums | 6 (15,0)                     |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege                           | 5 (12,5)                     |

| <b>Systemorganklasse</b><br><b>Preferred Term</b>   | <b>Iptacopan</b><br><b>N = 40</b><br><b>n (%)</b> |
|---|---|
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen  | 4 (10,0)  |
| <b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse<sup>b</sup></b>   |   |
| <b>Jegliches SUE</b>  | 4 (10,0)  |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen   | 2 (5,0)   |
| <sup>a</sup> Dargestellt sind alle unerwünschten Ereignisse, die bei $\geq 10$ % der Patienten auftraten.<br><sup>b</sup> Dargestellt sind alle unerwünschten Ereignisse, die bei $\geq 5$ % der Patienten auftraten.<br>Abkürzungen: AESI, adverse event of special interest; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; n, Zahl der Patienten mit einem Ereignis; N, Zahl der eingeschlossenen Patienten; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; PT, preferred term; SOC, system organ class; SUE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE, unerwünschtes Ereignis |   |

In der Hauptbehandlungsphase trat bei 37 Patienten (92,5 %) mindestens ein UE auf (siehe Tabelle 4-85). Die Mehrzahl der UE wurde als leicht (26 Patienten, 65 %) oder moderat (10 Patienten, 25 %) eingestuft [9]. Bei einem Patienten (2,5 %) trat ein schweres UE (Brustschmerz und bakterielle Pneumonie) auf. Für 4 Patienten (10,0 %) wurden SUE berichtet (Katarakt, COVID-19, bakterielle Pneumonie und Diabetes mellitus Typ 2) [9]. Kein Patient brach die Behandlung mit Iptacopan aufgrund von UE ab oder hatte eine Dosisunterbrechung. Es traten keine Todesfälle unter der Behandlung mit Iptacopan auf.

Zu den am häufigsten gemeldeten UE jeglichen Schweregrads nach SOC gehörten Infektionen und parasitäre Erkrankungen (16 Patienten, 40,0 %), Erkrankungen des Nervensystems (13 Patienten, 32,5 %) und Untersuchungen (12 Patienten, 30,0 %) (siehe Tabelle 4-86). Die Häufigkeit der UE wurde durch Kopfschmerzen (11 Patienten, 27,5 %), COVID-19 (6 Patienten, 15,0 %) und Infektionen der oberen Atemwege (5 Patienten, 12,5 %) bestimmt.

In der Hauptbehandlungsphase wurden für 5 Patienten (12,5 %) AESI gemeldet (Anhang 4-G, Abschnitt 1.6.4). Ein Patient (2,5 %) erlitt eine schwerwiegende COVID-19-Infektion, von der er sich im Studienverlauf erholte. Ein weiterer Patient (2,5 %) erkrankte trotz Impfung gegen *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* und *H. influenzae* an einer schwerwiegenden bakteriellen Lungenentzündung. Die Therapie mit Iptacopan wurde fortgesetzt, und der Patient wurde mit Nefopam, Tramadol, Amoxicillin, Spiramycin, Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Racecadotril, Levofloxacin und Ceftriaxon behandelt. Das Ereignis klang innerhalb von 11 Tagen ab [9]. Bei einem Patient (2,5 %) war der Kreatinin-Wert im Blut leicht erhöht (Tag 42 bis Tag 115: CTC Grad 1). Die Behandlung mit Iptacopan wurde ohne Begleitmedikation fortgesetzt. Zudem war das Ereignis nicht mit einer Hämolyse assoziiert [9]. In der Hauptbehandlungsphase kam es bei einem weiteren Patienten (2,5 %) zu einer leichten Erhöhung des follikelstimulierenden Hormons im Blut (19,7 U/l; Ausgangswert: 16,1 U/l; Referenzbereich 1,4- 18,1 U/l). Gleichzeitig wurde ein leichter Abfall von Dihydrotestosteron (0,2380 nmol/l; Ausgangswert: 0,3758 nmol/l, Referenzbereich 0,2391-0,9166 nmol/l) dokumentiert. Die Behandlung mit Iptacopan wurde ebenfalls ohne Begleitmedikation fortgesetzt.

Für einen weiteren Patienten wurde ein leichter Anstieg des reversen Triiodthyronins (0,57 nmol/l; Ausgangswert: 0,23 nmol/l; Referenzbereich: 0,12-0,39 nmol/l) gemeldet. Die Behandlung mit Iptacopan wurde ebenfalls ohne Begleitmedikation fortgesetzt [9].

#### **4.3.2.3.3.9 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.***

Da auf Basis der einarmigen Studie APPOINT-PNH die Durchführung von Interaktionstests nicht möglich ist, werden alle Subgruppenanalysen im separaten Anhang 4-G dargestellt.

#### **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).*

1. Novartis Pharma GmbH. A multicenter, single-arm, open-label trial to evaluate efficacy and safety of oral twice daily iptacopan in adult PNH patients who are naive to complement inhibitor therapy. Clinical Study Report. Report cut-off Date: 02-Nov-2022. Vertraulich (Studienbericht)
2. Novartis Pharma GmbH. A multicenter, single-arm, open-label trial to evaluate efficacy and safety of oral twice daily iptacopan in adult PNH patients who are naive to complement inhibitor therapy. Clinical Study Report. Report cut-off Date: 18-Apr-2023. Vertraulich (Studienbericht)
3. Novartis Pharma GmbH. CLNP023C12301: A multicenter, single-arm, open-label trial to evaluate efficacy and safety of oral, twice daily iptacopan in adult PNH patients who are naive to complement inhibitor therapy. 2024. (Zusatzanalysen)
4. ClinicalTrials.gov: NCT04820530. (Registereintrag)
5. EU Clinical Trials Register - EudraCT Number: 2020-003172-41. (Registereintrag)
6. ICTRP Search Portal: JPRN-jRCT2051210047. (Registereintrag)



## 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.*

Iptacopan ist zugelassen als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen [99]. Gegenstand der Nutzenbewertung im vorliegenden Dossiermodul 4B ist das Teilanwendungsgebiet der Patienten, die naiv gegenüber der Behandlung mit einem Komplementinhibitor sind.

Um eine Aussage zur Wirksamkeit im Vergleich zu bisherigen Therapieoptionen zu ermöglichen, wurde im Rahmen der nicht-randomisierten Studie APPEX vergleichende Evidenz zwischen Iptacopan und Eculizumab bzw. Ravulizumab basierend auf patientenindividuellen Daten generiert. Diese Studie, sowie die nicht-kontrollierte zulassungsbegründende Studie APPOINT-PNH, wird für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Iptacopan herangezogen.

### APPEX

#### *Evidenzstufe und Studienqualität*

Bei dieser vergleichenden, nicht-randomisierten Studie handelt es sich gemäß den Vorgaben der Verfo des G-BA (5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V, § 5, Abs. 6) um den Evidenzgrad III: „retrospektiv vergleichende Studien“ [106]. Es handelt sich dabei um einen prospektiv geplanten adjustierten indirekten Vergleich zwischen Iptacopan und Eculizumab bzw. Ravulizumab basierend auf patientenindividuellen Daten. Für die Iptacopan-Kohorte wurden die Patientendaten der Zulassungsstudie APPOINT-PNH herangezogen. Für die Vergleichskohorte wurden Daten aus dem Versorgungsalltag von Patienten, die mit einem Anti-C5-Antikörper behandelt wurden, aus Registern und Krankenhaus-Datenbanken des Hôpital Saint-Louis in Frankreich und des St. James's University Hospital in Großbritannien herangezogen. Die Interventionsgruppen wurden in einem adjustierten Vergleich, nach zuvor systematisch identifizierten Confoundern, untersucht. Es war keine Verblindung der Patienten möglich. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird konservativ als hoch eingestuft, wobei den Unsicherheiten mittels Studienplanung entsprechend des IQWiG Rapid Reports zur „Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung“ bestmöglich begegnet wurde [93]. Dies umfasst insbesondere die folgenden Kernaspekte:

- „Emulation of target trials“;
- Detaillierter statistischer Analyseplan, in dem sämtliche Analysemethoden unter Definition von Entscheidungsstrukturen und Kriterien der Modellauswahl auf Grundlage der tatsächlichen Datenbeschaffenheit präspezifiziert sind;

- Adjustierung für Störgrößen (Confounder), die vorab systematisch identifiziert und durch klinische Experten strukturiert validiert wurden.

Die Entwicklung und finale Auswahl des Propensity-Score-Modells erfolgte verblindet bzgl. der Ergebnisse und wurde dokumentiert, wodurch eine ergebnisunabhängige Berichterstattung sichergestellt war.

### ***Validität der Endpunkte***

In der APPEX-Studie wurden die patientenrelevanten Endpunkte Anteil der Patienten mit Hb-Erhöhung um  $\geq 2$  g/dl sowie auf  $\geq 12$  g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung, Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung sowie die Veränderung der Retikulozytenzahl gegenüber Baseline untersucht. Als explorative Endpunkte wurden das Therapieansprechen in hämatologischen Kategorien, die Durchbruchhämolyserate sowie vergleichende Wirksamkeitsschätzer zwischen der Behandlung mit Iptacopan vs. Anti-C5-Antikörper-Behandlung in der *As-treated*-Population für die primären, sekundären und explorativen Endpunkte erhoben.

Die PNH ist durch eine chronisch verlaufende Hämolyse charakterisiert, die zu lebensbedrohlichen Anämien führen kann. Zur supportiven Therapie der PNH zählt deshalb die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten [17]. Transfusionen sind jedoch mit potenziell gravierenden Risiken verbunden z. B. aufgrund allergischer oder hämolytischer Transfusionsreaktionen, transfusionsassoziierter Volumenüberladung, transfusionsassoziierter akuter Lungeninsuffizienz bzw. Übertragung von Infektionskrankheiten [18-20]. Das Vorgehen zur Verabreichung von Transfusionen in der APPOINT-Kohorte folgt klaren prädefinierten Kriterien, die weitgehend mit den Empfehlungen der Querschnittsleitlinie der Bundesärztekammer zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten übereinstimmen [27]. Die Validität der Endpunkterhebung ist deshalb gegeben.

Die Operationalisierung der Hb-Erhöhung schließt zusätzlich zur Transfusionsvermeidung die Besserung der Anämie ein, die eines der zentralen Charakteristika der PNH darstellt [17]. Die Endpunkterhebung beruht für alle Operationalisierungen auf klar definierten, objektiven Kriterien und ist deshalb als valide anzusehen.

Bei PNH-Patienten unter der Behandlung mit Komplementinhibitoren reflektieren Durchbruchhämolysen den zeitweiligen Verlust der Krankheitskontrolle [80]. Verursacht werden sie durch eine Reduktion der Komplementinhibition entweder durch reduzierte Wirkstoffspiegel, die typischerweise am Ende des Dosisintervalls auftreten, oder komplementverstärkende Faktoren wie das Vorliegen einer Infektion oder Schwangerschaft [29]. Die Erhebung der Durchbruchhämolysen basierte in der Studie APPEX auf klar definierten und etablierten Kriterien. Eine valide Endpunkterhebung ist somit gegeben.

## APPOINT-PNH

### *Evidenzstufe und Studienqualität*

Die internationale, multizentrische, offene Phase-III Studie APPOINT-PNH zu Iptacopan wurde nach ICH GCP-Standards für klinische Prüfungen durchgeführt. Bei dieser Studie handelt es sich gemäß den Vorgaben der Verfo des G-BA (5. Kapitel: Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V, § 5, Abs. 6) um den Evidenzgrad IV: „Fallserien und andere nicht vergleichende Studien“ [106]. Die zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte auf Studienebene entfällt daher. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Keine weiteren, das Ergebnis möglicherweise verzerrenden Aspekte liegen vor. Es liegt eine Studie der Evidenzstufe IV ohne Kontrollarm von hoher Qualität vor.

### *Validität der Endpunkte*

In der Studie APPOINT-PNH wurden die patientenrelevanten Endpunkte Anteil der Patienten mit Hb-Erhöhung um  $\geq 2$  g/dl sowie auf  $\geq 12$  g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung, Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung, die Durchbruchhämolyserate sowie die Veränderung der Retikulozytenzahl gegenüber Baseline untersucht. Die Validität dieser Endpunkte wurde bereits oben im Rahmen der Beschreibung für die APPEX-Studie dargestellt. Zusätzlich wurden für die Studie APPOINT-PNH die Endpunkte Gesamtmortalität, Krankheitssymptomatik (mittels FACIT-Fatigue und Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 sowie ergänzend mittels PGIS), Gesundheitszustand (mittels EQ-5D VAS), MAVE, gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels Globalskala und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30) und Verträglichkeit erhoben.

Die Studie APPOINT-PNH ist eine nicht-randomisierte, nicht-vergleichende Studie. Eine Verblindung des Patienten oder des Prüfarztes ist in diesem Studiendesign nicht möglich.

Grundsätzlich zählt der Endpunkt Gesamtmortalität aufgrund seiner eindeutigen Bestimmbarkeit zu den harten klinischen Endpunkten. Das Gesamtüberleben kann unabhängig von subjektiven Einschätzungen erhoben werden. Gemäß der EMA stellen überzeugend nachgewiesene günstige Auswirkungen auf die Überlebensdauer im Allgemeinen sowohl aus klinischer als auch aus methodologischer Sicht das überzeugendste Ergebnis einer klinischen Studie dar [107]. Es ist von einer hohen Aussagekraft des Endpunkts auszugehen. Die Gesamtmortalität wurde in der Studie APPOINT-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.

Die Endpunkte zu Krankheitssymptomatik (mittels FACIT-Fatigue und Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 sowie ergänzend mittels PGIS), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogener Lebensqualität (Globalskala und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30) sind unmittelbar patientenrelevant, da sie vom Patienten selbst berichtet werden und direkt gefühlte Symptome, die eigene Gesundheit bzw. die eigene Lebensqualität betreffen [11, 12]. Der in der Studie APPOINT-PNH verwendete Fragebogen EORTC QLQ-C30, die FACIT-

Fatigue-Skala, der PGIS sowie der EQ-5D VAS sind etablierte und validierte Instrumente zur Erfassung patientenberichteter Endpunkte im Anwendungsgebiet der PNH.

Der Endpunkt MAVE beruhte auf klaren a priori definierten Ereignissen [8]. In der Studie APPOINT-PNH sind weder in der Hauptbehandlungsphase noch in der Extensionsphase MAVE aufgetreten.

Für den Endpunkt Verträglichkeit wurden die Patienten hinsichtlich des Auftretens von UE während der Studie kontinuierlich überwacht. Die Dokumentation von UE erfolgte in der APPOINT-PNH wie im Studienprotokoll beschrieben ab dem Tag von der ersten Behandlung mit der Studienmedikation bis zu 7 Tage nach der letzten Dosis oder dem Zeitpunkt der Tag 168-Visite bzw. der Tag 336-Visite und ist in der Operationalisierung zum Endpunkt genauer beschrieben (siehe Tabelle 4-84) [8]. Die erfassten UE wurden nach MedDRA kodiert. Damit sind sie auch in diesem einarmigen Studiendesign klinisch relevant und aussagekräftig interpretierbar.

Insgesamt ist allerdings bei der Messung von patientenberichteten Endpunkten in einarmigen Studien aufgrund der fehlenden Verblindung der Patienten und Endpunkterheber ein erhöhtes Verzerrungspotenzial nicht ausgeschlossen.

## **Fazit**

Unter Berücksichtigung der Evidenzstufe, Studienqualität, Validität sowie Patientenrelevanz der Endpunkte und der Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie APPEX und APPOINT-PNH auf den deutschen Versorgungskontext ist davon auszugehen, dass valide Aussagen zur Abschätzung des Zusatznutzens von Iptacopan im vorliegenden Teilanwendungsgebiet getroffen werden können.

### **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.*

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf der internationalen, multizentrischen, offenen, nicht-kontrollierten Phase-III Studie APPOINT-PNH, auf der die Zulassung von Iptacopan basiert, sowie der APPEX-Studie. Bei der APPEX-Studie handelt es sich um einen adjustierten indirekten Vergleich zwischen Iptacopan und Eculizumab bzw. Ravulizumab basierend auf patientenindividuellen Daten. Für die Iptacopan-Kohorte wurden die Patientendaten der Zulassungsstudie APPOINT-PNH herangezogen. Für die Vergleichskohorte wurden Daten aus dem Versorgungsalltag von Patienten, die mit einem Anti-C5-Antikörper behandelt wurden, aus Registern und Krankenhaus-Datenbanken des Hôpital Saint-Louis in Frankreich und des St. James's University Hospital in Großbritannien herangezogen. Die Interventionsgruppen wurden sowohl in einem adjustierten Vergleich, nach zuvor systematisch identifizierten Confoundern, untersucht.

Aus der APPOINT-Kohorte lassen sich keine einflussnehmenden Effekte aus der Abstammung der Studienpopulation ableiten. Daher kann eine hinreichende Relevanz der Analyse für den deutschen Versorgungskontext angenommen werden. Alle Patienten aus der APPEX-Kohorte stammten aus Ländern (Großbritannien, Frankreich), deren medizinische Versorgungsstandards hoch und mit denen in Deutschland vergleichbar sind. Daher ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse der Studie APPEX auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können.

