

von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

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

Wirkstoff: Iptacopan

Anwendungsgebiet: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH), vorbehandelte Patienten

Datum der Veröffentlichung: 1. Oktober 2024

Version 1.1

Die vorliegende Version 1.1 vom 07. Oktober 2024 ersetzt Version 1.0 der Nutzenbewertung vom 01. Oktober 2024.

Version 1.1 enthält im Vergleich zu Version 1.0 folgende Änderung:

Auf Seite 33 (Tabelle 11), wurde eine inhaltliche Korrektur vorgenommen.

Die Änderung dient der sachlichen Richtigstellung.

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	5
Hintergrund.....	6
1 Fragestellung.....	7
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien	8
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	8
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie	9
2.3 Endpunkte	14
2.3.1 Mortalität.....	15
2.3.2 Morbidität.....	15
2.3.3 Lebensqualität	23
2.3.4 Sicherheit.....	23
2.3.5 Erhebungszeitpunkte	25
2.4 Statistische Methoden.....	25
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	28
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien	30
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	30
3.2 Mortalität	33
3.3 Morbidität	33
3.3.1 Transfusionsvermeidung (ergänzend dargestellt)	33
3.3.2 Fatigue	34
3.3.3 EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Symptome	35
3.3.4 EQ-5D-VAS	36
3.3.5 Durchbruchhämolysen (ergänzend dargestellt).....	36
3.3.6 MAVe	37
3.4 Lebensqualität.....	37
3.5 Sicherheit	38
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse.....	42
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Iptacopan	42
4.2 Design und Methodik der Studie	42
4.3 Mortalität	43
4.4 Morbidität	43
4.5 Lebensqualität.....	45
4.6 Sicherheit	45
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	47
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	48
Referenzen	50
Anhang	52

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht über die Studienbasis.....	8
Tabelle 2:	Charakterisierung der Studie APPLY-PNH.....	9
Tabelle 3:	Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie APPLY-PNH...	12
Tabelle 4:	Charakterisierung der Intervention in der Studie APPLY-PNH	13
Tabelle 5:	Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie APPLY-PNH.....	14
Tabelle 6:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie APPLY-PNH	25
Tabelle 7:	Verzerrungspotential der Studie APPLY-PNH	28
Tabelle 8:	Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie APPLY-PNH.....	29
Tabelle 9:	Allgemeine Angaben; Studie APPLY-PNH	30
Tabelle 10:	Charakterisierung der Studienpopulation; Studie APPLY-PNH	30
Tabelle 11:	Transfusionsvermeidung; Studie APPLY-PNH, FAS (Datenschnitt: 26.09.2022 (RCP) sowie 06.03.2023 (Extensionsphase)).....	33
Tabelle 12:	Verbesserung des FACIT-Fatigue; Studie APPLY-PNH, FAS (Datenschnitt: 26.09.2022 (RCP)).....	34
Tabelle 13:	Verbesserung des PGIS; Studie APPLY-PNH, FAS (Datenschnitt vom 26.09.2022 (RCP)).....	34
Tabelle 14:	Verbesserung der Symptomatik mittels EORTC QLQ-C30; Studie APPLY-PNH, FAS (Datenschnitt: 26.09.2022 (RCP))	35
Tabelle 15:	Verbesserung der EQ-5D-VAS; Studie APPLY-PNH, FAS (Datenschnitt: 26.09.2022 (RCP))	36
Tabelle 16:	Auftreten einer Durchbruchhämolyse; Studie APPLY-PNH, FAS (Datenschnitt: 26.09.2022 (RCP))	36
Tabelle 17:	Auftreten von MAVE; Studie APPLY-PNH, FAS (Datenschnitt: 26.09.2022 (RCP)) ..	37
Tabelle 18:	Verbesserung der Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30; Studie APPLY-PNH, FAS (Datenschnitt: 26.09.2022 (RCP))	37
Tabelle 19:	Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studie APPLY-PNH, SAS (Datenschnitt: 26.09.2022 (RCP))	38
Tabelle 20:	UE mit Inzidenz $\geq 10\%$; Studie APPLY-PNH, SAS (Datenschnitt: 26.09.2022 (RCP))....	38
Tabelle 21:	Schwere UE (Grad ≥ 3), die bei $\geq 5\%$ der Personen in mind. einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie APPLY-PNH, SAS (Datenschnitt: 26.09.2022 (RCP))	39
Tabelle 22:	SUE, die bei $\geq 5\%$ der Personen in mind. einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie APPLY-PNH, SAS (Datenschnitt: 26.09.2022 (RCP))	40
Tabelle 23:	UE von besonderem Interesse; Studie APPLY-PNH, SAS (Datenschnitt: 26.09.2022 (RCP))	40

Tabelle 24:	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie APPLY-PNH	48
Tabelle 25:	Hämoglobinwert-assoziierte Endpunkte; Studie APPLY-PNH, FAS (Datenschnitt: 26.09.2022 (RCP))	52
Tabelle 26:	Verbesserung des FACIT-Fatigue; Studie APPLY-PNH, FAS (Datenschnitt: 26.09.2022 (RCP))	53
Tabelle 27:	Verbesserung des PGIS; Studie APPLY-PNH, FAS (Datenschnitt: 26.09.2022 (RCP))	53
Tabelle 28:	Verbesserung der Symptomatik mittels EORTC QLQ-C30; Studie APPLY-PNH, FAS (Datenschnitt: 26.09.2022 (RCP))	54
Tabelle 29:	Verbesserung der EQ-5D-VAS; Studie APPLY-PNH, FAS (Datenschnitt: 26.09.2022 (RCP))	55
Tabelle 30:	Verbesserung der Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30; Studie APPLY-PNH, FAS (Datenschnitt: 26.09.2022 (RCP))	56

Abkürzungsverzeichnis

AA	Aplastische Anämie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
CMQ	Customized MedDRA Query
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EK	Erythrozytenkonzentrat
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30
EPAR	European Public Assessment Report
ePRO	Gerät zur elektronischen Erfassung der Patient-Reported Outcomes
EQ-5D-VAS	Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension
FACIT-Fatigue	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLMM	Generalisiertes lineares gemischtes Modell (Generalized Linear Mixed Model)
Hb	Hämoglobin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LDH	Laktatdehydrogenase
MAVE	Schweres unerwünschtes vaskuläres Ereignis (Major Adverse Vascular Event)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
N	Anzahl
PGIS	Patient Global Impression of Severity
PNH	Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
PRO	Patient-Reported Outcome
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCP	Randomisiert kontrollierte Studienphase
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Query
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

Hintergrund

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

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

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

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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Iptacopan in seiner Sitzung am 24. September 2024 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 27. Juni 2024 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

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

Die Nutzenbewertung wird am 1. Oktober 2024 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Iptacopan (Fabhalta®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die Bewertung bezieht sich auf folgende Indikation [15]:

Behandlung erwachsener Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie aufweisen, vorbehandelte Patienten.