## Ergebnisse der Studien APPOINT-PNH und APPEX

Die Nachweise zum Zusatznutzen beruhen auf der 24-wöchigen Hauptbehandlungsphase von APPOINT-PNH als Äquivalent zum 200 Tage umfassenden Erhebungszeitraum in APPEX (siehe Tabelle 4-87). Für die patientenrelevanten Endpunkte lassen sich die Ergebnisse der nicht randomisierten, vergleichenden APPEX-Studie und der nicht-kontrollierten Phase III-Studie APPOINT-PNH wie folgt zusammenfassen (siehe Tabelle 4-87 und Tabelle 4-88):

### ***Mortalität***

Im betrachteten Zeitraum traten keine Todesfälle auf.

### ***Morbidität***

#### *Transfusionsvermeidung*

Für den Endpunkt Vermeidung von EK (Erythrozytenkonzentrat)-Transfusionen zeigte sich mit einer Anteilsdifferenz von 38,8 % [95 %-KI: 15,1; 62,5] eine Überlegenheit von Iptacopan gegenüber einer Anti-C5-Antikörper-Behandlung (siehe Tabelle 4-87). Damit lag die Obergrenze des gewichteten 95 %-KI unter Anti-C5-Antikörper-Behandlung mit 73,3 % deutlich unter der Untergrenze des 95 %-KI von 92,5 % bei Behandlung mit Iptacopan.

#### *Hb-Erhöhung um $\geq 2$ g/dl*

Für den Endpunkt Hb-Erhöhung um  $\geq 2$  g/dl bei gleichzeitiger Vermeidung von EK-Transfusionen zeigte sich mit einer Anteilsdifferenz von 68,2 % [95 %-KI: 40,9; 95,6] eine Überlegenheit von Iptacopan gegenüber einer Anti-C5-Antikörper-Behandlung (siehe Tabelle 4-87). Damit lag die Obergrenze des gewichteten 95 %-KI unter Anti-C5-Antikörper-Behandlung mit 42,0 % deutlich unter der Untergrenze des 95 %-KI von 82,5 % bei Behandlung mit Iptacopan. Somit zeigt sich eine deutliche Überlegenheit bei der Behandlung mit Iptacopan im Hinblick auf die Hb-Erhöhung um  $\geq 2$  g/dl.

#### *Hb-Erhöhung auf $\geq 12$ g/dl*

Ein Vorteil von Iptacopan gegenüber einer Anti-C5-Antikörper-Behandlung zeigte sich ebenfalls für den Endpunkt Hb-Erhöhung auf  $\geq 12$  g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung mit einer Anteilsdifferenz von 53,4 % [95 %-KI: 31,4; 75,3] (siehe Tabelle 4-87). Damit lag die Obergrenze des gewichteten 95 %-KI unter Anti-C5-Antikörper-Behandlung mit 21,1 % deutlich unter der Untergrenze des 95 %-KI von 47,5 % bei Behandlung mit Iptacopan. Somit zeigt sich eine deutliche Überlegenheit bei der Behandlung mit Iptacopan im Hinblick auf die Hb-Erhöhung auf  $\geq 12$  g/dl.

#### *Durchbruchhämolyse*

Für den Endpunkt Durchbruchhämolyse zeigte sich mit keinem Ereignis in der APPOINT-Kohorte und 15 Ereignissen (10 Patienten (11,8 %) mit mindestens einem Ereignis) in der APPEX-Kohorte ein Vorteil von Iptacopan gegenüber einer Anti-C5-Antikörper-Behandlung. Die adjustierte jährliche Rate in der APPOINT-Kohorte betrug 0,0 [95 %-KI: 0,00; 0,17] und 0,3 [95 %-KI: 0,16; 0,65] in der APPEX-Kohorte.

Tabelle 4-87: Zusammenfassung der Ergebnisse der für die Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte aus der Studie APPEX

| Endpunktkategorie<br>Endpunkt  | Iptacopan<br>(APPOINT-Kohorte)<br>Ereignisanteil bzw.<br>Responderanteil <sup>a</sup> [95 %-KI]<br>bzw. adjustierte jährliche<br>Rate [95 %-KI] | Anti-C5-Antikörper<br>(APPEX-Kohorte)<br>Ereignisanteil bzw.<br>Responderanteil <sup>b</sup> [95 %-KI]<br>bzw. adjustierte jährliche<br>Rate [95 %-KI] | Iptacopan vs.<br>Anti-C5-Antikörper<br>Anteildifferenz <sup>c</sup><br>[95 %-KI]<br>Wahrscheinlichkeit | Ausmaß des<br>Zusatznutzens                   |
|--|---|--|--|---|
| <b>Mortalität</b>  |   |  |  |   |
| <b>Gesamt mortalität<sup>d</sup></b>   | 0,0 %   | 0,0 %  | - <sup>e</sup>   | Zusatznutzen nicht<br>belegt                  |
| <b>Morbidität</b>  |   |  |  |   |
| <b>Transfusionsvermeidung<sup>f</sup></b>  | 97,6 % [92,5; 100,0]  | 59,0 % [43,7; 73,3]  | 38,8 % [15,1; 62,5]<br>Wahrscheinlichkeit:<br>Anhaltspunkt   | <b>Zusatznutzen,<br/>Ausmaß: beträchtlich</b> |
| <b>Hb-Erhöhung bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung<sup>g</sup></b>   |   |  |  |   |
| Hb-Erhöhung um $\geq 2$ g/dl bei<br>gleichzeitiger<br>Transfusionsvermeidung   | 92,2 % [82,5; 100]  | 27,9 % [15,0; 42,0]  | 68,2 % [40,9; 95,6]<br>Wahrscheinlichkeit:<br>Anhaltspunkt   | <b>Zusatznutzen,<br/>Ausmaß: beträchtlich</b> |
| Hb-Erhöhung auf $\geq 12$ g/dl bei<br>gleichzeitiger<br>Transfusionsvermeidung   | 62,8 % [47,5; 77,5]   | 11,5 % [3,7; 21,1]   | 53,4 % [31,4; 75,3]<br>Wahrscheinlichkeit:<br>Anhaltspunkt   |   |
| <b>Durchbruchhämolyse<sup>h</sup></b>  | Jährliche Rate:<br>0,00 [0,00; 0,17]  | Jährliche Rate:<br>0,3 [0,16; 0,65]  | - <sup>i</sup>   | Zusatznutzen nicht<br>belegt                  |
| <p><sup>a</sup> Aus dem jeweils verwendeten Modell für die Endpunkte „Transfusionsvermeidung“ und „Hb-Erhöhung bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung“ geschätzte marginale Responderanteile.</p> <p><sup>b</sup> Gewichtete Responderanteile abgeleitet aus der erweiterten Inverse-Probability-Weighting (AIPW)-Schätzung.</p> <p><sup>c</sup> Average Treatment Effect on the Treated (ATT).</p> <p><sup>d</sup> In der APPOINT-Kohorte trat weder in der 24-wöchigen Hauptbehandlungsphase noch in der 24-wöchigen Extensionsphase ein Todesfall auf. In der APPEX-Kohorte gab es insgesamt 10 Todesfälle, die jedoch alle nach der für den Vergleich mit der APPOINT-Kohorte relevanten Beobachtungsdauer von 200 Tagen auftraten.</p> |   |  |  |   |

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

| <b>Endpunktkategorie</b><br><b>Endpunkt</b>  | <b>Iptacopan</b><br><b>(APPOINT-Kohorte)</b><br><b>Ereignisanteil bzw.</b><br><b>Responderanteil<sup>a</sup> [95 %-KI]</b><br><b>bzw. adjustierte jährliche</b><br><b>Rate [95 %-KI]</b> | <b>Anti-C5-Antikörper</b><br><b>(APPEX-Kohorte)</b><br><b>Ereignisanteil bzw.</b><br><b>Responderanteil<sup>b</sup> [95 %-KI]</b><br><b>bzw. adjustierte jährliche</b><br><b>Rate [95 %-KI]</b> | <b>Iptacopan vs.</b><br><b>Anti-C5-Antikörper</b><br><b>Anteildifferenz<sup>c</sup></b><br><b>[95 %-KI]</b><br><b>Wahrscheinlichkeit</b> | <b>Ausmaß des</b><br><b>Zusatznutzens</b> |
|--|--|---|--|---|
| <p><sup>e</sup> nicht berechnet.</p> <p><sup>f</sup> In der APPOINT-Kohorte war „Transfusionsvermeidung“ definiert als der Anteil der Patienten, die zwischen Tag 14 und Tag 168 keine Transfusion erhielten bzw. keines der Transfusionskriterien erfüllten. In der APPEX-Kohorte war „Transfusionsvermeidung“ definiert als der Anteil der Patienten, die zwischen Tag 15 und Tag 200 keine Transfusion erhielten.</p> <p><sup>g</sup> APPOINT-Kohorte: Hb-Erhöhung um <math>\geq 2</math> g/dl bzw. auf <math>\geq 12</math> g/dl zwischen Tag 126 und Tag 168 bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung zwischen Tag 14 und Tag 168. APPEX-Kohorte: Hb-Erhöhung um <math>\geq 2</math> g/dl bzw. auf <math>\geq 12</math> g/dl zwischen Tag 100 und Tag 200 bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung zwischen Tag 15 und Tag 200.</p> <p><sup>h</sup> Adjustierte jährliche Durchbruchhämolyse-Rate basierend auf dem Zeitraum von Tag 1 bis Tag 168 für die APPOINT-Kohorte bzw. von Tag 1 bis Tag 200 für die APPEX-Kohorte.</p> <p><sup>i</sup> Ratenverhältnis nicht sinnvoll interpretierbar.</p> <p>Abkürzungen: AIPW, Augmented Inverse Probability Weighted; ATT, Average Treatment Effect on the Treated; Hb, Hämoglobin; KI, Konfidenzintervall</p> |  |   |  |   |



Für Endpunkte ohne Erhebung in der APPEX-Studie sind die Ergebnisse der Studie APPOINT-PNH im Folgenden und in Tabelle 4-88 dargestellt:

*FACIT-Fatigue – Verbesserung um  $\geq 8$  Punkte gegenüber Baseline*

Aus der Responderanalyse ergab sich für mehr als die Hälfte der Patienten unter einer Behandlung mit Iptacopan eine klinisch relevante Verbesserung der belastenden Fatigue (siehe Tabelle 4-88). So betrug der aus der GLMM-Analyse modellgeschätzte Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des FACIT-Fatigue um  $\geq 8$  Punkte unter der Therapie mit Iptacopan 61,5% [95%-KI: 47,6; 76,0] [105].

*EORTC QLQ-C30 – Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte gegenüber Baseline*

Aus der Responderanalyse ergab sich für mehr als die Hälfte der Patienten unter einer Behandlung mit Iptacopan eine klinisch relevante Verbesserung der belastenden Fatigue (70,3% [95%-KI: 57,3; 81,5]), des Appetitverlustes (58,3 % [95%-KI: 43,0; 71,6]) und der Dyspnoe (57,9% [95%-KI: 43,7; 71,1]) (siehe Tabelle 4-88) [105].

*PGIS (ergänzend) – Verbesserung um  $\geq 1$  Kategorie gegenüber Baseline*

Die in Tabelle 4-88 dargestellten Ergebnisse zum PGIS bestätigen die Wirksamkeit von Iptacopan bezüglich einer klinisch relevanten Verbesserung der Fatigue, die bereits mittels FACIT-Fatigue und EORTC QLQ-C30 gezeigt wurde. So lag der aus der GLMM-Analyse modellgeschätzte Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der mittels PGIS erhobenen Fatigue um mindestens eine Kategorie bei 71,2 % [95 %-KI: 58,1; 82,9] unter der Therapie mit Iptacopan (siehe Tabelle 4-2) [105].

*Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

Aus der in Tabelle 4-88 dargestellten Responderanalyse ergab sich ein modellgeschätzter Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D VAS um  $\geq 15$  Punkte von 55,2 % [95 %-KI: 39,2; 68,8] unter der Behandlung mit Iptacopan (siehe Tabelle 4-88) [105].

*MAVE*

In der Studie APPOINT-PNH traten in der Hauptbehandlungs- und Extensionsphase keine MAVE unter der Behandlung mit Iptacopan auf (siehe Tabelle 4-88 und Anhang 4-G, Abschnitt 3.7) [9].

***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

*EORTC QLQ-C30 – Verbesserung um  $\geq 10$  Punkte gegenüber Baseline*

Für die Globalskala des EORTC QLQ-C30 betrug der modellgeschätzte Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung unter einer Behandlung mit Iptacopan 76,3 % [95 %-KI: 63,5; 87,1] (siehe Tabelle 4-88). Auch für die Funktionsskalen „körperliche Funktion“ (64,1 % [95%-KI: 50,4; 76,6]), „Rollenfunktion“ (60,6 % [95%-KI: 46,4; 73,8]), „emotionale Funktion“ (50,7 % [95%-KI: 37,0; 64,6]) und „soziale Funktion“ (51,5 % [95%-KI: 37,8; 64,4]) zeigte mindestens die Hälfte der behandelten Patienten eine modellgeschätzte Response.

### ***Verträglichkeit***

#### *Schwere unerwünschte Ereignisse*

Die Mehrzahl der UE wurde als leicht (26 Patienten, 65 %) oder moderat (10 Patienten, 25 %) eingestuft. Bei einem Patienten (2,5 %) trat ein schweres UE (Brustschmerz und bakterielle Pneumonie) auf (siehe Tabelle 4-88) [9].

#### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*

Für 4 Patienten (10,0 %) wurden SUE berichtet (Katarakt, COVID-19, bakterielle Pneumonie und Diabetes mellitus Typ 2) (siehe Tabelle 4-88) [9].

#### *Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse*

Kein Patient brach die Behandlung mit Iptacopan aufgrund von UE ab oder hatte eine Dosisunterbrechung (siehe Tabelle 4-88) [9].

Tabelle 4-88: Zusammenfassung der Ergebnisse der für die Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte aus der Studie APPOINT-PNH

| <b>Endpunktkategorie<br/>Endpunkt</b>   | <b>Iptacopan<br/>Ereignisanteil bzw. Responderanteil<sup>a</sup> [95 %-KI]</b> |
|---|--|
| <b>Fatigue (FACIT-Fatigue – Verbesserung um ≥ 8 Punkte<sup>b</sup>)</b>   | 61,5 % [47,6; 76,0]  |
| <b>Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 – Verbesserung um ≥ 10 Punkte<sup>b</sup>)</b>  |  |
| Fatigue   | 70,3 % [57,3; 81,5]  |
| Übelkeit / Erbrechen  | 28,6 % [16,0; 42,8]  |
| Schmerzen   | 41,8 % [28,3; 54,9]  |
| Dyspnoe   | 57,9 % [43,7; 71,1]  |
| Schlaflosigkeit   | 37,4 % [25,2; 50,2]  |
| Appetitverlust  | 58,3 % [43,0; 71,6]  |
| Obstipation   | 19,7 % [9,7; 31,6]   |
| Diarrhö   | - <sup>c</sup>   |
| <b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Verbesserung um ≥ 15 Punkte<sup>b</sup>)</b>   | 55,2 % [39,2; 68,8]  |
| <b>MAVE</b>   | 0,0 %  |
| <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>   |  |
| <b>EORTC QLQ-C30 (Verbesserung um ≥ 10 Punkte<sup>b</sup>)</b>  |  |
| Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität (Globalskala)   | 76,3 % [63,5; 87,1]  |
| Körperliche Funktion  | 64,1 % [50,4; 76,6]  |
| Rollenfunktion  | 60,6 % [46,4; 73,8]  |
| Emotionale Funktion   | 50,7 % [37,0; 64,6]  |
| Kognitive Funktion  | 28,3 % [16,7; 41,5]  |
| Soziale Funktion  | 51,5 % [37,8; 64,4]  |
| <b>Verträglichkeit</b>  |  |
| <b>Schwere UE</b>   | 2,5 %  |
| <b>SUE</b>  | 10,0 %   |
| <b>Abbrüche wegen UE</b>  | 0,0 %  |
| <sup>a</sup> Aus dem verwendeten Modell für patientenberichtete Zielgrößen geschätzte marginale Responderanteile.<br><sup>b</sup> 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.<br><sup>c</sup> Nicht schätzbar aufgrund von Konvergenzproblemen im Zusammenhang mit der niedrigen Ereignisrate. |  |
| 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; KI, Konfidenzintervall; MAVE, Major Adverse Vascular Event; PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; SUE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE, unerwünschtes Ereignis; VAS, visuelle Analogskala       |  |

## **Zusammenfassung der Ergebnisse zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Iptacopan**

In die Gesamtschau fließen sowohl die Ergebnisse der vergleichenden Studie APPEX als auch der Zulassungsstudie APPOINT-PNH ein. Die Patienten aus der Studie APPOINT-PNH bilden die Iptacopan-Kohorte für die APPEX-Studie. Der adjustierte indirekte Vergleich zwischen der Studienpopulation der APPOINT-PNH-Studie und der APPEX-Kohorte wurde bestmöglich nach den methodischen Anforderungen gemäß IQWiG Rapid Report 2020 [93] geplant und durchgeführt. In den Auswertungen des adjustierten Vergleichs zeigen die Effekte ausschließlich Überlegenheit von Iptacopan gegenüber der Anti-C5-Antikörpertherapie.

### ***Mortalität***

Im betrachteten Zeitraum traten keine Todesfälle auf. Ein Zusatznutzen in der Kategorie „Mortalität“ ist deshalb **nicht belegt**.

### ***Morbidität***

Die Ergebnisse der APPEX-Studie belegen unter der Therapie mit Iptacopan eine **Verbesserung der hämolytischen Anämie bei gleichzeitiger Vermeidung von EK-Transfusionen**. So zeigte sich gegenüber der Anti-C5-Antikörper-Therapie eine Überlegenheit von Iptacopan bezüglich der Transfusionsvermeidung (Anteilsdifferenz: 38,8 % [95 %-KI: 15,1; 62,5]). Auch ohne den Erhalt von EK-Transfusionen führte Iptacopan bei der Mehrzahl der Patienten zu einer Verbesserung der Anämie. Mit einer Anteilsdifferenz von 68,2 % [95 %-KI: 40,9; 95,6] bzw. 53,4 % [95 %-KI: 31,4; 75,3] erreichten deutlich mehr Patienten unter Iptacopan-Behandlung bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung eine klinisch relevante Hb-Erhöhung um  $\geq 2$  g/dl bzw. eine Normalisierung des Hb-Werts auf  $\geq 12$  g/dl als Patienten unter einer Anti-C5-Antikörper-Behandlung. Eine Überlegenheit von Iptacopan zeigte sich auch bezüglich der Durchbruchhämolyse, die unter Behandlung mit Iptacopan bei keinem Patienten auftrat, während 10 Patienten (11,8 %) unter einer Anti-C5-Antikörper-Behandlung mindestens eine Durchbruchhämolyse hatten.

Für die Endpunkte Krankheitssymptomatik (mittels FACIT-Fatigue, EORTC QLQ-C30 und ergänzend PGIS), MAVe und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) liegen allein die nicht vergleichenden Daten der Zulassungsstudie APPOINT-PNH vor, da patientenberichtete Symptome und Lebensqualität im Versorgungsalltag nicht oder nur sehr eingeschränkt erfasst werden können und somit hoch verzerrt sind. Die Daten zur Entwicklung der Krankheitssymptomatik und Lebensqualität im zeitlichen Verlauf der Behandlung mit Iptacopan sind jedoch auch ohne Vergleich patientenrelevant und sollten daher in der Gesamtschau für die Ableitung des Zusatznutzens Berücksichtigung finden. Als Ergebnis der Studie APPOINT-PNH zeigte die Mehrheit der PNH-Patienten unter einer Behandlung mit Iptacopan eine **deutliche Verbesserung der Krankheitssymptomatik, insbesondere der Fatigue**, in allen verwendeten Instrumenten (FACIT-Fatigue: 61,5 % [95 %-KI: 47,6; 76,0]; EORTC QLQ-C30: 70,3 % [95 %-KI: 57,3; 81,5]; PGIS: 71,2 % [95 %-KI: 58,1; 82,9]). Ebenso konnte eine Verbesserung der EQ-5D VAS in mehr als der Hälfte der Patienten erzielt werden (55,2 % [95 %-KI: 39,2; 68,8]). Gleichzeitig wurden weder in der Hauptbehandlungs- noch in der Extensionsphase der Studie APPOINT-PNH MAVe gemeldet.

Mit den bedeutsamen Vorteilen bei den Morbiditätsendpunkten wird unter der Therapie mit Iptacopan eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV bewirkt:

- Durch die Kontrolle der krankheitsbedingten Hämolyse mit Normalisierung der Hb-Werte bei gleichzeitiger Vermeidung von Transfusionen sowie der Verbesserung der klinisch im Vordergrund stehenden Symptome Fatigue und Dyspnoe werden zentrale Therapieziele im vorliegenden Indikationsgebiet erreicht [17, 29]. 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 [40].
- Unter der Behandlung mit Anti-C5-Antikörpern können persistierende Anämien aufgrund einer extravasalen Hämolyse zu unbefriedigenden Behandlungsergebnissen und reduzierter Lebensqualität führen [108-110]. Von besonderer Bedeutung ist hierbei die stark ausgeprägte und andauernde Fatigue, die eines der zentralen und am stärksten belastenden Symptome der Erkrankung ist [30-32]. Iptacopan hemmt sowohl die intravasale als auch die extravasale Hämolyse bei Patienten mit PNH. 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 [21-23].
- Mit der Freiheit von Transfusionen wird unter Iptacopan zugleich das Risiko gravierender, potenziell lebensbedrohlicher Folgekomplikationen (z. B. aufgrund allergischer oder hämolytischer Transfusionsreaktionen, transfusionsassoziierter Volumenüberladung / akuter Lungeninsuffizienz, Übertragung von Infektionserregern bzw. Hämosiderose [18-21]) 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 [17, 81], 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 Anhaltspunkt 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 eine ebenso

deutliche Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bewirkt. So erreichten unter Iptacopan am Ende der Hauptbehandlungsphase 75 % der Patienten eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands / Lebensqualität.

Die positiven Effekte 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 [111, 112] und die Lebensqualität von PNH-Patienten auch unter der Behandlung mit Anti-C5-Antikörpern im Vergleich zur Normalbevölkerung erheblich eingeschränkt ist [108-110].

Für die vorliegende Patientenpopulation kann das Ausmaß des Zusatznutzens auf Basis der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aufgrund fehlender Vergleichsdaten aus der APPEX-Kohorte allerdings **nicht quantifiziert** werden.

### ***Verträglichkeit***

Wie die Ergebnisse der APPOINT-PNH-Studie belegen, wird das Ausmaß des Zusatznutzens nicht durch ein ungünstiges Sicherheitsprofil von Iptacopan eingeschränkt. Im Gegenteil, die Sicherheitsanalyse der Studie zeigt, dass die Iptacopan-Therapie verträglich und Nebenwirkungen gut behandelbar sind. Zu den am häufigsten gemeldeten UE nach PT gehörten Kopfschmerzen (27,5 %), COVID-19 (15,0 %) und Infektionen der oberen Atemwege (12,5 %). Es trat lediglich bei einem Patienten ein schweres unerwünschtes Ereignis (2,5 %) auf (Brustschmerz und bakterielle Pneumonie). Für 4 Patienten (10,0 %) wurden SUE berichtet (Katarakt, COVID-19, bakterielle Pneumonie und Diabetes mellitus Typ 2). Therapieabbrüche oder Dosisunterbrechungen aufgrund von UE waren unter der Therapie mit Iptacopan im gesamten Studienverlauf nicht zu verzeichnen. Bei längerer Nachbeobachtung im Rahmen der Extensionsphase der Studie traten ebenfalls keine neuen oder unerwarteten Sicherheitsrisiken auf (siehe Anhang 4-G, Abschnitt 3.4).

Für die vorliegende Patientenpopulation kann das Ausmaß des Zusatznutzens auf Basis der Sicherheit aufgrund fehlender Vergleichsdaten aus der APPEX-Kohorte allerdings **nicht quantifiziert** werden.

### **Gesamtbewertung**

Der Zusatznutzen von Iptacopan gegenüber der Anti-C5-Antikörper-Therapie (Eculizumab bzw. Ravulizumab) bei nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen, ergibt sich aus der Verbesserung der Anämie bei gleichzeitiger Vermeidung von EK-Transfusionen und wird gestützt durch die unter Iptacopan erreichte bedeutsame Verbesserung von Krankheitssymptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität. Aufgrund der Größe der beobachteten Effekte sowie der einheitlichen Effektrichtung über alle betrachteten Endpunkte hinweg kann die Überlegenheit von Iptacopan außerdem nicht dem alleinigen Einfluss von Störgrößen zugeschrieben werden. Den Vorteilen von Iptacopan stehen dabei keinerlei relevante Nachteile wie z. B. bei den

Nebenwirkungen gegenüber. In der Gesamtschau der vorliegenden Evidenz ergeben sich somit ausschließlich klinisch relevante, positive Effekte von Iptacopan. Das beobachtete Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Iptacopan ist als vorteilhaft und klinisch relevant einzustufen. 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 [113], zum anderen entfallen Belastungen durch die Infusion sowie die damit verbundenen regelmäßigen Arztbesuche [114], was insbesondere vor dem Hintergrund der chronischen Erkrankungssituation, die eine potenziell lebenslange Behandlung erfordert, für die Patienten von hohem Stellenwert ist.

Basierend auf den vorliegenden Ergebnissen lässt sich für Iptacopan ein **Anhaltspunkt** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** für die im vorliegenden Nutzendossier betrachtete Patientenpopulation ableiten.

#### 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 4-89: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

| Bezeichnung der Patientengruppen  | Ausmaß des Zusatznutzens                           |
|---|--|
| Komplementinhibitor-naive Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen | Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen |

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

*Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.*

Nicht zutreffend.

#### **4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen**

*Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

Da es sich bei der pivotalen Zulassungsstudie APPOINT-PNH um eine einarmige Studie ohne Vergleichsarm handelt, wurde im Rahmen der nicht-randomisierten Studie APPEX vergleichende Evidenz zwischen Iptacopan und Eculizumab bzw. Ravulizumab basierend auf patientenindividuellen Daten generiert. Diese Studie, sowie die nicht-kontrollierte zulassungsbegründende Studie APPOINT-PNH, wird für die Nutzenbewertung von Iptacopan herangezogen.

#### **4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen**

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht zutreffend.

#### **4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>18</sup>, Molenberghs 2010<sup>19</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE)

<sup>18</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>19</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.



(Burzykowski 2006<sup>20</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>21</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend.

#### 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 European Commission. COMMISSION IMPLEMENTING DECISION of 17.05.2024 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Fabhalta - Iptacopan", an orphan medicinal product for

---

<sup>20</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

<sup>21</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

human use. 2024. Verfügbar unter: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240517162437/dec\\_162437\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240517162437/dec_162437_en.pdf) (abgerufen am: 19.06.2024).

2 Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Anlage II.1 zum 5. Kapitel - Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: 03.08.2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4827/2021-08-03\\_An12\\_1\\_Erstellung-Einreichung-Dossier.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4827/2021-08-03_An12_1_Erstellung-Einreichung-Dossier.pdf) (abgerufen am: 10.04.2024).

3 Novartis Pharma. APPEX/CLNP023N12002R: Hematological response in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with anti-C5 antibody: an external control arm study for iptacopan use in anti-C5 naïve patients. Final report of NIS-SUD with no Novartis drug in focus. Version 1.0. 2023.

4 Novartis Pharma. APPEX/CLNP023N12002R: Hematological response in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with anti-C5 antibody: an external control arm study for iptacopan use in anti-C5 naïve patients. Research Collaboration Protocol. Version 2.0. 2023.

5 Novartis Pharma. APPEX/CLNP023N12002R: Hematological response in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with anti-C5 antibody: an external control arm study for iptacopan use in anti-C5 naïve patients. Statistical Analysis Plan for NIS SUD Research Collaboration. SAP Amendment 5. Final 1.0. 2023.

6 Novartis Pharma. Amendment 1 to CLNP023N12002R: Hematological response in patients with paroxysmalnocturnal hemoglobinuria treated with anti-C5 antibody: an external control arm study for iptacopan use in anti-C5 naïve patients. Clinical Study Report Amendment. 2023.

7 Novartis Pharma. CLNP023C12301: A multicenter, single-arm, open-label trial to evaluate efficacy and safety of oral, twice daily iptacopan in adult PNH patients who are naïve to complement inhibitor therapy. Statistical Analysis Plan (SAP). SAP Documentation Amendment 2. Final. 2022.

8 Novartis Pharma. Clinical Trial Protocol CLNP023C12301: A multicenter, single-arm, open-label trial to evaluate efficacy and safety of oral, twice daily iptacopan in adult PNH patients who are naïve to complement inhibitor therapy. Amended Clinical Trial Protocol. Version 04 (clean). 2022.

9 Novartis Pharma. CLNP023C12301: A multicenter, single-arm, open-label trial to evaluate efficacy and safety of oral, twice daily iptacopan in adult PNH patients who are naïve to complement inhibitor therapy. Clinical Study Report (Primary endpoint analysis). Version 1.0. 2023.

10 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.

- 11 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: 10.04.2024).
- 12 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> (abgerufen am: 10.04.2024).
- 13 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,  $\geq 1$  bis  $\leq 17$  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](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5535/2022-07-21_AM-RL-XII_Burosumab_D-783_BAnz.pdf) (abgerufen am: 24.04.2024).
- 14 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:  $\beta$ -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](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6175/2023-09-21_AM-RL-XII_Luspatercept_D-933_BAnz.pdf) (abgerufen am: 24.04.2024).
- 15 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](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5460/2022-02-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Burosumab-D-783.pdf) (abgerufen am: 24.04.2024).
- 16 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](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6514/2023-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Luspatercept_D-933.pdf) (abgerufen am: 24.04.2024).
- 17 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> (abgerufen am: 24.04.2024).
- 18 Gilliss BM, Looney MR, Gropper MA. Reducing noninfectious risks of blood transfusion. Anesthesiology. 2011;115(3):635-49.
- 19 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.

- 20 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](https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/pflichtberichte/haemovigilanzberichte/haemovigilanz-bericht-2021.pdf?__blob=publicationFile&v=4) (abgerufen am: 24.04.2024).
- 21 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.
- 22 Pickard AS, Huynh L, Ivanova JI, Totev T, Graham S, Mühlbacher AC, et al. Value of transfusion independence in severe aplastic anemia from patients' perspectives - a discrete choice experiment. J Patient Rep Outcomes. 2017;2(1):13.
- 23 Szende A, Schaefer C, Goss TF, Heptinstall K, Knight R, Lübbert M, et al. Valuation of transfusion-free living in MDS: results of health utility interviews with patients. Health Qual Life Outcomes. 2009;7:81.
- 24 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](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6320/2020-02-06_AM-RL-XII_Ravulizumab_D-463_TrG.pdf) (abgerufen am: 24.04.2024).
- 25 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](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5620/2022-04-01_Nutzenbewertung-G-BA_Pegcetacoplan_D-770.pdf) (abgerufen am: 24.04.2024).
- 26 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](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3182/2019-08-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ravulizumab_D-463.pdf) (abgerufen am: 24.04.2024).
- 27 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](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) (abgerufen am: 24.04.2024).
- 28 Ludwig H, Strasser K. Symptomatology of anemia. Semin Oncol. 2001;28(2 Suppl 8):7-14.

- 29 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.
- 30 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.
- 31 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.
- 32 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.
- 33 FACIT.org. FACIT.org. FACIT Fatigue Scale (Version 4). 2007. Verfügbar unter: <https://www.facit.org/measures/FACIT-Fatigue> (abgerufen am: 24.04.2024).
- 34 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.
- 35 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.
- 36 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.
- 37 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.
- 38 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.
- 39 Weitz I, Meyers G, Lamy T, Cahn JY, Uranga MT, García Vela JA, et al. Cross-sectional validation study of patient-reported outcomes in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Intern Med J.* 2013;43(3):298-307.
- 40 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. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8820/2022-09-15\\_AM-RL-XII\\_Pegcetacoplan\\_D-770\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8820/2022-09-15_AM-RL-XII_Pegcetacoplan_D-770_TrG.pdf) (abgerufen am: 24.04.2024).

- 41 Novartis Pharma GmbH. Patient Reported Outcomes. Studies CLNP023C12302 and CLNP023C12301. Statistical Analysis Plan (SAP). Amendment 2. 2022 Aug 4.
- 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](https://www.iqwig.de/download/a21-169_zanubrutinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf) (abgerufen am: 24.04.2024).
- 43 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1615. Anwendungsbegleitende Datenerhebung zu Valoctocogen Roxaparvec: 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-roxaparvec\\_addendum-zum-projekt-a22-20\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a23-64_valoctocogen-roxaparvec_addendum-zum-projekt-a22-20_v1-0.pdf) (abgerufen am: 24.04.2024).
- 44 Novartis Pharma GmbH. Exploratory Patient-Reported Outcomes Report for Study CLNP023C12301. A multicenter, single-arm, open-label trial to evaluate efficacy and safety of oral, twice daily iptacopan in adult PNH patients who are naive to complement inhibitor therapy. Primary endpoint completion date: 02-Nov-2022. Version 1.0 2023.
- 45 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.
- 46 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](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6200/2023-10-05_AM-RL-XII_Durvalumab_D-920.pdf) (abgerufen am: 24.04.2024).
- 47 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](https://www.iqwig.de/download/a17-20_osimertinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf) (abgerufen am: 24.04.2024).
- 48 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](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3432/2019-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Pembrolizumab_D-501.pdf) (abgerufen am: 24.04.2024).
- 49 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](https://www.iqwig.de/download/a20-97_atezolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf) (abgerufen am: 24.04.2024).

- 50 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> (abgerufen am: 24.04.2024).
- 51 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](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6547/2023-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Durvalumab_D-920.pdf) (abgerufen am: 24.04.2024).
- 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 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.
- 54 Schrezenmeier H, Muus P, Socié G, Szer J, Urbano-Ispizua A, Maciejewski JP, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica*. 2014;99(5):922-9.
- 55 Schrezenmeier H, Röth A, Araten DJ, Kanakura Y, Larratt L, Shammo JM, et al. Baseline clinical characteristics and disease burden in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): updated analysis from the International PNH Registry. *Ann Hematol*. 2020;99(7):1505-14.
- 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 Hillmen P, Szer J, Weitz I, Röth A, Höchsmann B, Panse J, et al. Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2021;384(11):1028-37.
- 58 Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socié G, Muus P, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2006;355(12):1233-43.
- 59 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.
- 60 Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee Lee L, Pessoa V, Gualandro S, Füreder W, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood*. 2019;133(6):530-9.
- 61 Niedeggen C, Singer S, Groth M, Petermann-Meyer A, Röth 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.