Gemäß Fachinformation beträgt die zugelassene Dosierung 200 mg, die zweimal täglich oral eingenommen wird. Um das Risiko einer Hämolyse zu minimieren, sollten Patientinnen und Patienten auf die Einhaltung des Dosisierungsschema hingewiesen werden.

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studiename (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzen- bewertung	Ausschlussgrund
Studie zum Wirkstoff				
APPLY-PNH (CLNP023C12302) ¹⁾	Ja	Ja	Ja	

¹⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR.

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

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

Zur Nutzenbewertung für Iptacopan herangezogene Unterlagen

- Dossier und Zusatzanalysen des pU zu Iptacopan [13,14]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [4]
- Studienbericht [9,10,12] inkl. Studienprotokoll [8] und statistischem Analyseplan (SAP) [7,11] der Studie APPLY-PNH (CLNP023C12302)
- Fachinformation zu Iptacopan [15]

2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie

Die Nutzenbewertung von Iptacopan im vorliegenden Anwendungsgebiet basiert auf der Zulassungsstudie APPLY-PNH (CLNP023C12302). Die Studie und die Intervention werden in Tabelle 2 und Tabelle 4 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie APPLY-PNH

Charakteristikum	Beschreibung
Design und Studienablauf	<p>Design Multizentrische, offene, randomisiert kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit des Faktor-B-Inhibitors Iptacopan (LNP023) im Vergleich zu Eculizumab oder Ravulizumab bei Patienten und Patientinnen mit PNH, die trotz mind. sechsmonatiger stabiler Behandlung mit Anti-C5-Antikörpern weiterhin eine Anämie (Hämoglobin < 10 g/dl) aufweisen.</p> <p>Randomisierung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stratifizierung nach <ul style="list-style-type: none"> ○ vorheriger Behandlung mit Anti-C5-Antikörper (Eculizumab oder Ravulizumab) ○ Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung (Transfusion erhalten vs. keine Transfusion erhalten) • Randomisierung im Verhältnis 8:5. <p>Studienablauf (siehe Abbildung 1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening-Periode (8 Wochen, Tag -56 bis -1) • Behandlungsphase (24 Wochen, Tag 1 bis 168) <ul style="list-style-type: none"> ○ Offene, randomisiert kontrollierte Studienphase (RCP) ○ Behandlung mit Iptacopan oder mit einem Anti-C5-Antikörper (Eculizumab oder Ravulizumab) • Extensionsphase (24 Wochen, Tag 169 bis 336) Patientinnen und Patienten beider Studienarme erhielten Iptacopan. <p>Nach Abschluss der Extensionsphase wurde den Studienteilnehmenden die Teilnahme an einem Roll-Over-Extensionsprogramm (CLNP023C12001) angeboten. Die Studie APPLY-PNH ist zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung abgeschlossen.</p>
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erwachsene ≥ 18 Jahre mit PNH-Diagnose, bestätigt durch den Nachweis einer PNH-Klonggröße von ≥ 10 % bezogen auf Erythrozyten und Granulozyten/Monozyten mittels hochsensibler Durchflusszytometrie. • Stabile Behandlung (Dosierung und Dosierungsintervall) mit Anti-C5-Antikörper (Eculizumab oder Ravulizumab) für mind. 6 Monate vor der Randomisierung. • Mittlerer Hb-Wert < 10 g/dl, in Krankenakte dokumentiert durch mind. 2 Messungen über einem Zeitraum von mind. 4 Monaten vor der Screening-Visite sowie bestätigt durch Zentrallabor während des Screenings und vor der Randomisierung durch: <ul style="list-style-type: none"> ○ 2 Messungen (mittlerer Hb-Wert < 10 g/dl) im Abstand von 2 bis 8 Wochen bei Erwachsenen ohne EK-Transfusion während des Screenings; ○ 1 Messung (Hb-Wert < 10 g/dl) bei der Screening-Visite für Erwachsene mit EK-Transfusion während des Screenings. • Schutzimpfungen gegen <i>Neisseria meningitidis</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i> und <i>Haemophilus influenzae</i>.

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen und Patienten unter stabiler Eculizumab-Dosis aber einem Dosierungsintervall von 11 oder weniger Tagen bzw. einer stabilen Ravulizumab-Dosis aber einem Dosierungsintervall von weniger als 8 Wochen. • Bekannter oder vermuteter hereditärer Komplementdefekt. • Vorausgegangene hämatopoetische Stammzelltransplantation. • Nachgewiesene Knochenmarkinsuffizienz (Retikulozyten $< 100 \times 10^9/l$; Thrombozyten $< 30 \times 10^9/l$; Neutrophile Granulozyten $< 500 \times 10^6/l$). • Vorliegende bzw. wiederkehrende Infektionen¹. • Auftreten von Fieber ($\geq 38^\circ C$) innerhalb 7 Tage vor Verabreichen der Studienmedikation. • Schwere Komorbidität, einschl. aber nicht beschränkt auf: <ul style="list-style-type: none"> ○ Schwere Nierenerkrankung (eGFR < 30 ml/min/1,73 m², Dialyse); ○ fortgeschrittene Herzerkrankung (z. B. NYHA-Kasse IV); ○ schwere Lungenerkrankung (z. B. schwere pulmonale Hypertonie); ○ Lebererkrankung (z. B. aktive Hepatitis), die nach Einschätzung des Prüfpersonals die Teilnahme der Patientinnen und Patienten an der Studie ausschließt. • Instabile Erkrankung zum Zeitpunkt des Screenings, einschl. aber nicht beschränkt auf myokardiale Ischämie, aktive gastrointestinale Blutung, koexistente chronische Anämie ohne Verbindung zur PNH oder instabile Thrombose. • Maligne Erkrankung (behandelt o. unbehandelt) innerhalb der letzten 5 Jahre vor dem Screening (Ausnahme Basalzellkarzinom der Haut oder Carcinoma in situ der Cervix uteri). • Begleitende Behandlung mit folgenden Wirkstoffen, wenn für den genannten Zeitraum vor dem Screening nicht stabil eingestellt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Erythropoietin oder Immunsuppressiva für mind. 8 Wochen. ○ Systemische Kortikosteroide für mind. 4 Wochen. ○ Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Warfarin) mit einem stabilen international normalisierten Verhältnis für mind. 4 Wochen. ○ Niedermolekulares Heparin sowie die direkten oralen Antikoagulanzen (Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban) für mind. 4 Wochen. ○ Eisenpräparate, Vitamin B12 oder Folsäure für mind. 4 Wochen. ○ HIF-Prolylhydroxylase-Inhibitoren wie z. B. Roxadustat für mind. 8 Wochen.
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	<p>Gescreent gesamt: N = 125 Randomisiert/Eingeschlossen: N = 97 Intervention: N = 62 Kontrolle: N = 35</p>
Ort und Zeitraum der Durchführung; Datenschnitte	<p>Studienzentren 39 Studienzentren in 12 Ländern: Deutschland, Frankreich, Italien, Spanien, Niederlande, Tschechien, Brasilien, Japan, Südkorea, Taiwan, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten.</p> <p>Studienzeitraum</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erste Person erste Visite: 25.01.2021 • Letzte Person letzte Visite: 06.03.2023 <p>Datenschnitte</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. Datenschnitt (Interimsanalyse): 26.09.2022 (präspezifiziert) • 2. finaler Datenschnitt: 06.03.2023 (präspezifiziert)

Charakteristikum	Beschreibung
Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>(Co-)Primärer Endpunkt Anteil der Patientinnen und Patienten mit Hb-Erhöhung um ≥ 2 g/dl sowie der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Hb-Erhöhung auf ≥ 12 g/dl zwischen Tag 126 (Woche 18) und Tag 168 (Woche 24), bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung²⁾ zwischen Tag 14 (Woche 2) und Woche 24.</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Transfusionsvermeidung²⁾ zwischen Woche 2 und Woche 24. • Veränderung des Hb-Werts zwischen Baseline und Ende der RCP (Mittelwert der Visiten zwischen Woche 18 und Woche 24). • Veränderung des FACIT-Fatigue-Score zwischen Baseline und Ende der RCP (Mittelwert der Visiten zwischen Woche 18 und Woche 24). • Veränderung der Retikulozytenzahl zwischen Baseline und Ende der RCP (Mittelwert der Visiten zwischen Woche 18 und Woche 24). • Veränderung des LDH-Werts zwischen Baseline und Ende der RCP (Mittelwert der Visiten zwischen Woche 18 und Woche 24). • Durchbruchhämolyse-Rate³⁾. • Rate der MAVE⁴⁾. • Sicherheit und Verträglichkeit. <p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • PRO: EORTC QLQ-C30, EQ-5D, PGIS • Hämatologische Parameter, Bilirubin-Wert, transfundierte EK-Einheiten sowie Anzeichen und Symptome der PNH. • Anteil der C3d-positiven Erythrozyten. • Typ-I-, Typ-II- und Typ-III-Zellen sowie PNH-Klonggröße. • Pharmakokinetik und Konzentration von ungebundenem Iptacopan. • Hospitalisierung, Re-Hospitalisierung und Vorstellung in der Notaufnahme. • Semistrukturierte Patienten-Interviews zur Untersuchung der empfundenen Symptome, insbesondere Fatigue.

¹⁾ Umfasst sowohl aktive systemische bakterielle, virale (inkl. COVID-19) oder Pilzinfektion, bekannte HIV-Infektion oder positiver HIV-Test als auch wiederkehrende invasive Infektion mit bekapselten Erregern.

²⁾ Eine EK-Transfusion wurde verabreicht, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt war: Hb-Wert > 7 und ≤ 9 g/dl sowie Vorliegen klinischer Anzeichen oder Symptome eines Schweregrads, der eine Transfusion rechtfertigt (z. B. schwere oder sich verschlechternde Fatigue, schwere oder sich verschlechternde Dyspnoe, Palpitationen oder Angina oder eine Veränderung des mentalen Zustands (z. B. Ohnmacht, Benommenheit, Verwirrtheit, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke)) oder Hb-Wert ≤ 7 g/dl, unabhängig vom Vorliegen klinischer Anzeichen oder Symptome.

³⁾ Das Vorliegen einer klinisch relevanten Durchbruchhämolyse war definiert als LDH-Wert $> 1,5 \times$ ULN sowie Erhöhung des LDH-Werts im Vergleich zu den letzten beiden Messungen UND Vorliegen eines klinischen Kriteriums, d. h. massive Hämoglobinurie, Schmerzkrisis, Dysphagie oder andere klinische Anzeichen oder Symptome in Verbindung mit der PNH ODER Absinken des Hb-Werts um mind. 2 g/dl im Vergleich zur vorherigen Messung oder einer Messung innerhalb der letzten 15 Tage.

⁴⁾ Siehe Operationalisierung im Kapitel 2.3.2.

Abkürzungen: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EK: Erythrozytenkonzentrat; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: European Quality of Life 5-Dimension; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale; Hb: Hämoglobin; HIF: Hypoxie-induzierter Faktor; LDH: Laktatdehydrogenase; MAVE: Schweres unerwünschtes vaskuläres Ereignis; NYHA: New York Heart Association; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PNH: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; PRO: Patient-Reported Outcome; RCP: Randomisiert kontrollierte Studienphase; ULN: Upper Limit of Normal.

Abbildung zum Studienverlauf

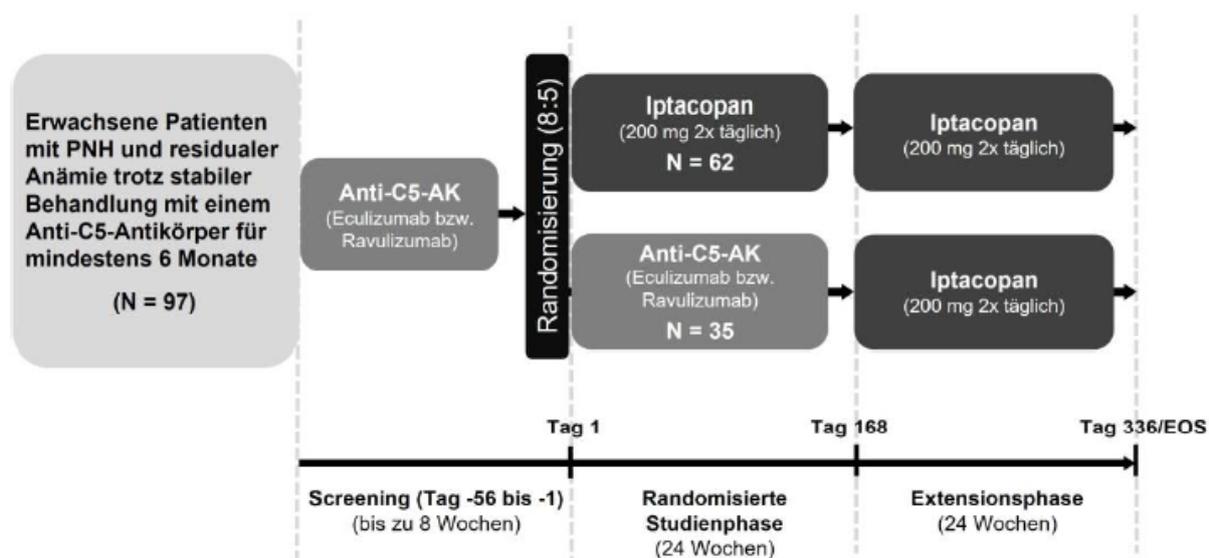


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Studienablaufs der Studie APPLY-PNH [14]

Protokolländerungen

Es wurden 2 Änderungen des Originalprotokolls vom 17.08.2020 nach Beginn der Studie (erste Studienvisite: 25.01.2021) vorgenommen. Die relevanten Änderungen sind Tabelle 3 zu entnehmen.

Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie APPLY-PNH

Amendment	Wesentliche Änderungen
Amendment 1 vom 09.03.2021 (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: k. A.)	<ul style="list-style-type: none"> Ergänzende Untersuchung hinsichtlich der klinischen Relevanz von PRO (insbesondere FACIT-Fatigue) mittels Patienteninterviews. Klarstellung des Einschlusskriteriums Klongröße von $\geq 10\%$ bezogen auf Erythrozyten und Granulozyten/Monozyten. Ergänzung der Ausschlusskriterien um: <ul style="list-style-type: none"> COVID-19-Infektion. Begleitende Behandlung mit direkten oralen Antikoagulanzen, wenn diese kein stabiles Behandlungsschema über mind. 4 Wochen vor dem Screening aufweisen. Begleitende Behandlung mit HIF-Prolylhydroxylase-Inhibitoren, wenn diese kein stabiles Behandlungsschema über mind. 8 Wochen vor dem Screening aufweisen.
Amendment 2 vom 23.11.2021 (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: k. A.)	<ul style="list-style-type: none"> Ergänzung der Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none"> Ravulizumab-Dosierungsintervall von weniger als 8 Wochen. Schwere Nierenerkrankung definiert als $eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Ergänzung eines zusätzlichen Estimands für die beiden primären Endpunkte: Einsatz eines Notfallmedikaments gilt als Therapieversagen.

Abkürzungen: eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale; HIF: Hypoxie-induzierter Faktor; k. A.: keine Angabe; PRO: Patient-Reported Outcome.

Charakterisierung der Intervention

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention in der Studie APPLY-PNH

Intervention	Kontrolle
Screening-Periode	
Stabile Behandlung mit Eculizumab (i. v. alle 2 Wochen) bzw. Ravulizumab (i. v. alle 8 Wochen).	
Offene randomisiert kontrollierte Behandlungsperiode	
Iptacopan <ul style="list-style-type: none"> • 200 mg, 2 x täglich oral • Nahtloser Übergang der vorherigen Anti-C5-Antikörper-Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> ○ Mit Eculizumab vorbehandelt: erste Dosis Iptacopan 7 bis 8 Tage nach der letzten Eculizumab-Infusion. ○ Mit Ravulizumab vorbehandelt: erste Dosis Iptacopan 41 bis 43 Tage nach der letzten Ravulizumab-Infusion. 	Anti-C5-Antikörper <ul style="list-style-type: none"> • Eculizumab oder Ravulizumab i. v. • Fortsetzung der Behandlung mit gleichem Anti-C5-Antikörper und Dosisschema wie vor der Randomisierung. • Erste Verabreichung von Eculizumab bzw. Ravulizumab mit Tag 1 der RCP. • Letzte Verabreichung von Eculizumab bzw. Ravulizumab mit der Visite zu Woche 24 (Ende der RCP).
Extensionsphase	
Unveränderte Fortsetzung der Therapie wie in der RCP.	<ul style="list-style-type: none"> • Iptacopan 200 mg, 2 x täglich oral • Beginn der Behandlung an Tag 169 der Studie, d. h. einen Tag nach der letzten Behandlung mit Eculizumab bzw. Ravulizumab.
Nicht erlaubte Begleitmedikation (gilt nur während Iptacopan-Behandlung) <ul style="list-style-type: none"> • Lebendimpfstoffe 	
Erlaubte Begleitmedikation <ul style="list-style-type: none"> • ESA und HIF-Prolylhydroxylase-Inhibitoren bei stabiler Dosierung über mind. 8 Wochen vor dem Screening. Während der Behandlung sollte die Dosis von ESA und/oder HIF-Prolylhydroxylase-Inhibitoren in Abhängigkeit des Hb-Werts angepasst werden (50%-ige Dosisreduktion, falls Hb-Wert ≥ 12 g/dl) bzw. die Behandlung beendet werden (falls Hb-Wert ≥ 13 g/dl). • Sensitive OATP1B1-Substrate sowie OATP1B1-Substrate mit geringer therapeutischer Breite. • Direkte orale Antikoagulanzen bei stabiler Dosierung über mind. 4 Wochen vor dem Screening (Edoxaban sollte zeitlich versetzt verabreicht werden). • Immunsuppressiva, die Substrate von P-Glykoprotein sind (z. B. Cyclosporin, Sirolimus o. Tacrolimus), sollten, wenn keine Behandlungsalternative bestand, zeitlich versetzt verabreicht werden. 	

Abkürzungen: ESA: Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe; Hb: Hämoglobin; HIF: Hypoxie-induzierter Faktor; OATP1B1: Leberspezifischer Organic-Anion-Transporter 1B1; RCP: Randomisiert kontrollierte Studienphase.

2.3 Endpunkte

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

Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie APPLY-PNH

Studie APPLY-PNH Endpunktbewertung	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Gesamtmortalität ¹⁾	Mortalität	Ja	Ja
Transfusionsvermeidung	Morbidität	Ja	Ergänzend
Hämoglobinwert-assoziierte Endpunkte ²⁾		Ja	Nein ³⁾
Fatigue • FACIT-Fatigue • PGIS		Ja Ergänzend	Ja Ja
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Symptome		Ja	Ja ⁴⁾
EQ-5D-VAS		Ja	Ja
Durchbruchhämolyse		Ja	Ergänzend
Retikulozytenzahl		Ergänzend	Nein
MAVE		Ja	Ja
EORTC QLQ-C30 • Funktionsskalen • Skala „Allgemeiner Gesundheitsstatus / Lebensqualität“	Lebensqualität	Ja	Ja
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja

¹⁾ Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitsanalysen erhoben.

²⁾ Co-primärer Endpunkt bestehend aus Hb-Erhöhung um ≥ 2 g/dl sowie alternativ auf ≥ 12 g/dl bei jeweils gleichzeitiger Transfusionsvermeidung.

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

⁴⁾ Die Symptomskala „Übelkeit und Erbrechen“ sowie die Symptome „Appetitverlust“, „Obstipation“ und „Diarrhö“ werden aufgrund unklarer Patientenrelevanz lediglich ergänzend dargestellt (siehe Kapitel 2.3.2).