- 62 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](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3397/2015-10-15_AM-RL-XII_Ruxolitinib-nAWG_2015-04-15-D-161_TrG.pdf) (abgerufen am: 25.04.2024).
- 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. 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](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4666/2021-01-21_AM-RL-XII_Luspatercept_MDS_D-561_BAnz.pdf) (abgerufen am: 25.04.2024) 2021 [
- 64 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](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-833/2015-07-13_A15-13_Ruxolitinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf) (abgerufen am: 25.04.2024).
- 65 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](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6657/2023-05-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Luspatercept_D-946.pdf) (abgerufen am: 25.04.2024).
- 66 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? <https://www.g-ba.de/themen/anzweimittel/anzweimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs> (abgerufen am: 24.04.2024).
- 67 National Institute of Mental Health (NIMH). Patient Global Impressions scale - Change, Improvement, Severity (PGI-C, PGI-I, PGI-S). 2024 Feb. Verfügbar unter: <https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/patient-global-impressions-scale-change-improvement-severity> (abgerufen am: 25.04.2024).
- 68 Gnanasakthy A, Barrett A, Norcross L, D'Alessio D, Romano C. Use of Patient and Investigator Global Impression Scales: A Review of Food and Drug Administration–Approved Labeling, 2009 to 2019. *Value in Health*. 2021;24(7):1016-23.
- 69 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](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4846/2021-05-20_AM-RL-XII_Dapagliflozin_D-613_BAnz.pdf) (abgerufen am: 25.04.2024).



70 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](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6312/2023-01-01_Nutzenbewertung-G-BA_Sutimlimab_D-897.pdf) (abgerufen am: 25.04.2024).

71 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](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6205/2023-10-05_AM-RL-XII_Dupilumab_D-915.pdf) (abgerufen am: 25.04.2024).

72 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](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4195/2020-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Dapagliflozin_D-613.pdf) (abgerufen am: 25.04.2024).

73 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](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6816/2023-10-05_Addendum-IQWiG_Dupilumab_D-915.pdf) (abgerufen am: 25.04.2024).

74 Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. Ann Med. 2001;33(5):337-43.

75 Springer Gabler Verlag (Herausgeber). Gabler Wirtschaftslexikon, Stichwort: EQ-5D (EuroQol). Verfügbar unter: <http://wirtschaftslexikon.gabler.de/Definition/eq-5d-euroqol.html> (abgerufen am: 25.04.2024).

76 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](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-80/2014-02-10_Wortprotokoll_end_korr_Dabrafenib.pdf) (abgerufen am: 25.04.2024).

77 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](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6641/2023-05-15_Nutzenbewertung-G-BA_Setmelanotid_D-941.pdf) (abgerufen am: 25.04.2024).

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](https://www.iqwig.de/download/A15-01_Nintedanib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf) (abgerufen am: 25.04.2024).

79 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](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2938/2019-02-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab-D-439.pdf) (abgerufen am: 25.04.2024).

80 Brodsky RA, Peffault de Latour R, Rottinghaus ST, Röth 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.

81 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.

82 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](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3085/2015-01-22_AM-RL-XII_Eribulin_2014-08-01-D-125_TrG.pdf) (abgerufen am: 25.04.2024).

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 Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2013;121(25):4985-96; quiz 5105.

85 Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2014;124(18):2804-11.

86 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](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4155/2020-02-06_AM-RL-XII_Ravulizumab_D-463_BAnz.pdf) (abgerufen am: 03.05.2024).

87 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](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5617/2022-09-15_AM-RL-XII_Pegcetacoplan_D-770_BAnz.pdf) (abgerufen am: 25.04.2024).

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](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6234/2023-10-19_AM-RL-XII_Cemiplimab_D-931.pdf) (abgerufen am: 25.04.2024).

89 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](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6615/2023-05-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Cemiplimab_D-931.pdf) (abgerufen am: 25.04.2024).

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- 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](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4986/2018-05-17_AM-RL-XII_Dupilumab_D-328_TrG.pdf) (abgerufen am: 03.05.2024).

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](https://www.iqwig.de/download/a17-63_dupilumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf) (abgerufen am: 25.04.2024).

92 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](https://www.iqwig.de/download/a19-75_dupilumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf) (abgerufen am: 25.04.2024).

93 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 863. Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V. 2020 Mai 13. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/download/a19-43\\_versorgungsnaher-daten-zum-zwecke-der-nutzenbewertung\\_rapid-report\\_v1-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/a19-43_versorgungsnaher-daten-zum-zwecke-der-nutzenbewertung_rapid-report_v1-1.pdf) (abgerufen am: 25.04.2024).

94 Novartis Pharma GmbH. Documentation of Literature Research: Potential Confounder in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). 2023.

95 Austin PC, Stuart EA. Moving towards best practice when using inverse probability of treatment weighting (IPTW) using the propensity score to estimate causal treatment effects in observational studies. *Stat Med.* 2015;34(28):3661-79.

96 ClinicalTrials.gov. NCT05842486. Hematological Response in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Treated With Anti-C5 Antibody: an External Control Arm Study for Iptacopan Use in Anti-C5 naïve Patients (APPEX). 2023. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05842486?term=CLNP023N12002R&rank=1> (abgerufen am: 25.04.2024).

97 Alexion. Fachinformation Soliris (Eculizumab). Stand: 2023 Jul. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/pdf/010559> (abgerufen am: 25.04.2024).

98 Alexion. Fachinformation Ultomiris (Ravulizumab). Stand: 2023 Jul. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/pdf/022477> (abgerufen am: 25.04.2024).

99 Novartis Pharma. Fachinformation Fabhalta® (Iptacopan). Stand: Mai 2024.

100 ClinicalTrials.gov. NCT04820530. 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?term=CLNP023C12301&limit=10&rank=1>  
(abgerufen am: 25.04.2024).

101 EU Clinical Trials Register. EudraCT 2020-003172-41. A multicenter, single-arm, open-label trial to evaluate efficacy and safety of oral, twice daily iptacopan in adult PNH patients who are naive to complement inhibitor therapy. 2023. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-003172-41/results> (abgerufen am: 25.04.2024).

102 ICTRP Search Portal. JPRN-jRCT2051210047. Study of Efficacy and Safety of Twice Daily Oral Iptacopan (LNP023) in Adult PNH Patients Who Are Naive to Complement Inhibitor Therapy (APPOINT-PNH). 2023. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2051210047> (abgerufen am: 15.05.2024).

103 Novartis Pharma GmbH. CLNP023C12301: A multicenter, single-arm, open-label trial to evaluate efficacy and safety of oral, twice daily iptacopan in adult PNH patients who are naive to complement inhibitor therapy. Clinical Study Report (Final 48-week analysis). Version 1.0. 2023 Nov 24.

104 Orphanet. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. 2017. Verfügbar unter: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/447> (abgerufen am: 25.04.2024).

105 Novartis Pharma GmbH. CLNP023C12301: A multicenter, single-arm, open-label trial to evaluate efficacy and safety of oral, twice daily iptacopan in adult PNH patients who are naive to complement inhibitor therapy. 2024. Zusatzanalysen.

106 Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 19. Oktober 2023 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 19.02.2024 B6 in Kraft getreten am 20. Februar 2024. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3375/VerfO\\_2023-10-19\\_iK\\_2024-02-20.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3375/VerfO_2023-10-19_iK_2024-02-20.pdf) (abgerufen am: 25.04.2024).

107 European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man, EMA/CHMP/205/95 Rev.6. 2019. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf) (abgerufen am: 25.04.2024).

108 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.

109 Obara N, Usuki K, Hayashi T, Fujii M, Ikezoe T. Burden of illness in Japanese patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving C5 inhibitors. *International Journal of Hematology.* 2024;119(3):255-64.

110 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. *European Journal of Haematology*. 2022;109(4):351-63.

111 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](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3450/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D167_TrG.pdf) (abgerufen am: 03.05.2024).

112 Klakow-Franck R. The relevance of quality of life for the work of the Federal Joint Committee. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*. 2014;108(2):151-6.

113 Dychter SS, Gold DA, Carson D, Haller M. Intravenous Therapy: A Review of Complications and Economic Considerations of Peripheral Access. *Journal of Infusion Nursing*. 2012;35(2).

114 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 Preference Adherence*. 2020;14:705-15.

115 Risitano AM. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and other complement-mediated hematological disorders. *Immunobiology*. 2012;217(11):1080-7.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

|                        |  |                 |
|------------------------|--|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | EMBASE   |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid   |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 07.11.2016   |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1974 to 2016 November 04   |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>22</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>  | <b>Ergebnis</b> |
| 1                      | Diabetes Mellitus/   | 552986          |
| 2                      | Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/   | 195234          |
| 3                      | (diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.  | 714228          |
| 4                      | or/1-3   | 847068          |
| 5                      | linagliptin*.mp.   | 1562            |
| 6                      | (random* or double-blind*).tw.   | 1193849         |
| 7                      | placebo*.mp.   | 388057          |
| 8                      | or/6-7   | 1382838         |
| 9                      | and/4,5,8  | 633             |

<sup>22</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

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:

|  |   |
|--|---|
| <b>Studienregister/<br/>Studienergebnisdatenbank</b> | International Clinical Trials Registry Platform Search Portal                   |
| <b>Internetadresse</b>                               | <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> |
| <b>Datum der Suche</b>                               | 07.11.2016  |
| <b>Eingabeoberfläche</b>                             | Standard Search   |
| <b>Suchstrategie</b>                                 | linagliptin OR BI 1356  |
| <b>Treffer</b>                                       | 169   |

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

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 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-90 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 4-90 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-90 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie APPEX nach CONSORT 2010

| Item <sup>a</sup>  | Charakteristikum                           | Studieninformation  |
|--------------------|--|---|
| <b>Studienziel</b> |  |   |
| <b>2 b</b>         | Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen | <p><b>Titel</b></p> <p>Hematological response in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with anti-C5 antibody: an external control arm study for iptacopan use in anti-C5 naïve patients</p> <p><b>Ziel</b></p> <p>Die APPEX-Studie basiert auf einer Kooperation zwischen Novartis sowie zwei Krankenhausdatenbanken (Hôpital Saint-Louis, Paris, Frankreich, und St. James's University Hospital, Leeds, Vereinigtes Königreich) und verwendet retrospektive, nicht-interventionelle, sekundäre, de-identifizierte Real-World-Daten auf individueller Patientenebene mit longitudinalen Messungen hämatologischer Parameter.</p> <p>Ziel der APPEX-Studie war es, die Ergebnisse der APPOINT-PNH-Studie (siehe TREND-Statement Tabelle 4-91 (Anhang)) zu kontextualisieren. Dafür wurde das hämatologische Ansprechen nach Therapiebeginn mit einem Anti-C5-Antikörper bei erwachsenen Patienten mit PNH und Anämie, die zuvor noch nicht mit einem Komplementinhibitor behandelt worden waren, retrospektiv bewertet. Die retrospektive Datenerfassung beruhte auf Daten aus den Krankenakten von Patienten mit PNH, die zwischen dem 1. Januar 2007 und 31. Dezember 2022 in einem Referenzkrankenhaus in Frankreich (Hôpital Saint-Louis, Paris) oder Großbritannien (St. James's University Hospital, Leeds) behandelt worden waren (APPEX-Kohorte). Aus den Ergebnissen wurden Schätzungen zum potenziellen Ansprechen auf eine Behandlung mit einem Anti-C5-Antikörper bei therapie-naiven Patienten, die im Rahmen der APPOINT-PNH-Studie behandelt worden wären, abgeleitet und mit der mit Iptacopan behandelten APPOINT-Kohorte verglichen.</p> <p><b>Primärer Endpunkt</b></p> <p>Der primärer Endpunkt war der Anteil an Patienten mit einem Hb-Wert-Anstieg um <math>\geq 2</math> g/dl gegenüber dem Baseline-Wert zwischen Tag 100 und Tag 200, was dem Auswertungszeitraum zwischen Woche 18 und Woche 24 in der Studie APPOINT-PNH entsprach, bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung zwischen Tag 15 und Tag 200, was dem Auswertungszeitraum zwischen Woche 2 und Woche 24 in der Studie APPOINT-PNH-Studie entsprach.</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Anteil der Patienten mit Hb-Wert von <math>\geq 12</math> g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung <ul style="list-style-type: none"> <li>Als Responder in der APPEX-Kohorte wurden Patienten klassifiziert, die die beiden folgenden Kriterien erfüllten:</li> </ul> </li> </ol> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation  |
|-------------------|---|---|
|                   |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Erhöhung des Hb-Werts auf <math>\geq 12</math> g/dl zwischen Tag 100 und Tag 200 (Mittelwert aller verfügbaren Messungen in dem angegebenen Zeitraum);</li> <li>- Transfusionsvermeidung zwischen Tag 15 und Tag 200.</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung zwischen Tag 15 und Tag 200</li> <li>3. Veränderung des LDH-Werts zwischen Baseline und verfügbaren Messungen von Tag 15 bis Tag 200</li> <li>4. Veränderung der Retikulozytenzahl zwischen Baseline und allen verfügbaren Messungen, die nach dem Tag der ersten Dosis des Anti-C5-Antikörpers vorliegen</li> </ol> <p><b>Explorative Endpunkte</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bewertung der Kategorien des hämatologischen Ansprechens nach Risitano et al. [29] einschließlich Veränderungen, die während der ersten 24 Behandlungswochen auftreten</li> <li>2. Hospitalisierungsrate während der ersten 24 Behandlungswochen</li> <li>3. Durchbruchhämolyse-Rate während der ersten 24 Behandlungswochen.</li> <li>4. Vergleichende Wirksamkeitsschätzer zwischen der Behandlung mit Iptacopan vs. Anti-C5-Antikörper-Behandlung in der <i>As-treated</i>-Population für die primären, sekundären und explorativen Endpunkte.</li> </ol> <p><b>Primäre, sekundäre und explorative Endpunkte für die APPOINT-Kohorte</b></p> <p>Die Endpunkte für die APPOINT-Kohorte sind dem TREND-Statement in Tabelle 4-91 (Anhang) zu entnehmen.</p> |
| <b>Methoden</b>   |   |   |
| <b>3</b>          | Studiendesign   |   |
| <b>3a</b>         | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | <p>Bei der APPEX-Studie handelt es sich um eine nicht-interventionelle Beobachtungsstudie mit retrospektiven Daten.</p> <p><b>Kohortenzuteilung</b></p> <p>APPOINT-Kohorte: Bei der APPOINT-Kohorte handelt es sich um erwachsene Patienten mit PNH und Hämolyse (LDH <math>&gt; 1.5 \times</math> ULN) und Anämie (Hb <math>&lt; 10</math> g/dL), die naiv gegenüber einer Therapie mit einem Komplementinhibitor sind, und im Rahmen der Studie APPOINT-PNH mit Iptacopan behandelt wurden (siehe TREND-Statement Tabelle 4-91 (Anhang)). Das Analyseset der APPOINT-Kohorte umfasste 40 Patienten.</p> <p>APPEX-Kohorte: Bei der APPEX-Kohorte handelt es sich um erwachsenen Patienten mit PNH und Anämie (Hb <math>&lt; 10</math> g/dL), die naiv gegenüber einer Therapie mit einem Komplementinhibitor sind, und die in einem Referenzkrankenhaus in Frankreich oder Großbritannien mit einem Anti-C5-Antikörper behandelt wurden.</p>   |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation   |
|-------------------|---|--|
|                   |   | <p>Die Datenerfassung erfolgte zu Routine-Visiten der Patienten zwischen dem 1. Januar 2007 und dem 31. Dezember 2022. Die Datenauswertung erfolgte retrospektiv. Die APPEX-Kohorte wurde mit Kovariaten der APPOINT-Kohorte gewichtet, sodass der geschätzte durchschnittliche Behandlungseffekt die APPOINT-PNH-Studienpopulation widerspiegelt. Das Analyseset der APPEX-Kohorte umfasste 85 Patienten.</p> <p>Der Erhebungszeitraum für die APPEX-Kohorte gliederte sich in eine Baseline-Periode vor der Behandlung mit einem Anti-C5-Antikörper (bis zu 24 Wochen) und dem Behandlungszeitraum (bis zu 52 Wochen bzw. 200 Tage).</p> <p>Folgende Auswertungszeiträume wurden für die APPEX-Kohorte gewählt, um eine bestmögliche Vergleichbarkeit mit der Studie APPOINT-PNH herzustellen und die Messungen möglichst vieler Patienten zu berücksichtigen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hämoglobin-Wert (Hb-Wert): Tag 100 bis Tag 200 nach der ersten Dosis des Anti-C5-Inhibitors</li> <li>- Transfusionsfreiheit: Tag 15 bis Tag 200 nach der ersten Dosis des Anti-C5-Inhibitors</li> <li>- LDH-Wert: Tag 15 bis Tag 200 nach der ersten Dosis des Anti-C5-Inhibitors</li> </ul>   |
| 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><b>Amendment 1 vom 13. September 2022</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ergänzung eines weiteren Studienleiters</li> <li>• Ergänzung von Ausschlusskriterium 4: Schwangerschaft</li> </ul> <p><b>Amendment 2 vom 21. März 2023</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Zusammenarbeit mit einem weiteren geplanten Studienstandort wurde eingestellt</li> </ul> <p>Insgesamt gab es fünf Amendments des Studien-SAPs. Dabei ergaben sich die folgenden wesentlichen Änderungen:</p> <p><b>Amendment 1 vom 16. Februar 2023</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufnahme der Interimsanalyse</li> <li>• Ergänzung der Liste der Confounder für die Propensity Score Berechnung</li> <li>• Ergänzung der Definition des Baseline-Wertes</li> </ul> <p><b>Amendment 2 vom 10. April 2023</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Entfernung der deutschen APPEX-Kohorte</li> </ul> <p><b>Amendment 3 vom 21. April 2023</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klarstellung der Endpunkterfassung für die APPEX-Kohorte, um sie an APPOINT-PNH anzupassen</li> <li>• Aufnahme einer Erläuterung der Methoden zur Bewertung von Verzerrungen</li> </ul> <p><b>Amendment 4 vom 26. Mai 2023</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ergänzung von Methoden für die vergleichende Wirksamkeitsanalyse</li> <li>• Aufnahme einer Erläuterung der Bewertung von Confounding Bias</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                    | Studieninformation   |
|-------------------|---|--|
|                   |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klarstellung von Erhebungszeiträumen in Bezug auf die im Protokoll festgelegten Bewertungszeiträume hinzugefügt</li> <li>• Entfernung von Tipping-Point-Methoden bei der Ergebnisermittlung und Ersetzung durch Sensitivitätsanalyse</li> </ul> <p><b>Amendment 5 vom 15. August 2023</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ergänzung eines Beispielcodes für die primäre Endpunktanalyse und die vergleichende Wirksamkeitsanalyse</li> <li>• Ergänzung grafischer Darstellungen für LDH, Hämoglobin und Retikulozyten</li> <li>• Ergänzung zusätzlicher Tabellen zur Veränderung des Gesundheitszustands</li> </ul>  |
| <b>4</b>          | Probanden / Patienten                               |  |
| <b>4a</b>         | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten  | <p><b><u>APPEX-Kohorte</u></b></p> <p><b>Einschlusskriterien</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vorangegangene Behandlung mit einem Anti-C5-Antikörper (z. B. Erstbehandlung mit Anti-C5-Antikörper ohne Hinweis auf eine vorherige Einnahme desselben)</li> <li>2. Bestätigte PNH-Diagnose (Klonggröße <math>\geq 10</math> % in roten und weißen Blutkörperchen)</li> <li>3. Alter <math>\geq 18</math> Jahre bei Behandlungsbeginn</li> <li>4. Hb <math>&lt; 10</math> g/dl bei Behandlungsbeginn</li> </ol> <p><b>Ausschlusskriterien</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Knochenmarkstransplantation innerhalb eines Jahres vor Beginn der Therapie mit Anti-C5-Antikörpern</li> <li>2. Hereditärer Komplementmangel</li> <li>3. Retikulozytenzahl <math>&lt; 60 \times 10^9/l</math></li> <li>4. Schwangerschaft</li> </ol> <p><b><u>APPOINT-Kohorte:</u></b><br/>Siehe TREND-Statement Tabelle 4-91 (Anhang)</p> |
| <b>4b</b>         | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | <p><b><u>APPEX-Kohorte</u></b></p> <p><b>Studienorganisation</b><br/>Koordinierende Studienleiter am Saint-Louis Hospital, Frankreich und St. James's University Hospital, Großbritannien</p> <p><b>Sponsor:</b> Novartis</p> <p><b>Orte der Studiendurchführung</b><br/>Frankreich, Großbritannien</p> <p><b><u>APPOINT-Kohorte:</u></b></p> <p><b>Studienorganisation</b><br/>Koordinierende Studienleiter am Saint-Louis Hospital, Frankreich und AORN San Giuseppe Moscati-Avellino, Italien</p> <p><b>Sponsor:</b> Novartis</p>   |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum   | Studieninformation   |
|-------------------|--|--|
|                   |  | <b>Orte der Studiendurchführung</b><br>Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Italien, Tschechien, China, Japan, Malaysia, Singapur, Südkorea  |
| 5                 | Interventionen<br>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.   | <u>APPEX-Kohorte:</u><br>Nicht-interventionelle Studie<br><u>APPOINT-Kohorte</u><br>Siehe TREND-Statement Tabelle 4-91 (Anhang)  |
| 6                 | 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 | <b>Primärer Endpunkt für die APPEX-Kohorte</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>Anteil der Patienten mit Hb-Erhöhung um <math>\geq 2</math> g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung           <ul style="list-style-type: none"> <li>Als Responder in der APPEX-Kohorte wurden Patienten klassifiziert, die die beiden folgenden Kriterien erfüllten:               <ul style="list-style-type: none"> <li>Erhöhung des Hb-Werts um <math>\geq 2</math> g/dl zwischen Tag 100 und Tag 200 (Mittelwert aller verfügbaren Messungen in dem angegeben Zeitraum);</li> <li>Transfusionsvermeidung zwischen Tag 15 und Tag 200.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ol> <b>Sekundäre Endpunkte für die APPEX-Kohorte</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>Anteil der Patienten mit Hb-Wert von <math>\geq 12</math> g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung           <ul style="list-style-type: none"> <li>Als Responder in der APPEX-Kohorte wurden Patienten klassifiziert, die die beiden folgenden Kriterien erfüllten:               <ul style="list-style-type: none"> <li>Erhöhung des Hb-Werts auf <math>\geq 12</math> g/dl zwischen Tag 100 und Tag 200 (Mittelwert aller verfügbaren Messungen in dem angegeben Zeitraum);</li> <li>Transfusionsvermeidung zwischen Tag 15 und Tag 200.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung zwischen Tag 15 und Tag 200</li> <li>Veränderung des LDH-Werts zwischen Baseline und verfügbaren Messungen von Tag 15 bis Tag 200</li> <li>Veränderung der Retikulozytenzahl zwischen Baseline und alle verfügbaren Messungen, die nach dem Tag der ersten Dosis des Anti-C5-Antikörper vorliegen</li> </ol> <b>Explorative Endpunkte für die APPEX-Kohorte</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>Bewertung der Kategorien des hämatologischen Ansprechens nach Risitano et al. [29] einschließlich Veränderungen, die während der ersten 24 Behandlungswochen auftreten</li> <li>Hospitalisierungsrate während der ersten 24 Behandlungswochen</li> <li>Durchbruchhämolyse-Rate während der ersten 24 Behandlungswochen</li> </ol> |



| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation  |
|-------------------|---|---|
|                   |   | <p>4. Vergleichende Wirksamkeitsschätzer zwischen der Behandlung mit Iptacopan vs. Anti-C5-Antikörper-Behandlung in der <i>As-treated</i>-Population für die primären, sekundären und explorativen Endpunkte.</p> <p><b>Primäre, sekundäre und explorative Endpunkte für die APPOINT-Kohorte</b></p> <p>Die Endpunkte für die APPOINT-Kohorte sind dem TREND-Statement in Tabelle 4-91 (Anhang) zu entnehmen.</p>   |
| <b>6b</b>         | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung                                       | Nicht zutreffend.   |
| <b>7</b>          | Fallzahl  |   |
| <b>7a</b>         | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?   | <p>Die Schätzung der Fallzahl beruht auf der „inverse probability of treatment weighting“(IPTW)-Schätzung. Dabei wird jedem Patienten mit einer Anti-C5-Antikörperbehandlung, basierend auf seinen Charakteristika, der Kehrwert der Behandlungswahrscheinlichkeit, normiert auf Patienten der APPOINT-Kohorte, zugeteilt. Die Gewichte werden in ein Maß einer effektiven Stichprobengröße transformiert. Dieses Maß gibt an, wie die Gewichte die Varianz der Effektschätzer vergrößern.</p> <p>Eine vorläufige Bewertung, die auf Informationen über den voraussichtlichen Überlappungsgrad der Patientencharakteristika zwischen der APPEX-Kohorte und APPOINT-Kohorte beruht, deutet auf eine Reduktion der effektiven Stichprobengröße um bis zu 52% hin.</p> <p>Folglich war eine Stichprobengröße von 75-90 Patienten mit auswertbaren Daten für den primären Endpunkt erforderlich, um eine Präzision zu erreichen, die einer Stichprobengröße von 35-40 Patienten und somit der Stichprobengröße der APPOINT-PNH-Studie entspricht.</p> |
| <b>7b</b>         | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | Nicht zutreffend, da retrospektiver Chart Review.   |
| <b>8</b>          | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge  | Nicht zutreffend, da keine Randomisierung.  |
| <b>8a</b>         | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung  | Nicht zutreffend, da keine Randomisierung.  |
| <b>8b</b>         | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)   | Nicht zutreffend, da keine Randomisierung.  |
| <b>9</b>          | Randomisierung, Geheimhaltung der   | Nicht zutreffend, da keine Randomisierung.  |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation   |
|-------------------|---|--|
|                   | Behandlungsfolge (allocation concealment)<br>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war                                   |  |
| <b>10</b>         | Randomisierung, Durchführung<br>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?  | Nicht zutreffend, da keine Randomisierung.   |
| <b>11</b>         | Verblindung   | Nicht zutreffend, da keine Verblindung.  |
| <b>11a</b>        | 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? | Nicht zutreffend, da keine Verblindung.  |
| <b>11b</b>        | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen   | Nicht zutreffend, da keine Verblindung.  |
| <b>12</b>         | Statistische Methoden   |  |
| <b>12a</b>        | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien   | <b>Confounder Adjustierung</b><br>Potenzielle Confounder und prognostische Faktoren wurden durch eine systematische Literaturrecherche und durch Befragung klinischer Experten identifiziert. Die Methodik für die Auswahl der relevanten Confounder ist in Abschnitt 4.2.5.6 beschrieben. Um die Ähnlichkeit der wichtigsten Patientencharakteristika zwischen der APPEX-Kohorte und der APPOINT-Kohorte zu überprüfen, wurden für den Vergleich einer Variablen nach der anderen univariate Methoden verwendet, in die die Propensity-Score Gewichte für den Vergleich multipler Variablen einfließen. Anhand den Propensity-Score Gewichtungen wurden standardisierte Mittelwertdifferenzen (SMD) als Differenz der Mittelwerte für kontinuierliche Baseline-Variablen und als Proportionen für binäre Baseline-Variablen zwischen der APPEX- und der APPOINT-Kohorte, jeweils dividiert durch die Stichprobenvarianz, verwendet. |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation  |
|-------------------|------------------|---|
|                   |                  | <p><i>Propensity-Score-Modellwahl</i></p> <p>Die Entwicklung und finale Auswahl des Propensity-Score-Modells erfolgte verblindet bzgl. der Ergebnisse und wurde dokumentiert. Aus den 4 Modelltypen (logistische Regressions-Modelle mittels Maximum-Likelihood-Schätzer mit oder ohne Interaktion, generalisierte additive Modelle, generalisierte additive logistische Regressions-Modelle mittels Steepest-Descent-Algorithmus) wurde das Modell mit der höchsten effektiven Stichprobengröße (effective sample size, ESS) gewählt. Die ESS wurde folgendermaßen berechnet: <math>ESS = (\sum Gewicht_i)^2 / \sum Gewicht_i^2</math>, mit <math>Gewicht_i = 1</math> für die APPOINT-Kohorte und <math>Gewicht_i = P(Iptacopan) / (1 - P(Iptacopan))</math> für die APPEX-Kohorte.</p> <p>Die Evaluierung umfasste eine 5-fach Kreuzvalidierung, um die Balance der Baseline Confounder und Propensity-Scores zwischen der APPEX-Kohorte und der APPOINT-Kohorte sowie der ESS zu bewerten. Die Balance der Baseline-Kovariaten zwischen der APPOINT- und der APPEX-Kohorte vor und nach der Gewichtung wurde mittels Love-Plot dargestellt, wobei eine SMD &gt;0,1 ein hohes Ungleichgewicht anzeigt.</p> <p>Das finale Modell sollte weniger als 5 % Beobachtungen mit extremen Gewichten (von <math>\geq 10</math>) und eine Summe der absoluten SMD &lt; 120%*(Summe der absoluten SMD aus generalisierten logistischen Regressionsmodellen mit linearen Haupteffekten und ohne Interaktion) aufweisen.</p> <p>Das finale Modell für die Schätzung des Propensity-Scores war das generalisierte additive logistische Regressions-Modell mittels Steepest-Descent-Algorithmus und umfasste den gesamten Kovariatensatz der Confounder: Gesamtzahl der in den sechs Monaten vor dem Indexdatum verabreichten EK-Transfusionen, HB zu Baseline, Retikulozyten zu Baseline, anhaltende aplastische Anämie/Knochenmarkserkrankung und MAVE-Vorgeschichte sowie Alter und Geschlecht als lineare Variablen. Durch die Ergänzung von Alter und Geschlecht als Perturbation-Variablen war die Verteilung der Confounder gut ausbalanciert, wobei die SMDs alle &lt; <math>\pm 0,10</math> lagen.</p> <p><b>Analyse der Wirksamkeitsendpunkte</b></p> <p>Für die primären, sekundären und explorativen Endpunkte wurden kontrafaktische Ergebnisse einer Anti-C5 Behandlung für die Iptacopan-Behandlungsgruppe geschätzt. Hierfür wurden Gewichte aus der erweiterten Inverse-Probability-Weighting (AIPW)-Schätzung abgeleitet. Die AIPW-Schätzung ist der erwartete Wert des Ansprechens, wenn die Patienten der APPOINT-PNH-Studie mit Anti-C5 behandelt worden wären.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Anteil der Patienten mit Hb-Erhöhung um <math>\geq 2</math> g/dl zwischen Tag 100 und Tag 200 bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung <ul style="list-style-type: none"> <li>Ein Prädiktionsmodell wird zur Ableitung von Prädiktionen der kontrafaktischen Response unter</li> </ul> </li> </ol> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation   |
|-------------------|------------------|--|
|                   |                  | <p>Verwendung der Kovariaten aus der APPOINT-Kohorte eingesetzt. Sofern die Anzahl von Respondern, um dieses Prädiktionsmodell zuverlässig abzuschätzen, ausreichend ist, wird die Wahrscheinlichkeit eines Ansprechens mittels logistischer Regression geschätzt. Die Anzahl der berücksichtigten Kovariaten wurden abhängig von der Anzahl der Responder priorisiert: Hb-Wert zu Baseline, Transfusionsbedarf, Retikulozytenzahl zu Baseline, Knochenmarkserkrankung, Alter, Geschlecht.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zugehörige 95%-Konfidenzintervalle für die AIPW Schätzer wurden als 2,5 und 97,5 Quantile der empirischen Verteilung der Bootstrap-Schätzer ermittelt. Bootstrap-Stichproben, die für den Fit des Response-Modells keine Responder einschließen konnten, wurden durch neue Stichproben ersetzt.</li> <li>• Der Vergleich beider Kohorten basierte auf dem Vergleich der Konfidenzintervallgrenzen des Schätzers der APPOINT-Kohorte und des AIPW-Schätzers der APPEX-Kohorte. Außerdem wurden die Gruppen mittels Average Treatment Effect (ATT) verglichen. Für die APPOINT-Kohorte wurde der imputierte Datensatz verwendet und mittels Rubin's Regel kombiniert.</li> </ul> <p>2. Anteil der Patienten mit Hb-Stabilisierung auf <math>\geq 12</math> g/dl zwischen Tag 100 und Tag 200 bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auswertung analog zum primären Endpunkt.</li> </ul> <p>3. Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung zwischen Tag 15 und Tag 200</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auswertung analog zum primären Endpunkt.</li> </ul> <p>4. Veränderung der Retikulozytenzahl zwischen Baseline und Tag 1 bis Tag 200</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schätzer über den Mittelwert der verfügbaren post-Baseline Visiten.</li> <li>• Die Variablen für die Veränderung gegenüber Baseline sind Retikulozytenzahl, Hinweis auf aplastische Anämie, Alter und Geschlecht zu Baseline.</li> <li>• Vergleich zwischen beiden Kohorten analog zur Auswertung zum primären Endpunkt.</li> </ul> <p>5. Prozentuale Veränderung des LDH-Werts zwischen Baseline und Tag 1 bis Tag 200</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schätzer über den Mittelwert der log-transformierten Ratio der verfügbaren post-Baseline Visiten mittels eines Kovarianz-Modells mit log-Baseline als Kovariate.</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum  | Studieninformation  |
|-------------------|---|---|
|                   |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Vergleich zwischen der APPEX- und der APPOINT-Kohorte basierte auf dem Vergleich der Konfidenzintervallgrenzen mittels Average Treatment Effect (ATT) unter AIPW. Für die APPOINT-Kohorte wurde der imputierte Datensatz verwendet und Schätzer sowie Konfidenzgrenzen mittels Robin's Regel kombiniert. Dargestellt wurde die Ratio der prozentualen Werte gegenüber Baseline.</li> </ul> <p>6. Kategorien des hämatologischen Ansprechens</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proportionen mittels deskriptiver Statistik in den Responsekategorien vollständig, gut, partiell, gering oder keine Response anhand der Anzahl an EK-Transfusionen und Hb-Werten.</li> </ul> <p>7. Veränderung des Gesundheitszustands bis Tag 200</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beschreibung der Proportionen mit Anämie (Hb-Wert &lt; 10 g/dl), ohne Anämie (Hb-Wert ≥ 10 g/dl) ohne erhaltene EK-Transfusionen sowie Proportionen mit EK-Transfusionen innerhalb der vorausgehenden 4 Wochen mittels deskriptiver Statistik.</li> </ul> <p>8. Rate der mit PNH zusammenhängenden Hospitalisierungen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Da keine ausreichenden Daten vorlagen, wurde der Endpunkt nicht analysiert.</li> </ul> <p>9. Veränderung des Hb-Werts zwischen Tag 1 und Tag 168</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Vergleich zwischen der APPEX- und der APPOINT-Kohorte basierte auf dem Vergleich der Konfidenzintervallgrenzen mittels Average Treatment Effect (ATT) unter AIPW. Für die APPOINT-Kohorte wurde der imputierte Datensatz verwendet und Schätzer sowie Konfidenzgrenzen mittels Robin's Regel kombiniert.</li> <li>• Vergleichende Effektivität zu Tag 126, Tag 140, Tag 154, Tag 168 sowie als Durchschnitt der vier Visiten unter Ausschluss von Hb-Werten nach EK-Transfusion sowie mit Einschluss von Hb-Werten nach EK-Transfusion.</li> </ul> <p>10. Durchbruchhämolyse-Rate im Zeitraum von Tag 1 bis Tag 200</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auswertung der geschätzten jährlichen Durchbruchhämolyse-Rate mit Hilfe eines Negativ-Binomial-Regressionsmodells.</li> </ul> |
| <b>12b</b>        | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | <p>Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse wurden die folgenden a priori geplanten Sensitivitätsanalysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auswertung des primären Endpunkts unter Berücksichtigung der Zeitfenster zwischen Tag 40 und Tag 200 sowie zwischen Tag 100 und Tag 230.</li> <li>• Auswertung des Endpunkts „Anteil der Patienten mit Hb-Stabilisierung auf ≥ 12 g/dl“ unter Berücksichtigung der</li> </ul>  |