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale; Hb: Hämoglobin; MAVE: Schweres unerwünschtes vaskuläres Ereignis; PGIS: Patient Global Impression of Severity; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

2.3.1 Mortalität

Gesamtmortalität

Der Endpunkt „Gesamtmortalität“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die während der Studie aufgetreten Todesfälle jeglicher Ursache wurden im Rahmen der Sicherheitserfassung bis zum Ende der Extensionsphase (Woche 48) erfasst.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz und Validität

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

2.3.2 Morbidität

Transfusionsvermeidung

Der Endpunkt „Transfusionsvermeidung“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund von Einschränkungen in der Operationalisierung und daraus resultierender unklarer Patientenrelevanz ergänzend dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Transfusionsvermeidung wurde definiert als der Anteil der Personen, die zwischen Woche 2 und Woche 24 der randomisiert kontrollierten Studienphase (RCP) keine Erythrozytenkonzentrat (EK)-Transfusion erhielten bzw. keines der im Studienprotokoll spezifizierten Transfusionskriterien erfüllten. Laut Studienprotokoll wurden dabei folgende Kriterien für die Notwendigkeit einer Transfusion festgelegt:

- Hämoglobin (Hb)-Wert ≤ 9 g/dl bei Vorliegen klinischer Anzeichen oder Symptome in einem Schweregrad, welche eine Transfusion rechtfertigen.
- Hb-Wert ≤ 7 g/dl, unabhängig vom Vorliegen klinischer Anzeichen oder Symptome.

Als symptomatische Transfusionskriterien wurde das Auftreten folgender Symptome spezifiziert:

- Schwere oder sich verschlechternde Fatigue.
- Schwere oder sich verschlechternde Dyspnoe/Kurzatmigkeit.
- Palpitationen/Angina (oder sich verschlechternde Symptome).
- Veränderung des mentalen Zustands (Ohnmacht, Benommenheit, Verwirrtheit, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke).

Die Messung des Hb-Werts, welcher zur Bestimmung der Transfusionskriterien herangezogen wurde, kann aus dem lokalen Labor erfolgen. Das Prüfpersonal musste eine weitere Probe dem Zentrallabor zur Verfügung stellen. Sollte eine Person die Transfusionskriterien erfüllen, sich das Prüfpersonal aber gegen eine Transfusion entscheiden, sollten die Gründe festgehalten werden.

Personen, welche diese Transfusionskriterien erfüllten, wurden als transfundiert (Non-Responder) gezählt, unabhängig davon, ob sie tatsächlich eine Transfusion erhielten oder nicht.

Ergänzend wurde der Anteil der Personen mit Transfusionsvermeidung zwischen Woche 2 und Woche 48 (Extensionsphase) untersucht. Dabei wurde für den

- Iptacopan-Arm der Anteil der Personen mit Transfusionsvermeidung zwischen Woche 2 und Woche 48 herangezogen.
- Vergleichsarm der Anteil der Personen mit Transfusionsvermeidung zwischen Woche 2 und Woche 48 durch den beobachteten Wert der Transfusionsvermeidung zwischen Woche 2 und Woche 24 imputiert.

Der Erhalt von EK-Transfusionen bzw. das Eintreten der festgelegten Transfusionskriterien wurde zudem von Tag 1 bis Woche 24 deskriptiv dargestellt.

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Eine Begründung für die Auswertungsstrategie mit Start des Analysezeitraums zu Woche 2 konnte in den Unterlagen nicht identifiziert werden und wird kritisch gesehen. Analysen über die gesamte Behandlungsperiode beginnend mit Tag 1 werden für die Nutzenbewertung bevorzugt.

Patientenrelevanz und Validität

Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) empfiehlt die Substitution von EK als supportive Therapie bei der hämolytischen PNH [3]. Bluttransfusionen können jedoch mit schwerwiegenden, unerwünschten Transfusionsreaktionen (z. B. akute allergische/anaphylaktische Transfusionsreaktionen, transfusionsassoziierte Volumenüberladung und hämolytische Transfusionsreaktionen) bzw. der Übertragung von Infektionskrankheiten einhergehen. Zudem besteht das Risiko einer Eisenüberladung [1]. Für Patientinnen und Patienten bedeutet daher eine längerfristige Transfusionsfreiheit, dass sie keine Symptome aufweisen, für deren Behandlung eine Transfusion notwendig erachtet wird und dass Transfusionskomplikationen vermieden werden. Eine langfristige Vermeidung von Bluttransfusionen wird im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant betrachtet.

Die Verabreichung von Transfusionen erfolgte in der Studie APPLY-PNH nach präspezifizierten Kriterien. Diese entsprechen weitestgehend den Empfehlungen der Querschnittsleitlinie der Bundesärztekammer zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten [2]. Es kann jedoch nicht abschließend beurteilt werden, inwieweit im Versorgungsalltag Transfusionen bei Hb-Werten < 7 g/dl ohne Vorhandensein von Symptomen verabreicht werden. Weiterhin wurden bei der Operationalisierung der Transfusionsvermeidung auch jene Personen als transfundiert (Non-Responder) gewertet, welche zwar die benannten Transfusionskriterien erfüllten, aber tatsächlich keine Transfusion erhielten. Für diese Personen ergibt sich entsprechend kein erhöhtes Risiko für Transfusionskomplikationen, weshalb die Patientenrelevanz für dieses Kriterium als unklar bewertet wird.

Der Analysezeitraum für die Transfusionsvermeidung in der RCP beschränkt sich auf 22 Wochen (Woche 2 bis Woche 24). Es ist unklar, ob sich daraus Aussagen zur langfristigen Vermeidung von Bluttransfusionen ableiten lassen. Der Endpunkt wird daher ergänzend dargestellt. Zur Einschätzung längerfristiger Effekte werden zudem ergänzend die 48-Wochen-Daten zur Transfusionsvermeidung herangezogen. Dabei ist anzumerken, dass für den Vergleichsarm der Anteil an Personen mit Transfusionsvermeidung aus den Daten von Woche 2 und Woche 24 imputiert wurde. Dies wird als konservativer Analyseansatz angesehen.

Hämoglobinwert-assoziierte Endpunkte

Die Hämoglobinwert-assoziierten Endpunkte werden in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht berücksichtigt. Der co-primäre Endpunkt „Hb-Erhöhung um ≥ 2 g/dl sowie auf ≥ 12 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung“ wird aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Hb-Erhöhung wird in der Studie APPLY-PNH wie folgt operationalisiert:

- Anteil der Personen mit Hb-Erhöhung um ≥ 2 g/dl.
- Anteil der Personen mit Hb-Erhöhung auf ≥ 12 g/dl.

Die Hb-Erhöhung sollte jeweils bei mindestens 3 von 4 Erhebungen zwischen Woche 18 und Woche 24 und bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung zwischen Woche 2 und Woche 24 nachgewiesen werden (Transfusionskriterien siehe Endpunkt „Transfusionsvermeidung“). Personen, welche die Transfusionskriterien erfüllten, wurden als transfundiert (Non-Responder) gezählt, unabhängig davon, ob sie tatsächlich eine Transfusion erhielten oder nicht.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

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

Validität

Der Endpunkt wurde valide erhoben.

Fatigue

FACIT-Fatigue

Der Endpunkt „FACIT-Fatigue“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der Endpunkt „Fatigue“ wurde mittels FACIT-Fatigue (Version 4) erhoben. Die „Fatigue Scale“ des „Functional Assessment of Chronic Illness Therapy“ (FACIT-Fatigue) umfasst 13 Items, mit denen das Ausmaß der Fatigue und deren Auswirkungen auf alltägliche Aktivitäten und Funktionen in der vergangenen Woche selbstberichtet erhoben werden.

Die Patientinnen und Patienten beantworten die Items auf einer 5-Punkte-Likert-Skala (0 = „Überhaupt keine Beeinträchtigung“ bis 4 = „Sehr schwere Beeinträchtigung“). Der FACIT-Fatigue-Score berechnet sich aus dem Mittelwert der vorhandenen Antworten multipliziert mit 13. Für den FACIT-Fatigue-Score ergibt sich ein Bereich zwischen 0 und 52, wobei höhere Werte geringere Beeinträchtigungen anzeigen.

Die „Patient-Reported Outcomes“ (PRO) wurden in der Studie APPLY-PNH mittels elektronischem PRO-Gerät (ePRO) erhoben. Dieses nahmen die Studienteilnehmenden nach der Visite zu Tag 1 mit nach Hause und füllten es zu den jeweiligen Visiten selbstständig aus.

Die Auswertung erfolgte basierend auf Mittelwertdifferenzen sowie Responderanalysen zum Anteil der Personen mit Verbesserung gegenüber Baseline. Als Responsekriterium für eine Verbesserung wurde ein Schwellenwert von ≥ 8 Punkten (15 % der Skalenspannweite) des FACIT-Fatigue-Scores herangezogen.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Es fehlen Angaben, in welcher Reihenfolge die PRO administriert wurden. Es ist daher unklar, welchen Effekt das möglicherweise zuvor erfolgte Ausfüllen des PGIS auf das Ausfüllen des FACIT-Fatigue hatte.

Patientenrelevanz

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

Validität

Die Validität des Endpunkts „FACIT-Fatigue“ wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bewertet und wird im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet als valide eingeschätzt. In der Studie APPLY-PNH wird die Fatigue über mehrere Instrumente (FACIT-Fatigue, PGIS, Symptomskala „Fatigue“ des EORTC QLQ-C30) erhoben und stellt somit eine inhaltliche Überschneidung (Doppelerfassung) dar.

PGIS

Der Endpunkt „PGIS“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der „Patient Global Impression of Severity“ (PGIS) wird in Modul 4 des Dossiers ergänzend zur Erfassung der Fatigue vorgelegt. Der PGIS ist eine patientenberichtete Skala zur Erfassung des wahrgenommenen Schweregrads eines in Abhängigkeit von der Grunderkrankung wählbaren Symptoms. In der Studie APPLY-PNH wurde mithilfe des PGIS 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. Die Erhebung erfolgte mittels ePRO.

Die Auswertung des PGIS erfolgte basierend auf einer Responderanalyse zum Anteil der Personen mit einer Verbesserung gegenüber Baseline. Als Responder wurden Personen gezählt, die zum jeweiligen Zeitpunkt eine Verbesserung des PGIS um mindestens eine Kategorie erreicht hatten.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Es fehlen Angaben, in welcher Reihenfolge die PRO administriert wurden. Es ist daher unklar, welchen Effekt das möglicherweise zuvor erfolgte Ausfüllen des FACIT-Fatigue auf die Bewertung des PGIS hat.

Patientenrelevanz und Validität

Die Einschätzung der Patientinnen und Patienten zum Schweregrad der jeweils eigenen erkrankungsspezifischen Symptomatik ist als patientenrelevant zu bewerten, wobei eine Erhebung per PGIS grundsätzlich als geeignet eingeschätzt wird. Mit dem Instrument wird die Symptomschwere zum Zeitpunkt der Visite bewertet. Es ist einschränkend zu berücksichtigen, dass keine Überprüfung der Gütekriterien des Items und der Skalenausprägungen (0–4) bezüglich der PNH vorliegt. In der Studie APPLY-PNH wird die Fatigue über mehrere Instrumente (FACIT-Fatigue, PGIS, Symptomskala „Fatigue“ des EORTC QLQ-C30) erhoben und stellt somit eine inhaltliche Überschneidung (Doppelerfassung) dar.

EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Symptome

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

Operationalisierung

Der EORTC QLQ-C30 ist ein generisches Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptome bei Personen mit onkologischen Erkrankungen. Der Fragebogen gliedert sich in

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

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

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

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

Für die Bewertung wurde eine Responderanalyse zum Anteil der Personen mit einer Verbesserung gegenüber Baseline herangezogen. Als Responsekriterium wurde ein Schwellenwert ≥ 10 Punkten (Responseschwelle von 15 %) verwendet.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz und Validität

Der EORTC QLQ-C30 ist ein validiertes generisches Messinstrument zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptomatik bei an Krebs erkrankten Personen [5]. Es liegt eine Querschnittsstudie mit 29 Patientinnen und Patienten mit PNH aus Großbritannien, USA, Frankreich und Spanien zum EORTC QLQ-C30 vor, in der die Relevanz der Items des EORTC QLQ-C30 bei PNH untersucht wurde [16]. Basierend auf diesen Daten wurde geschlussfolgert, dass das Instrument grundsätzlich geeignet ist, um Daten zu Morbidität und Lebensqualität bei an PNH erkrankten Personen zu erheben. Die Relevanz der Items des EORTC QLQ-C30 wurde jedoch etwas geringer eingeschätzt als die ebenfalls erhobene Relevanz der FACIT-Fatigue-Items. Die Befragten schlugen zusätzliche Fragen vor, die die Relevanz des EORTC QLQ-C30 bei PNH erhöhen könnten.

Weitere Informationen zur Relevanz bzw. Wichtigkeit der Items des QLQ-C30 bei PNH liefert die Untersuchung von Groth et al. (2017) [6]. In dieser Studie wurden für die Entwicklung eines neuen Fragebogens Personen mit PNH und/oder aplastischer Anämie (AA) zu Aspekten der Erkrankung befragt (N = 19, davon 53 % mit PNH oder PNH/AA) und gebeten, deren Wichtigkeit einzuschätzen (N = 30, davon 66 % mit PNH oder PNH/AA). Es wurde überprüft, ob die von den Befragten genannten Aspekte der Erkrankung im EORTC QLQ-C30 abgebildet sind. Im Ergebnis wurden 16 Items des EORTC QLQ-C30 als Aspekt der Erkrankung genannt und als wichtig von den Befragten erachtet (u. a. Dyspnoe, Schlaflosigkeit und Schmerz, Konzentrationsprobleme und Müdigkeit), während 12 Items des EORTC QLQ-C30 entweder als nicht wichtig bewertet wurden und von den Befragten nicht als Aspekt der Erkrankung genannt wurden. Zu diesen 12 Items gehörten Items zu Symptomen (Diarrhö, Nausea, Appetitverlust, Erbrechen und Verstopfung) und einzelne Items der Funktionsskalen zur körperlichen, emotionalen, kognitiven und sozialen Funktion. Die globale Skala „Allgemeiner Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 wurde nicht bewertet. In der Studie wurden zudem weitere bei PNH/AA wichtige Aspekte zur Lebensqualität identifiziert, die nicht über den EORTC QLQ-C30 erfasst werden (z. B. ständige Angst vor Infektionen, Abhängigkeit von zeitaufwändigen Therapien).