| Item <sup>a</sup>     | Charakteristikum   | Studieninformation   |
|-----------------------|--|--|
|                       |  | Zeitfenster zwischen Tag 40 und Tag 200 sowie zwischen Tag 100 und Tag 230   |
| <b>Resultate</b>      |  |  |
| <b>13</b>             | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)  | Siehe Flussdiagramm in Abbildung 4-8.  |
| <b>13a</b>            | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die<br>a) randomisiert wurden,<br>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,<br>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | <u>APPEX-Kohorte</u><br>Für Studieneinschluss evaluiert: n = 92<br>In die Analyse eingeschlossen: n = 85<br>Siehe auch CONSORT-Flussdiagramm in Abbildung 4-8 (Anhang).<br><br><u>APPOINT-Kohorte</u><br>Die Angaben zum Patientenfluss für die APPOINT-Kohorte sind dem TREND-Statement in Tabelle 4-91 und dem TREND-Flussdiagramm in Abbildung 4-9 (Anhang) zu entnehmen. |
| <b>13b</b>            | Für jede Gruppe:<br>Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen  | Nicht zutreffend, da keine Randomisierung.   |
| <b>14</b>             | Aufnahme / Rekrutierung  |  |
| <b>14a</b>            | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung   | <u>APPEX-Kohorte</u><br>Beginn der Datensammlung: 1. Januar 2007<br>Ende der Datensammlung: 31. Dezember 2022<br><br><u>APPOINT-Kohorte</u><br>Siehe TREND-Statement Tabelle 4-91 (Anhang)   |
| <b>14b</b>            | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde  | Es handelt sich um einen retrospektiven Chart Review, daher endete die Studie mit dem Ende der Datenerhebung am 31. Dezember 2022.   |
| a: nach CONSORT 2010. |  |  |

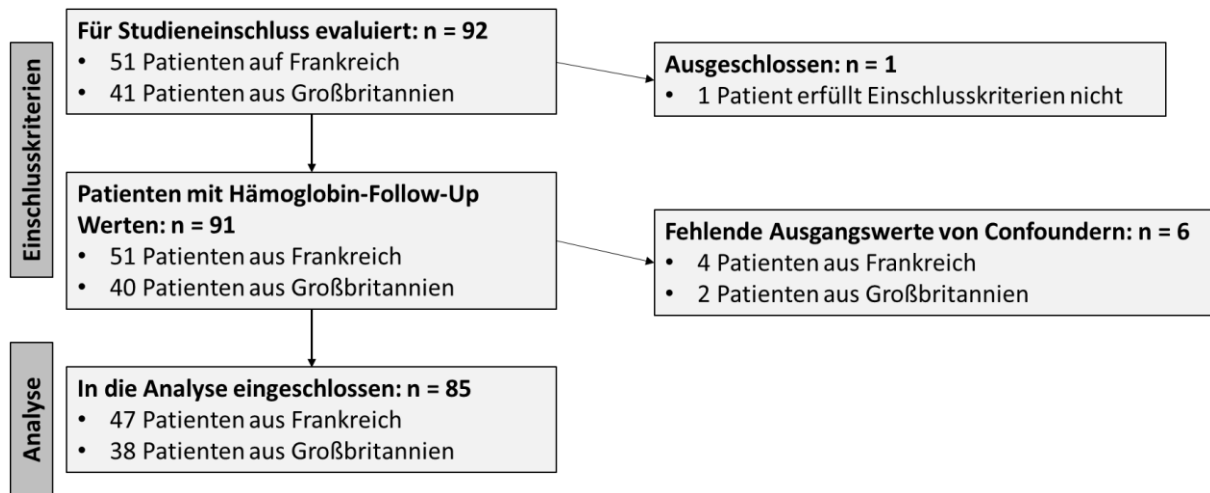


Abbildung 4-8 (Anhang): Patientenfluss der APPEX-Kohorte. Der Patientenfluss der APPOINT-Kohorte ist in Abbildung 4-9 dargestellt.

Tabelle 4-91 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie APPOINT-PNH nach TREND

| Item <sup>a</sup>                | Charakteristikum                    | Studieninformation  |
|----------------------------------|-------------------------------------|---|
| <b>Titel und Zusammenfassung</b> |                                     |   |
| 1                                | <p>Titel</p> <p>Zusammenfassung</p> | <p><b>Titel</b></p> <p>A multicenter, single-arm, open-label trial to evaluate efficacy and safety of oral, twice daily iptacopan in adult PNH patients who are naive to complement inhibitor therapy.</p> <p><b>Zusammenfassung</b></p> <p>Die Studie APPOINT-PNH ist eine multizentrische, einarmige, offene Phase-III Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Iptacopan (200 mg b.i.d; oral) in erwachsenen Patienten mit PNH, die naive gegenüber einer Therapie mit einem Komplementinhibitor sind, untersucht.</p> <p><b>Studiendesign</b></p> <p>Die Studie bestand aus 3 Phasen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Screening-Phase</i>: Dauer bis zu 8 Wochen, bei Erfüllen der „Zulassungskriterien“ Übergang in die Behandlungsphase</li> <li>- <i>Hauptbehandlungsphase</i>: Ein 24-wöchiger einarmiger, offener Behandlungszeitraum zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Iptacopan ab Tag 1</li> <li>- <i>Extensionsphase</i>: Ein 24-wöchiger, offener Behandlungszeitraum mit Iptacopan ab Tag 168</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum      | Studieninformation   |
|-------------------|-----------------------|--|
|                   |                       | <p><b>Datenschnitte</b></p> <p>Der 1. Datenschnitt erfolgte, nachdem alle Patienten die Tag 168-Visite am Ende der Hauptbehandlungsphase nach 24 Wochen absolviert bzw. die Teilnahme an der Studie vorzeitig beendet hatten.</p> <p>Der finale 2. Datenschnitt war geplant, wenn alle Patienten die Tag 336-Visite am Ende der Extensionsphase nach 48 Wochen absolviert bzw. die Teilnahme an der Studie vorzeitig beendet hatten.</p>   |
| <b>Einleitung</b> |                       |  |
| 2                 | Hintergrund           | <p>Die PNH ist eine seltene, erworbene und potenziell lebensbedrohliche hämatologische Erkrankung, gekennzeichnet durch komplementvermittelte intravasale Hämolyse, Knochenmarkversagen und schwere Thrombophilie [115]. Eine zielgerichtete und zugelassene Therapiestrategie bei der PNH ist die Hemmung des terminalen Komplementsystems mit Anti-C5-Antikörper. Allerdings bleiben bis zu ein Drittel der PNH-Patienten, die mit einem Anti-C5-Antikörper behandelt werden, transfusionsabhängig. Über 60 % der Patienten weisen eine fortbestehende Anämie und anhaltende Fatigue auf [17]. Iptacopan ermöglicht eine spezifische Inhibierung von Faktor B und damit eine zielgerichtete Hemmung des proximalen und terminalen Abschnitts des alternativen Komplementsystems. Dadurch besitzt Iptacopan das Potenzial die intravaskuläre Hämolyse zu inhibieren und die extravaskuläre Hämolyse bei PNH-Patienten zu vermeiden.</p> <p>Ziel der multizentrischen, einarmigen, offenen Phase III-Studie APPOINT war die Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Iptacopan bei Patienten mit PNH, die naiv gegenüber Komplementinhibitoren, einschließlich Anti-C5-Antikörpern, sind.</p>   |
| <b>Methoden</b>   |                       |  |
| 3                 | Probanden / Patienten | <p>Diese Studie wurde bei Komplementinhibitor-naiven PNH-Patienten mit Hämolyse (LDH &gt; 1.5 ULN) und Anämie (Hb &lt; 10 g/dl) durchgeführt.</p> <p><b>Einschlusskriterien</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Schriftliche Einwilligungserklärung.</li> <li>Patienten in einem Alter von <math>\geq 18</math> Jahren mit Diagnose einer PNH, bestätigt durch den Nachweis einer PNH-Klonggröße von <math>\geq 10</math> % bezogen auf Erythrozyten und Granulozyten/Monozyten mittels hochsensibler Durchflusszytometrie [7].</li> <li>Mittlerer Hb-Wert &lt; 10 g/dl zur Screening-Visite und vor Beginn der Studienbehandlung, bestätigt durch das Zentrallabor: <ul style="list-style-type: none"> <li>durch mindestens 2 Messungen (mittlerer Hb-Wert &lt; 10 g/dl) im Abstand von 2 bis 8 Wochen bei Patienten ohne Transfusion von Erythrozytkonzentraten (EK) während des Screenings;</li> <li>durch eine Messung (Hb-Wert &lt; 10 g/dl) bei einer Screening-Visite für Patienten mit Transfusion von Erythrozytenkonzentraten während des Screenings.</li> </ul> </li> <li>LDH &gt; 1,5 x ULN bei mindestens zwei Messungen des Zentrallabors im Abstand von 2 bis 8 Wochen während des Screenings.</li> <li>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</li> </ol> |



| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation  |
|-------------------|------------------|---|
|                   |                  | <p>Wochen vor der ersten Behandlung geimpft werden. Wenn die Behandlung mit der Studienmedikation innerhalb von weniger als 2 Wochen nach der Impfung begonnen wurde oder bevor eine Impfung erfolgte, musste eine antibiotische Prophylaxe mit der ersten Iptacopan Behandlung und für mindestens 2 Wochen nach der Impfung erfolgen.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>6. Schutzimpfungen gegen <i>Streptococcus-pneumoniae</i> und <i>Haemophilus-influenzae</i>. Die Impfungen sollten mindestens 2 Wochen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation erfolgen. Wenn die Behandlung mit der Studienmedikation innerhalb von weniger als 2 Wochen nach der Impfung begonnen wurde oder bevor eine Impfung erfolgte, musste eine antibiotische Prophylaxe mit der ersten Iptacopan Behandlung und für mindestens 2 Wochen nach der Impfung erfolgen.</li> <li>7. Fähigkeit, gut mit dem Prüfarzt zu kommunizieren und die Anforderungen der Studie zu verstehen und zu befolgen.</li> </ol> <p><b>Ausschlusskriterien</b></p> <p>Für einen Studieneinschluss durfte keines der folgenden Kriterien zutreffen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit einer experimentellen Therapie bzw. Behandlung mit einer anderen experimentellen Therapie zum Zeitpunkt des Einschlusses oder innerhalb von 5 Halbwertszeiten oder 30 Tagen vor der Einschreibung (je nachdem, was länger war); oder länger, wenn durch lokale Vorgaben gefordert.</li> <li>2. Vorherige Behandlung mit einem Komplementinhibitor, einschließlich Anti-C5-Antikörper.</li> <li>3. Überempfindlichkeit gegenüber Iptacopan, einem der Trägerstoffe oder anderen Medikamenten einer ähnlichen chemischen Klasse in der Anamnese.</li> <li>4. Bekannter oder vermuteter hereditärer Komplementdefekt.</li> <li>5. Hämatopoetische Stammzelltransplantation in der Anamnese.</li> <li>6. Nachgewiesene Knochenmarkinsuffizienz (Retikulozyten <math>&lt;100 \times 10^9/l</math>, Thrombozyten <math>&lt;30 \times 10^9/l</math>, Neutrophile <math>&lt;0,5 \times 10^9/l</math>).</li> <li>7. Aktive systemische bakterielle Infektion, virale (einschließlich COVID-19) oder Pilzinfektion innerhalb von 14 Tagen vor der Verabreichung der Studienmedikation.</li> <li>8. Vorliegen von Fieber (<math>\geq 38 \text{ °C}</math>) innerhalb von 7 Tagen vor der Verabreichung der Studienmedikation.</li> <li>9. Bekannte HIV-Infektion in der Anamnese oder positiver HIV-Test zum Zeitpunkt des Screenings.</li> <li>10. Wiederkehrende invasive Infektion mit bekapselten Erregern, z.B. Meningokokken oder Pneumokokken.</li> <li>11. Schwere Komorbidität einschließlich, aber nicht beschränkt auf schwere Nierenerkrankung (z. B. eGFR <math>&lt; 30 \text{ ml/min/1,73m}^2</math>, Dialyse), fortgeschrittene Herzerkrankung (z. B. NYHA-Klasse IV), schwere Lungenerkrankung (z. B. schwere pulmonale Hypertonie [WHO-Klasse IV], oder Lebererkrankung (z. B. aktive Hepatitis), die nach Ermessen des Prüfarztes die Teilnahme des Patienten an der Studie ausschließt.</li> <li>12. Lebererkrankung wie eine aktive HBV- oder HCV-Infektion (d.h. Nachweis von HBsAg oder HCV-RNA) oder Hinweis auf</li> </ol> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum   | Studieninformation  |
|-------------------|--|---|
|                   |  | <p>Leberschädigung durch abnormalen Leberfunktionstest zu Screening (d.h. Alanin-Aminotransferase, Gamma-Glutamyltransferase oder Alkalische Phosphatase &gt; 3 x ULN [upper limit of normal]).</p> <p>13. Instabile Erkrankung zum Zeitpunkt des Screenings einschließlich, aber nicht beschränkt auf myokardiale Ischämie, aktive gastrointestinale Blutung, koexistente chronische Anämie ohne Verbindung zur PNH oder Thrombose, die nach Einschätzung des Prüfarztes nicht zugänglich für eine aktive Therapie ist.</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. Eine Erkrankung, die voraussichtlich die Teilnahme des Patienten an der Studie beeinträchtigt.</p> <p>16. Begleitende Behandlung mit einem 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"> <li>- Erythropoese-stimulierende Mittel (ESAs) (mind. 8 Wochen);</li> <li>- Jegliche Immunsuppressiva (mind. 8 Wochen)</li> <li>- Systemische Kortikosteroide, die wegen hämatologischer Erkrankungen verabreicht werden (weniger als 0,25 mg/kg) (mind. 4 Wochen);</li> <li>- Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Warfarin) mit einem stabilen INR (mind. 4 Wochen);</li> <li>- Niedermolekulares Heparin sowie die direkten oralen Antikoagulanzen (DOAKs) Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban (mind. 4 Wochen);</li> <li>- Eisenpräparate, Vitamin B12 oder Folsäure (mind. 4 Wochen);</li> <li>- HIF-Prolylhydroxylase-Inhibitoren (HIF-PHIs) wie Roxadustat (mind. 8 Wochen);</li> <li>- Androgene (mind. 4 Wochen)</li> </ul> <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 Iptacopan sowie bis mindestens 1 Woche nach Ende der Behandlung mit Iptacopan eine zuverlässige Verhütungsmethode</p> <p>19. Drogen- oder Alkoholmissbrauch, der die Teilnahme des Patienten an der Studie beeinträchtigen könnte.</p> |
| 4                 | Interventionen<br>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | <p><b>Hauptbehandlungsphase</b></p> <p>Iptacopan (200 mg oral 2x täglich)</p> <p>Die Hauptbehandlungsphase endete mit dem Abschluss der Visite zu Woche 24. Dosisanpassungen bzw. Behandlungsunterbrechungen waren gemäß den Vorgaben des Studienprotokolls nicht vorgesehen. Nach der Abschluss Visite zu Woche 24 konnten die Patienten in die Extensionsphase übergehen.</p> <p><b>Extensionsphase</b></p>   |

|  |  |   |
|--|--|---|
|  |  | <p>Iptacopan (200 mg oral 2x täglich)</p> <p>Patienten, die im Rahmen der Hauptbehandlungsphase Iptacopan erhalten hatten und von der Behandlung profitierten, setzten die Therapie in der Extensionsphase unverändert fort.</p> <p><b>Notfallmedikation</b></p> <p>Eine Notfallmedikation war zur Behandlung schwerwiegender Komplikationen wie einer Thrombose gemäß den lokalen Leitlinien und Praktiken zulässig. Bei signifikanter Durchbruchshämolyse war nach Ermessen des Prüfarztes ebenfalls eine Notfallmedikation gemäß den lokalen Leitlinien und Praktiken erlaubt.</p> <p><b>Behandlung von Infektionen</b></p> <p>Bei Verdacht auf eine bakterielle Infektion wurden die Patienten sofort einer Notfalluntersuchung unterzogen und mit einem geeigneten Antibiotikum behandelt.</p> <p>Im Falle einer schweren Infektion konnte eine Unterbrechung der Behandlung mit Iptacopan erwogen werden.</p> <p><b>Begleittherapie mit Einschränkungen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Erythropoese-stimulierende Mittel (ESAs) und Hypoxie-induzierbare-Faktoren-Prolylhydroxylase-Inhibitoren (HIF-PHIs)</i> waren erlaubt, sofern mindestens 8 Wochen vor dem Screening eine stabile Dosis erreicht wurde. Während des Studienverlaufs sollte die Dosis von ESAs und/oder HIF-PHIs auf der Grundlage des Hb-Werts gemäß den lokalen Leitlinien und Praktiken angepasst oder abgesetzt werden</li> <li>- <i>Sensitive OATP1B1-Substrate oder solche mit einem engen therapeutischen Index</i> bedürfen in Kombination mit Iptacopan einer vorsichtigen Verwendung oder einer gestaffelten Dosierung.</li> <li>- <i>Direkte orale Antikoagulanzen, die gleichzeitig P-gp-Substrate sind</i> (z. B. Apixaban, Rivaroxaban und Edoxaban) sollten mit Vorsicht angewendet werden. Für Edoxaban war eine gestaffelte Dosierung für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion empfohlen.</li> <li>- Für <i>Immunsuppressiva mit einem engen therapeutischen Index, die gleichzeitig P-gp-Substrate sind und für die keine alternative Behandlung zur Verfügung steht</i>, war eine gestaffelte Dosierung empfohlen (z.B. Cyclosporin, Sirolimus oder Tacrolimus (stabile Dosis)). Bei Patienten, die Immunsuppressiva erhielten (stabile Dosis) und deren Exposition nicht mehr überwacht wurde, war es ratsam, die therapeutische Arzneimittelüberwachung nach Beginn der Behandlung mit Iptacopan wieder aufzunehmen (einmalige Evaluation).</li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte Begleitmedikation</b></p> <p>Nicht erlaubt war eine Behandlung mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Komplementinhibitoren</i>, einschließlich Anti-C5-Antikörpern</li> <li>• <i>Lebendimpfstoffen</i></li> <li>• <i>Starken CYP2C8-Inhibitoren</i> (z. B. Clopidogrel); die Therapie mit starken CYP2C8-Inhibitoren sollte mindestens 7 Tage vor der ersten Dosis Iptacopan bis zum Ende der Studienbehandlung unterbrochen und durch ein anderes geeignetes Medikament für diese Indikation ersetzt werden</li> <li>• <i>Begleitmedikamente, die mehrere Dispositionsmechanismen von Iptacopan hemmen</i> (z. B. Gemfibrozil); eine Therapie mit Gemfibrozil sollte mindestens 48 Stunden vor der ersten Dosis Iptacopan bis zum</li> </ul> |
|--|--|---|