Eine Leitlinie der DGHO benennt als vordergründige, klassische Charakteristika einer chronischen hämolytischen Anämie die Symptome „Schwäche“, „Fatigue“ und „Belastungsdyspnoe“ [3]. Darüber hinaus werden abdominale und thorakale Schmerzen sowie Dyspnoe als Frühindikatoren für thromboembolische Ereignisse benannt.

Basierend auf den Ergebnissen dieser Untersuchung werden die Symptomskala „Übelkeit und Erbrechen“ sowie die Symptome „Appetitverlust“, „Obstipation“ und „Diarrhö“ des EORTC QLQ-C30 aufgrund unklarer Patientenrelevanz und Validität im vorliegenden Anwendungsgebiet ergänzend dargestellt. Die Symptome „Dyspnoe“ und „Schlaflosigkeit“ sowie die Symptomskalen „Schmerz“ und „Fatigue“ werden berücksichtigt. Bei der Fatigue handelt es sich um ein Hauptsymptom der PNH. In der Studie APPLY-PNH wird die Fatigue über mehrere Instrumente (FACIT-Fatigue, PGIS, Symptomskala „Fatigue“ des EORTC QLQ-C30) erhoben und stellt somit eine inhaltliche Überschneidung (Doppelerfassung) dar.

EQ-5D-VAS

Der Endpunkt „EQ-5D-VAS“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der selbsteingeschätzte allgemeine Gesundheitszustand wurde in der Studie APPLY-PNH anhand der visuellen Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension (EQ-5D-VAS) erhoben. Die EQ-5D-VAS erfasst den aktuellen durch die Patientin / den Patienten bewerteten Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 bis 100, wobei „0“ für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und „100“ für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand steht. Die Erhebung erfolgte mittels ePRO.

Zur Auswertung wurde eine Responderanalyse herangezogen und ein Schwellenwert von 15 Punkten (entspricht 15 % der Skalenspannweite) als Responsekriterium präspezifiziert.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Validität

Die Validität der EQ-5D-VAS wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits bewertet und wird im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet als valide eingeschätzt.

Durchbruchhämolyse

Der Endpunkt „Durchbruchhämolyse“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund unklarer Patientenrelevanz ergänzend dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Eine klinisch relevante Durchbruchhämolyse wurde in der Studie APPLY-PNH definiert als:

- Laktatdehydrogenase (LDH)-Wert $> 1,5 \times \text{ULN}$ im Vergleich zu den letzten beiden Messungen UND
- Vorliegen von mindestens einem der folgenden klinischen Kriterien:
 - massive Hämoglobinurie, Schmerzkrise, Dysphagie oder andere klinische Anzeichen oder Symptome in Verbindung mit der PNH ODER
 - Absinken des Hb-Werts um $\geq 2 \text{ g/dl}$ im Vergleich zur vorherigen Messung oder einer Messung innerhalb der letzten 15 Tage.

Die Auswertungen beinhalten Informationen über die Personen, die sowohl die Kriterien des Laborparameters einer Durchbruchhämolyse erfüllen sowie die aufgetretenen klinischen Symptome berichten. Weiterhin wurden die verabreichten Transfusionen im Kontext einer Durchbruchhämolyse berichtet.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Es ist unklar, ob alle patientenrelevanten Symptome der Durchbruchhämolyse erfasst wurden sind.

Patientenrelevanz und Validität

Die Durchbruchhämolyse stellt einen zeitweiligen Verlust der Krankheitskontrolle unter der Behandlung mit Komplementinhibitoren dar. Grundsätzlich sind die mit einer Durchbruchhämolyse assoziierten Symptome größtenteils als patientenrelevant zu bewerten. Die DGHO-Leitlinie [3] beschreibt Hämoglobinurie, Bauchschmerzen, Atemnot sowie weitere für die PNH typische Symptome als wichtige Symptome der Durchbruchhämolyse. Es ist unklar, inwiefern die Hämoglobinurie als patientenrelevant zu werten ist, wenn diese unabhängig von anderen Symptomen auftritt. Die Operationalisierung des Endpunkts knüpft das Vorhandensein der Symptome an eine gleichzeitige Erhöhung des LDH-Werts um $> 1,5 \times \text{ULN}$. Zudem müssen bei einem erhöhten LDH-Wert und dem gleichzeitigen Absinken des Hb-Werts um $\geq 2 \text{ g/dl}$, keine der genannten klinischen Anzeichen bzw. Symptome vorliegen. Eine Durchbruchhämolyse kann somit entkoppelt von klinisch relevanten Symptomen, lediglich basierend auf den Laborwerten (Laktatdehydrogenase und Hämoglobin) auftreten. Es ist unklar, ob in diesem Fall noch von einer Patientenrelevanz ausgegangen werden kann. Die Ursachen für einen Anstieg von Laborwerten können vielfältig sein und sind nicht ausschließlich begrenzt auf bzw. spezifisch für eine PNH. Die Patientenrelevanz im vorliegenden Anwendungsgebiet wird daher als unklar bewertet und der Endpunkt ergänzend dargestellt.

Retikulozytenzahl

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

Operationalisierung

Beschreibung

Der pU legt im Dossier ergänzend die Veränderung der absoluten Retikulozytenzahl zwischen Baseline und dem Ende der RCP (Woche 24) zur Beurteilung des Therapieansprechens vor.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

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

Validität

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

MAVE

Der Endpunkt „MAVE“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Ein schweres unerwünschtes vaskuläres Ereignis (MAVE) war in der Studie APPLY-PNH definiert als eines der folgenden Ereignisse:

- Akuter peripherer Gefäßverschluss
- Amputation (nicht traumatisch, nicht diabetisch)
- Zerebraler Arterienverschluss / Schlaganfall
- Zerebraler Venenverschluss
- Dermale Thrombose
- Gangrän (nicht traumatisch, nicht diabetisch)
- Lebervenen-/Pfortaderthrombose (Budd-Chiari-Syndrom)
- Mesenteriale/Viszerale arterielle Thrombose oder Infarkt
- Mesenteriale/Viszerale Venenthrombose oder -infarkt
- Myokardinfarkt
- Lungenembolie
- Nierenarterienthrombose
- Nierenvenenthrombose
- Thrombophlebitis / Tiefe Venenthrombose
- Transitorische ischämische Attacke
- Instabile Angina pectoris
- Andere

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz und Validität

Das Auftreten schwerer unerwünschter vaskulärer Ereignisse ist patientenrelevant. Die Erhebung wird als valide erachtet. Es wird angemerkt, dass entsprechende Ereignisse sowohl über den Endpunkt „MAVE“ als auch über den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ abgebildet werden; eine Doppelerfassung kann nicht ausgeschlossen werden.