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation   |
|-------------------|------------------|--|
|                   |                  | <p>Ende der Studienbehandlung unterbrochen und ggf. durch ein anderes geeignetes Medikament für diese Indikation ersetzt werden</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Arzneimitteln, die entweder "sensitive Substrate" für den P-gp-Transporter sind, oder einen engen therapeutischen Index haben und gleichzeitig Substrate für P-gp sind</i> (z. B. Digoxin, Chinidin, Paclitaxel, Fentanyl und Phenytoin); die Behandlung musste mindestens 48 Stunden vor der ersten Dosis Iptacopan unterbrochen werden. Bei fehlender Behandlungsalternative wurde ein gestaffeltes Dosierungskonzept empfohlen. Der Gerinnungshemmer Dabigatran, ebenfalls ein P-gp-Substrat, sollte nicht in Kombination mit Iptacopan verwendet werden, eine gestaffelte Dosierung wurde ebenfalls nicht empfohlen.</li> </ul> <p>Die unter den Ausschlusskriterien (Item 3) aufgeführten Begleitmedikamente waren verboten</p>   |
| 5                 | Ziele            | Ziel der multizentrischen, einarmigen, offenen Phase III-Studie APPOINT war die Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Iptacopan bei Patienten mit PNH, die naïv gegenüber Komplementinhibitoren, einschließlich Anti-C5-Antikörper, sind.  |
| 6                 | Zielkriterien    | <p><b>Primärer Endpunkt</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Anteil der Patienten mit Hb-Erhöhung um <math>\geq 2</math> g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung <ul style="list-style-type: none"> <li>• Als Responder wurden Patienten klassifiziert, die die beiden folgenden Kriterien erfüllten: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Erhöhung des Hb-Werts um <math>\geq 2</math> g/dl bei 3 von 4 Erhebungen zwischen Tag 126 und Tag 168;</li> <li>- Transfusionsvermeidung zwischen Tag 14 und Tag 168.</li> </ul> </li> <li>• Eine EK-Transfusion wurde verabreicht, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt war: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hb-Wert <math>&gt;7</math> und <math>\leq 9</math> g/dl (<math>&gt;6</math> und <math>\leq 8</math> g/dl für die chinesische Population) sowie Vorliegen klinischer Anzeichen oder Symptome eines Schweregrades, der eine Transfusion rechtfertigt (z.B. schwere oder sich verschlechternde Fatigue, schwere oder sich verschlechternde Dyspnoe, Palpitationen oder Angina oder eine Veränderung des mentalen Zustandes (z. B. Ohnmacht, Benommenheit, Verwirrtheit, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke).</li> <li>- Hb-Wert <math>\leq 7</math> g/dl (<math>\leq 6</math> g/dl für die chinesische Population), unabhängig vom Vorliegen klinischer Anzeichen oder Symptome.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ol> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Anteil der Patienten mit Hb-Wert von <math>\geq 12</math> g/dl zwischen Tag 126 und Tag 168 bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung zwischen Tag 14 und Tag 168.</li> <li>2. Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung zwischen Tag 14 und Tag 168 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil der Patienten, die zwischen Tag 14 und Tag 168 keine EK-Transfusionen erhielten bzw. keines der oben genannten Transfusionskriterien erfüllten.</li> </ul> </li> </ol> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation  |
|-------------------|------------------|---|
|                   |                  | <p>3. Veränderung des Hb-Werts zwischen Baseline und Ende der Hauptbehandlungsphase (Mittelwert der Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168)</p> <p>4. Veränderung des LDH (Laktatdehydrogenase)-Werts zwischen Baseline und Ende der Hauptbehandlungsphase (Mittelwert der Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168)</p> <p>5. Durchbruchhämolyse-Rate im Zeitraum von Tag 1 bis Tag 168</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Vorliegen einer klinisch relevanten Durchbruchhämolyse war definiert als <ul style="list-style-type: none"> <li>- LDH-Wert &gt; 1,5 x ULN sowie Erhöhung des LDH-Werts im Vergleich zu den letzten beiden Messungen UND</li> <li>- Vorliegen eines klinischen Kriteriums, d.h. massive Hämoglobinurie, Schmerzkrise, Dysphagie oder andere klinische Anzeichen oder Symptome in Verbindung mit der PNH ODER</li> <li>- Absinken des Hb-Werts um mindestens 2 g/dl im Vergleich zur vorherigen Messung oder einer Messung innerhalb der letzten 15 Tage.</li> </ul> </li> </ul> <p>6. Veränderung der Retikulozytenzahl zwischen Baseline und Ende der Hauptbehandlungsphase (Mittelwert der Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168)</p> <p>7. Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores zwischen Baseline und Ende der Hauptbehandlungsphase (Mittelwert der Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168)</p> <p>8. 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"> <li>• Ein MAVE war definiert als eines der folgenden Ereignisse: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Akuter peripherer Gefäßverschluss</li> <li>- Amputation (nicht traumatisch, nicht diabetisch)</li> <li>- Zerebraler Arterienverschluss / Schlaganfall</li> <li>- Zerebraler Venenverschluss</li> <li>- Dermale Thrombose</li> <li>- Gangrän (nicht traumatisch, nicht diabetisch)</li> <li>- Lebervenen- / Pfortaderthrombose (Budd-Chiari-Syndrom)</li> <li>- Mesenteriale / viszerale arterielle Thrombose oder Infarkt</li> <li>- Mesenteriale / viszerale Venenthrombose oder -infarkt</li> <li>- Myokardinfarkt</li> <li>- Lungenembolie</li> <li>- Nierenarterienthrombose</li> <li>- Nierenvenenthrombose</li> <li>- Thrombophlebitis / tiefe Venenthrombose</li> <li>- Transitorische ischämische Attacke</li> <li>- Instabile Angina Pectoris</li> </ul> </li> <li>• Dokumentation im Rahmen der Erhebung von UE.</li> </ul> <p>9. Sicherheit und Verträglichkeit von Iptacopan im Zeitraum von Tag 1 bis Tag 168</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erfassung von UE, SUE, Laborparametern und Vitalzeichen, die während der Behandlung mit der Studienmedikation auftraten.</li> <li>• Kodierung nach MedDRA (Version 25.1).</li> <li>• Bewertung des Schweregrads mit Hilfe der folgenden Einstufung:</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation   |
|-------------------|------------------|--|
|                   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- leicht (mild): vorübergehende Beschwerden, keine Beeinträchtigung von Alltagsaktivitäten;</li> <li>- moderat (moderate): Beschwerden in einem Ausmaß, das die Alltagsaktivitäten beeinträchtigt;</li> <li>- schwer (severe): Verhinderung von Alltagsaktivitäten.</li> <li>- als schwerwiegend wurde ein unerwünschtes Ereignis klassifiziert, das             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ zum Tode führte;</li> <li>○ unmittelbar lebensbedrohend war;</li> <li>○ zu einer bleibenden oder schwerwiegenden Behinderung/Invalidität führte;</li> <li>○ eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich zog;</li> <li>○ eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich machte;</li> <li>○ 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.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Explorative Endpunkte</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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 (Mittelwert der Schätzer für die Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168).</li> <li>2. Anteil an Patienten mit stabilisiertem Hb-Wert, definiert als Vermeidung eines Hb-Abfalls von <math>\geq 2</math> g/dl erhoben im Zeitraum von Tag 1 bis Tag 168 bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung zwischen Tag 14 und Tag 168 (Behandlungsvergleich über den Mittelwert der Schätzer für die Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168).</li> <li>3. Veränderung der Scores patientenberichteter Zielgrößen (PGIS, EORTC QLQ-C30 und EQ-5D), erhoben im Zeitraum von Tag 1 bis Tag 168 (Mittelwert der Schätzer für die Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168).</li> <li>4. Anteil der C3d-positiven Erythrozyten, erhoben im Zeitraum von Tag 1 bis Tag 168.</li> <li>5. 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.</li> <li>6. Pharmakokinetik und Bestimmung der Konzentration von ungebundenem Iptacopan.</li> <li>7. Hospitalisierung, Re-Hospitalisierung und Vorstellung in der Notaufnahme im Zeitraum von Tag 1 bis Tag 168.</li> <li>8. Semistrukturierte Patienten-Interviews zur Untersuchung der von den Patienten empfundenen Symptome, insbesondere Fatigue.</li> </ol> <p><b>Zielkriterien für die Extensionsphase</b></p> <p><u>Primäre Zielkriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sicherheitsparameter</li> </ol> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum   | Studieninformation  |
|-------------------|--|---|
|                   |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erfassung von UE, SUE, Laborparametern, Vitalzeichen usw.</li> </ul> <p>2. Wirksamkeitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hämatologische Ansprechparameter</li> <li>• Transfusionsvermeidung</li> <li>• Durchbruchhämolyse</li> <li>• FACIT-Fatigue-Score</li> <li>• MAVEs</li> </ul>  |
| 7                 | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?  | <p>Die Fallzahl wurde basierend auf der halben Spannweite eines zweiseitigen 95% -KI für den Responderanteil des primären Endpunktes „Anteil der Patienten mit Hb-Erhöhung um <math>\geq 2</math> g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung“ bestimmt.</p> <p>Die geschätzte Stichprobengröße von 40 Patienten war ausreichend, um ein absolutes Konfidenzintervall von höchstens 0,155 zu erreichen.</p> <p>Bei einer angenommen Responserate von 0.4 wird mit dieser Fallzahl die untere 95%-KI-Grenze den Schwellenwert von 15% Ansprechen mit Wahrscheinlichkeit 96,4% ausschließen.</p>   |
| 8                 | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung                                     | Nicht zutreffend, da offenes Studiendesign.   |
| 9                 | Verblindung  | Nicht zutreffend, da offenes Studiendesign.   |
| 10                | Analyseeinheit (z.B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode) | Patient   |
| 11                | Statistische Methoden  | <p><b>Datenschnitte</b></p> <p>Der 1. Datenschnitt erfolgte, nachdem alle Patienten die Tag 168-Visite am Ende der Hauptbehandlungsphase nach 24 Wochen absolviert bzw. die Teilnahme an der Studie vorzeitig beendet hatten.</p> <p>Der finale 2. Datenschnitt erfolgte, 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><b>Relevante Analysepopulationen<sup>b</sup></b></p> <p>1. FAS (Full Analysis Set)-Population</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enthält alle eingeschlossenen Patienten und wurde für die Wirksamkeitsanalysen verwendet.</li> <li>• Die Auswertung erfolgte entsprechend dem ITT-Prinzip (dementsprechend wird die FAS-Population im vorliegenden Dossiermodul als ITT-Population bezeichnet).</li> </ul> <p>2. Sicherheitspopulation (Safety Set)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enthält alle Patienten, die mindestens eine Dosis der vorgesehenen Studienmedikation erhalten hatten, und wurde für die Sicherheitsanalysen verwendet.</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation  |
|-------------------|------------------|---|
|                   |                  | <p><b>Analyse der Wirksamkeitsendpunkte</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Anteil der Patienten mit Hb-Erhöhung um <math>\geq 2</math> g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung <ul style="list-style-type: none"> <li>• Da das logistische Regressionsmodell mit den Kovariaten Geschlecht, Alter (dichotomisiert mit dem Schwellenwert <math>\geq 45</math> Jahre), Hb-Wert zu Baseline (dichotomisiert mit dem Schwellenwert <math>\geq 8</math> g/dl) und Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Beginn der Studienmedikation nicht konvergierte, wurden marginale Ansprechraten mittels einfacher Proportion geschätzt. Zugehörige 95%-Konfidenzintervalle wurden durch Bootstrap ermittelt.</li> <li>• Fehlende Hb-Werte wurden mit Hilfe multipler Imputation basierend auf Pattern-Mixture-Modellen ersetzt. Intermittierend fehlende Werte wurden unter der Missing-at-Random-Annahme ersetzt. Ergab die Imputation einen Hb-Wert zwischen <math>&gt; 7</math> g/dl und <math>\leq 9</math> g/dl (für die chinesische Population Hb-Werte zwischen <math>&gt; 6</math> g/dl und <math>\leq 8</math> g/dl), wurde standardmäßig von der Verabreichung einer EK-Transfusion ausgegangen und die Patienten wurden als Non-Responder gezählt. Das Imputationsmodell basierte auf der Markov-Chain-Monte-Carlo (MCMC) Methode und schloss nur Hämoglobin-Werte zu Baseline ein.</li> <li>• 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. Fehlende Daten nach Studienabbruch wurden mit „Return-to-Treatment“ imputiert. 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).</li> </ul> </li> <li>2. Anteil der Patienten mit Hb-Stabilisierung auf <math>\geq 12</math> g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auswertung analog zum primären Endpunkt.</li> </ul> </li> <li>3. Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung zwischen Tag 14 und Tag 168 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auswertung analog zum primären Endpunkt.</li> </ul> </li> <li>4. Veränderung des Hb-Werts zwischen Baseline und Ende der Haupt-Behandlungsphase <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analyse der Änderung gegenüber Baseline mittels eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (mixed model with repeated measures, MMRM) mit den Kovariaten Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Beginn der Studienmedikation, dem Alter (dichotomisiert mit dem Schwellenwert <math>\geq 45</math> Jahre), dem</li> </ul> </li> </ol> |



| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation  |
|-------------------|------------------|---|
|                   |                  | <p>Geschlecht, der Visite und dem Baseline-Wert als feste Effekte sowie dem Interaktionsterm Visite*Baseline-Wert (Verwendung einer unstrukturierten Kovarianzmatrix).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Schätzer für die Änderung gegenüber Baseline wurde über den Mittelwert der Schätzer für die Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168 angegeben.</li> <li>• Hb-Werte bis 30 Tage nach einer EK-Transfusion blieben unberücksichtigt und wurden basierend auf der Missing-at-Random-Annahme (Verwendung der Hb-Werte ohne Auswirkung der Transfusion) imputiert („Hypothetical“-Strategie). Fehlende Hb-Werte wurden analog zur Vorgehensweise bei den primären Endpunkten imputiert.</li> <li>• 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).</li> </ul> <p>5. Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores zwischen Baseline und Ende der Haupt- Behandlungsphase</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analyse der Änderung gegenüber Baseline mittels eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (mixed model with repeated measures, MMRM) mit den Kovariaten Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Beginn der Studienmedikation, dem Alter (dichotomisiert mit dem Schwellenwert <math>\geq 45</math> Jahre), dem Geschlecht, der Visite und dem Baseline-Wert als feste Effekte sowie dem Interaktionsterm Visite*Baseline-Wert (Verwendung einer unstrukturierten Kovarianzmatrix).</li> <li>• Der Schätzer für die Änderung gegenüber Baseline wurde über den Mittelwert der Schätzer für die Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168 angegeben.</li> <li>• Ersetzung fehlender Werte mittels multipler Imputation analog zur Vorgehensweise bei dem primären Endpunkt, d.h. bei intermittierend fehlenden Werten sowie bei Abbruch der Behandlung unter der Missing-at-Random-Annahme.</li> <li>• Behandlung anderer 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 entsprechend imputiert (siehe oben).</li> </ul> <p>6. Veränderung der Retikulozytenzahl zwischen Baseline und Ende der Haupt-Behandlungsphase</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analyse der Änderung gegenüber Baseline mittels eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (mixed model with repeated measures, MMRM) mit den Kovariaten Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Beginn der Studienmedikation, dem Alter (dichotomisiert mit dem Schwellenwert <math>\geq 45</math> Jahre), dem Geschlecht, der Visite und dem Baseline-Wert als feste Effekte</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation  |
|-------------------|------------------|---|
|                   |                  | <p>sowie dem Interaktionsterm Visite*Baseline-Wert (Verwendung einer unstrukturierten Kovarianzmatrix).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Schätzer für die Änderung gegenüber Baseline wurde über den Mittelwert der Schätzer für die Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168 angegeben.</li> <li>• Ersetzung fehlender Werte mittels multipler Imputation analog zur Vorgehensweise bei dem primären Endpunkt, d.h. bei intermittierend fehlenden Werten sowie bei Abbruch der Behandlung unter der Missing-at-Random-Annahme.</li> <li>• Behandlung anderer 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 entsprechend imputiert (siehe oben).</li> </ul> <p>7. Veränderung des LDH-Werts zwischen Baseline und Ende der Haupt-Behandlungsphase</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analyse der Änderung gegenüber Baseline mittels eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (mixed model with repeated measures, MMRM) mit den Kovariaten Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Beginn der Studienmedikation, dem Alter (dichotomisiert mit dem Schwellenwert <math>\geq 45</math> Jahre), dem Geschlecht, der Visite und dem log-transformierten LDH-Baseline-Wert als feste Effekte sowie dem Interaktionsterm Visite*log-transformierter Baseline-Wert (Verwendung einer unstrukturierten Kovarianzmatrix).</li> <li>• Der Schätzer für die Änderung gegenüber Baseline wurde über den Mittelwert der Schätzer für die Visiten zwischen Tag 126 und Tag 168 angegeben.</li> <li>• Ersetzung fehlender Werte mittels multipler Imputation analog zur Vorgehensweise bei dem primären Endpunkt, d.h. bei intermittierend fehlenden Werten sowie bei Abbruch der Behandlung unter der Missing-at-Random-Annahme.</li> <li>• Behandlung anderer 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 entsprechend imputiert (siehe oben).</li> </ul> <p>8. Rate an MAVE im Zeitraum von Tag 1 bis Tag 168</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Auswertung war geplant mit Hilfe eines Negativ-Binomial-Regressionsmodells mit der logarithmierten Beobachtungszeit als Offset-Variable.</li> <li>• 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.</li> </ul> <p>9. Durchbruchhämolyse-Rate im Zeitraum von Tag 1 bis Tag 168</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation   |
|-------------------|------------------|--|
|                   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auswertung mit Hilfe eines Negativ-Binomial-Regressionsmodells mit der logarithmierten Beobachtungszeit als Offset-Variable und den Kovariaten Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Beginn der Studienmedikation, Alter (dichotomisiert mit dem Schwellenwert <math>\geq 45</math> Jahre), Geschlecht und Hb-Wert zu Baseline (dichotomisiert mit dem Schwellenwert <math>\geq 8</math> g/dl).</li> <li>• 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.</li> </ul> <p>10. Sicherheit und Verträglichkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zusammenfassung der Daten mittels deskriptiver Statistik.</li> </ul> <p><b>Subgruppenanalysen</b></p> <p>Für den primären Endpunkt wurden a priori geplante Subgruppenanalysen zu den folgenden Subgruppenmerkmalen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit seit der Diagnose (<math>&lt; 3</math> Jahre vs. <math>\geq 3</math> Jahre);</li> <li>• Alter (<math>&lt; 45</math> Jahre vs. <math>\geq 45</math> Jahre);</li> <li>• Geschlecht (männlich vs. weiblich);</li> <li>• Hb-Wert zu Baseline (<math>&lt; 8</math> g/dl vs. <math>\geq 8</math> g/dl);</li> <li>• Vorgeschichte von MAVE vor dem Screening (ja vs. nein);</li> <li>• Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Beginn mit der Studienmedikation (Transfusion erhalten vs. keine Transfusion erhalten);</li> <li>• Zahl der Transfusionen in den letzten 6 Monaten vor Beginn mit der Studienmedikation (<math>&lt; 2</math> vs. <math>\geq 2</math>);</li> <li>• China vs. andere Länder als China.</li> </ul> <p><b>Sensitivitätsanalysen</b></p> <p>Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse wurden die folgenden a priori geplanten Sensitivitätsanalysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auswertung des primären Endpunkts unter Berücksichtigung der lokalen Labordaten für Visiten, für die kein zentral erhobener Hb-Wert vorlag.</li> <li>• Auswertung des primären Endpunkts unter Berücksichtigung der Tatsache, dass nur Patienten, bei denen die Imputation einen Hb-Wert <math>\leq 7</math> g/dl (für die chinesische Population Hb-Werte <math>\leq 6</math> g/dl) ergab, das Kriterium für eine Transfusion erfüllt haben, d.h. Non-Responder sind. Das bedeutet, dass man annimmt, dass keiner der Patienten mit einem imputierten Hb-Wert zwischen <math>\leq 9</math> g/dl und <math>&gt; 7</math> g/dl (zwischen <math>\leq 8</math> g/dl und <math>&gt; 6</math> g/dl bei Patienten in China) derlei PNH-Symptome gezeigt hätte, die eine Transfusion rechtfertigen würden.</li> <li>• Auswertung der sekundären Endpunkte „Veränderung des Hb-Werts zwischen Baseline und Ende der Haupt-Behandlungsphase“, „Veränderung der Retikulozytenzahl zwischen Baseline und Ende der Haupt-Behandlungsphase“ und „Veränderung des LDH-Werts zwischen</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup>  | Charakteristikum  | Studieninformation   |
|--|---|--|
|  |   | <p>Baseline und Ende der Haupt-Behandlungsphase“ unter Berücksichtigung der lokalen Laborwerte für Visiten, für die die entsprechenden zentral erhobenen Laborwerte nicht vorlag.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auswertung der sekundären Endpunkte „Anteil der Patienten mit Hb-Stabilisierung auf <math>\geq 12</math> g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung“ und „Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung zwischen Tag 14 und Tag 168“ unter Berücksichtigung von Patienten als Non-Responder, bei denen die Imputation einen Hb-Wert <math>\leq 7</math> g/dl (für die chinesische Population Hb-Werte zwischen <math>\leq 6</math> g/dl) ergab.</li> </ul> <p><b>Ergänzende bzw. supportive Analysen</b></p> <p>Die folgenden a priori geplanten ergänzenden bzw. supportiven Analysen wurden durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auswertung des primären Endpunkts 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 24-wöchigen Hauptbehandlungsphase auftrat, waren diese Ergebnisse identisch zur primären Analyse.</li> <li>• 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.</li> <li>• 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 imputiert.</li> </ul> |
| <b>Resultate</b>   |   |  |
| <b>12</b>  | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | <p>Im Screening: n = 52<br/>           Studienmedikation erhalten: n = 40<br/>           Hauptbehandlungsphase beendet: n = 40<br/>           Extensionsphase beendet: n = 40<br/>           Für die Wirksamkeits- und Sicherheitsanalyse berücksichtigt: n = 40</p> <p>Siehe auch TREND-Flussdiagramm in Abbildung 4-9 (Anhang).</p>  |
| <b>13</b>  | Aufnahme / Rekrutierung   | <p>Der erste Patient wurde am 19. Juli 2021 in die Studie aufgenommen.<br/>           Der primäre Datenschnitt erfolgte am 02. November 2022.<br/>           Der finale Datenschnitt erfolgte am 18. April 2023.</p>   |
| <p>a: nach TREND Statement<br/>           b: Relevante Analysepopulationen für die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte und Sicherheitsanalysen<br/>           Quelle: [8, 9]</p> |   |  |

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß TREND dar.*

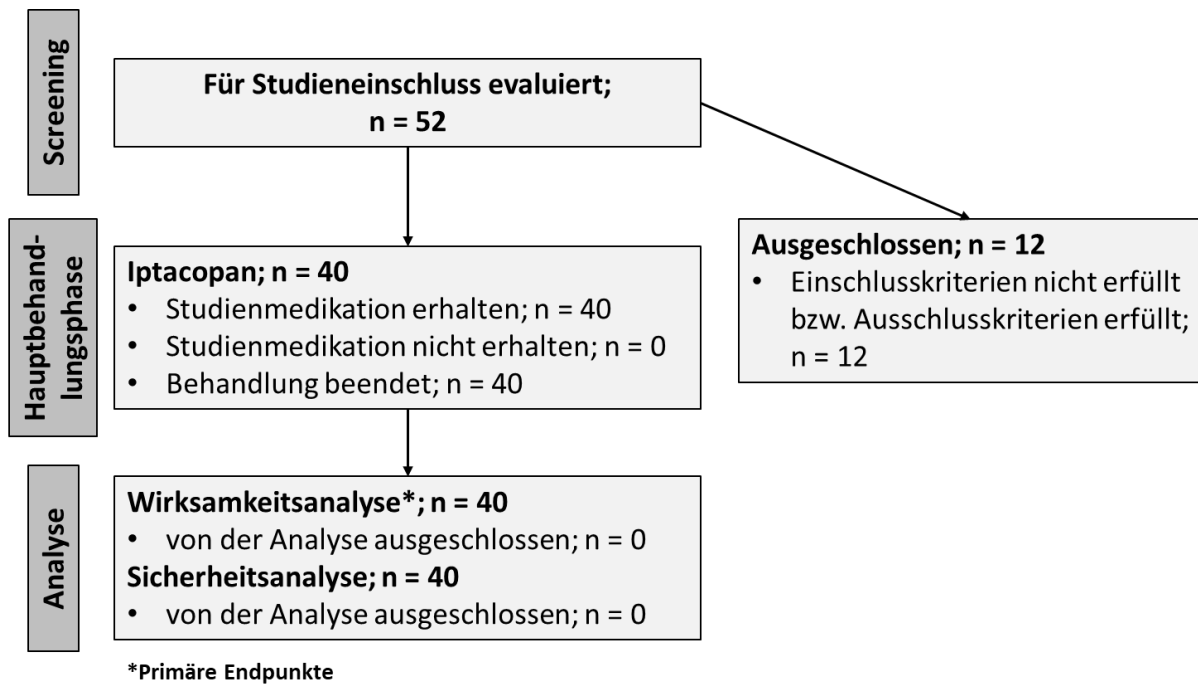


Abbildung 4-9 (Anhang): Patientenfluss der Studie APPOINT-PNH

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

Tabelle 4-92 (Anhang): Erhebungszeitpunkte in der Studie APPOINT-PNH

| Studienphase                             | Screening      | Hauptbehandlungsphase |                |    |    |    |    |    |     |     |     |     |                | Extensionsphase |     |     |     |     |             |
|--|----------------|-----------------------|----------------|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|----------------|-----------------|-----|-----|-----|-----|-------------|
| Tag                                      | -56 bis -1     | 1                     | 7              | 14 | 28 | 42 | 56 | 84 | 112 | 126 | 140 | 154 | 168            | 196             | 224 | 252 | 280 | 308 | 336/<br>EOS |
| Woche                                    | -8 bis -1      | 1                     | 1              | 2  | 4  | 6  | 8  | 12 | 16  | 18  | 20  | 22  | 24             | 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           |
| Transfusion von Erythrozytenkonzentraten | kontinuierlich |                       |                |    |    |    |    |    |     |     |     |     | kontinuierlich |                 |     |     |     |     |             |
| Durchbruchhämolyse                       | kontinuierlich |                       |                |    |    |    |    |    |     |     |     |     | kontinuierlich |                 |     |     |     |     |             |
| MAVE                                     | kontinuierlich |                       |                |    |    |    |    |    |     |     |     |     | kontinuierlich |                 |     |     |     |     |             |
| Patientenberichtete Zielgrößen           | x              | x                     | x <sup>b</sup> | 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.  
<sup>a</sup> nur bei Patienten im Vergleichsarm, die an der Extensionsphase teilnahmen  
<sup>b</sup> 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 4-93 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie APPEX

**Studie: APPEX**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

| Genauere Benennung der Quelle   | Kürzel |
|---|--------|
| Studienprotokoll [4]  | A      |
| Studienbericht [3, 6]   | B      |
| Statistischer Analyseplan [5]   | C      |
| Dokumentation der Literaturrecherche über potenzielle Confounder bei der PNH [94] | D      |

**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:

Die Studie war nicht randomisiert. Es handelt sich um eine externe Vergleichskohorte aus der Versorgungsrealität.

A, B, C

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:

In die APPEX-Kohorte wurden Patienten vom 01. Januar 2007 bis 31. Dezember 2022 eingeschlossen. Die Studie APPOINT-PNH begann am 19. Juli 2021. Der Zeitpunkt des 1. Datenschnitts (Erreichen des primären Endpunktes) war der 02. November 2022. Somit besteht eine ausreichende zeitliche Überlappung beider Kohorten, die auch den im vorliegenden Anwendungsgebiet aktuell gültigen Therapiestandard adäquat abbildet.

A, B, C



2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja     unklar     neinAngaben 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     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Potentiell geeignete Patienten für die APPEX-Kohorte wurden einzeln und in strikter Übereinstimmung mit den vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien im Protokoll gescreent, um eine bestmögliche Vergleichbarkeit mit den Studienpatienten der APPOINT-PNH zu erreichen. Ein besonderer Fokus lag auf der Erfassung von Confoundern, die in Übereinstimmung mit dem IQWiG Rapid Report vorab in Leitlinien und über eine systematische Literaturrecherche identifiziert wurden. Die Gegenüberstellung der Baselinecharakteristika der Patienten zeigt ebenfalls eine grundsätzliche Vergleichbarkeit der APPOINT-PNH- und APPEX-Kohorte. Zusätzlich wurden die Erhebungszeiträume nach Therapiebeginn in der Studie APPEX denen in der Studie APPOINT-PNH bestmöglich angepasst.

---

A, B, C, D

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Nicht zutreffend. Es handelt sich um eine externe Vergleichskohorte aus der Versorgungsrealität. Daher war keine Verblindung der Patienten möglich.

---

A, B, C

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Nicht zutreffend. Es handelt sich um eine externe Vergleichskohorte aus der Versorgungsrealität. Daher war keine Verblindung der behandelnden Personen möglich.

---

A, B, C

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Sämtliche Analysen wurden ohne Kenntnis der Daten im statistischen Analyseplan präspezifiziert und durch einen externen Anbieter durchgeführt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige (endpunktübergreifende) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

A, B, C

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie APPEX handelt es sich um eine vergleichende nicht randomisierte Studie zwischen Iptacopan und dem Therapiestandard (Eculizumab, Ravulizumab) im Versorgungsalltag. Das Verzerrungspotenzial wird konservativ als hoch eingestuft, wobei den Aspekten mittels Studienplanung entsprechend des IQWiG Rapid Reports Versorgungsnahe Daten zum Zwecke der Nutzenbewertung durch die Propensity-Score-Gewichtung bestmöglichst begegnet wurde.

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Transfusionsvermeidung****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine externe Vergleichskohorte aus der Versorgungsrealität. Daher war keine Verblindung der Endpunkterheber möglich.

---

A, B, C

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es erfolgte eine Identifikation aller gemäß Ein-/ Ausschlusskriterien infrage kommenden Patienten der teilnehmenden Zentren, welche vollumfänglich dargestellt werden.

---

A, B

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

A, B, C

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gibt keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

---

A, B, C

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Hb-Erhöhung bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung – Hb-Erhöhung um  $\geq 2$  g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine externe Vergleichskohorte aus der Versorgungsrealität. Daher war keine Verblindung der Endpunkterheber möglich.

---

A, B, C

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es erfolgte eine Identifikation aller gemäß Ein-/ Ausschlusskriterien infrage kommenden Patienten der teilnehmenden Zentren, welche vollumfänglich dargestellt werden.

---

A, B

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

A, B, C

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gibt keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

---

A, B, C

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Hb-Erhöhung bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung – Hb-Erhöhung auf  $\geq 12$  g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine externe Vergleichskohorte aus der Versorgungsrealität. Daher war keine Verblindung der Endpunkterheber möglich.

---

A, B, C

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es erfolgte eine Identifikation aller gemäß Ein-/ Ausschlusskriterien infrage kommenden Patienten der teilnehmenden Zentren, welche vollumfänglich dargestellt werden.

---

A, B

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

A, B, C

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gibt keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

---

A, B, C

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Durchbruchhämolyse****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine externe Vergleichskohorte aus der Versorgungsrealität. Daher war keine Verblindung der Endpunkterheber möglich.

---

A, B, C

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es erfolgte eine Identifikation aller gemäß Ein-/ Ausschlusskriterien infrage kommenden Patienten der teilnehmenden Zentren, welche vollumfänglich dargestellt werden.

---

A, B

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

A, B, C

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gibt keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

---

A, B, C

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: Veränderung der Retikulozytenzahl (ergänzend dargestellt)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es handelt sich um eine externe Vergleichskohorte aus der Versorgungsrealität. Daher war keine Verblindung der Endpunkterheber möglich.

---

A, B, C

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es erfolgte eine Identifikation aller gemäß Ein-/ Ausschlusskriterien infrage kommenden Patienten der teilnehmenden Zentren, welche vollumfänglich dargestellt werden.

---

A, B

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

A, B, C

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gibt keine Hinweise auf sonstige (endpunktspezifische) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

---

A, B, C

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

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:

---

---