2.3.3 Lebensqualität

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

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

Beschreibung der Operationalisierung und Bewertung der Validität siehe Kapitel 2.3.2.

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

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

Operationalisierung

Beschreibung

Ein unerwünschtes Ereignis (UE) war definiert als jedes ungünstige und unbeabsichtigte Ereignis (einschließlich anormaler Laborbefunde, Symptome oder Krankheit), unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit dem Studienmedikament besteht oder nicht.

Abnormale Laborwerte oder Testergebnisse stellen nur dann ein UE dar, wenn sie mindestens zu klinischen Anzeichen oder Symptomen führten, als klinisch bedeutsam angesehen wurden oder eine Therapie erforderlich machten. Es wurden Häufigkeit und Schweregrad von UE erfasst, die während der randomisierten Behandlung mit der Studienmedikation auftraten oder sich in Bezug auf den Schweregrad verschlechterten. 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 (bzw. zum Tag vor der nächsten geplanten Dosis im Anti-C5-Antikörper-Arm) oder dem Zeitpunkt der Visite zu Tag 168 (je nachdem, was früher eintrat) auftraten. Die standardisierte Kodierung erfolgte mittels Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 25.0) nach Systemorgan-klasse und Preferred Term.

Die Klassifikation der UE nach Schweregrad erfolgte anhand folgender Kriterien:

- Leicht: Vorübergehende Beschwerden, ohne die Beeinträchtigung von Alltagsaktivitäten.
- Moderat: Beschwerden in einem Ausmaß, welches die Alltagsaktivitäten beeinträchtigt.
- Schwer: Verhinderung von Alltagsaktivitäten.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) wurden Ereignisse definiert, die:

- zum Tode führen;
- unmittelbar lebensbedrohend waren;
- zu einer anhaltenden oder schwerwiegenden Behinderung/Invalidität führen;
- eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich ziehen;
- eine Hospitalisierung oder deren Verlängerung erforderlich machen, ausgenommen:
 - Routinebehandlung oder Überwachung der Studienindikation, die nicht im Zusammenhang mit einer Verschlechterung der Erkrankung stand;

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

Ebenfalls unter SUE erfasst wurden alle bösartigen Neubildungen, durch Arzneimittel übertragene Infektionen sowie der vorsätzliche Missbrauch von Arzneimitteln, unabhängig davon, ob ein klinisches Ereignis eingetreten ist.

Zusätzlich werden im Dossier ergänzend die Gesamtrate der UE, die eine Hospitalisierung bzw. deren Verlängerung erforderlich machten, und die Gesamtraten der UE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse berichtet. Bei Letzteren wurden die Preferred Terms „Durchbruchhämolyse“ und „Hämoglobinurie“ ausgeschlossen, da diese laut pU eindeutig auf die Grunderkrankung zurückzuführen sind.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Folgende UE von besonderem Interesse wurden prädefiniert:

- Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Systemorganklasse), schwere UE und SUE
- Infektionen mit bekapselten Bakterien (CMQ)
- Schwerwiegende Hämolyse / Thrombose (CMQ)
- Tubuläre Degeneration im Hoden (CMQ)
- Hypothyreose (SMQ)
- Erniedrigte Thrombozytenzahl (CMQ)

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Zudem werden die Auswertungen ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse als unzureichend erachtet, da diese lediglich zwei erkrankungsbezogene Ereignisse (Durchbruchhämolyse und Hämoglobinurie) als erkrankungsbezogen einstufen. Es ist davon auszugehen, dass in den resultierenden Analysen weiterhin erkrankungsbezogene UE enthalten sind, weshalb die vorgelegten Analysen keine zusätzlichen Aussagen bezüglich der Sicherheit ermöglichen.

Patientenrelevanz und Validität

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen. Die Patientenrelevanz von Laborparametern ist unklar. Die Erhebung der UE wird als valide bewertet. Die ergänzend dargestellte Gesamtrate der UE, welche eine Hospitalisierung erforderlich machten, wird als nicht relevant für die Nutzenbewertung angesehen.

2.3.5 Erhebungszeitpunkte

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

Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie APPLY-PNH

Studienphase	Screening	Randomisierte Studienphase												Extensionsphase						
	Tag	-56 bis -1	1	7	14	28	42	56	84	112	126	140	154	168	175 ¹⁾	196	224	252	280	308
Woche	-8 bis -1	1	1	2	4	6	8	12	16	18	20	22	24	25	28	32	36	40	44	48
Endpunkt																				
Gesamt mortalität ²⁾	kontinuierlich																			
Hämoglobin ³⁾	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Transfusionsvermeidung ⁴⁾	kontinuierlich																			
Durchbruchhämolyse ⁴⁾	kontinuierlich																			
MAVE	kontinuierlich																			
PRO ⁵⁾	x ⁶⁾	x	x ⁷⁾	x		x		x		x	x	x	x		x	x	x	x	x	x
Unerwünschte Ereignisse	kontinuierlich																			

¹⁾ Die Visite wurde lediglich bei Personen im Vergleichsarm durchgeführt, die an der Extensionsphase teilnahmen.

²⁾ Wird als Teil der Sicherheit erfasst.

³⁾ Co-primärer Endpunkt, wird aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt.

⁴⁾ Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

⁵⁾ Beinhaltet die PRO-Instrumente EORTC QLQ-C30, EQ-5D-VAS, FACIT-Fatigue und PGIS.

⁶⁾ Die erste Erhebung mit PRO-Instrument sollte vor der Bewertung aller anderen Endpunkte erfolgen.

⁷⁾ Es wurden lediglich der FACIT-Fatigue und PGIS zu dieser Visite erhoben.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale; MAVE: Schweres unerwünschtes vaskuläres Ereignis; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PRO: Patient-Reported Outcome.

2.4 Statistische Methoden

Analysepopulationen

- Full Analysis Set (FAS): Alle randomisierten Personen, welche die Studienmedikation zugewiesen bekommen haben; primäre Population für die Wirksamkeitsanalysen. Die Daten wurden nach dem Intention-to-Treat (ITT)-Prinzip ausgewertet.
- Safety Analysis Set (SAS): Alle randomisierten Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die Auswertung mit diesem Analyseset basierte auf der tatsächlich erhaltenen Behandlung.

Datenschnitte

Die Datenschnitte in der Studie APPLY-PNH wurden wie präspezifiziert zum primären Datenschnitt vom 26.09.2022 (Interimsanalyse) und zum finalen Datenschnitt vom 06.03.2023 durchgeführt.

Nach dem finalen Datenschnitt vom 06.03.2023 wurde festgestellt, dass eine EK-Transfusion innerhalb der RCP bei einer bislang als transfusionsfrei gewerteten Person im Interventionsarm erfasst worden war. Aufgrund dessen ergaben sich numerische Änderungen in verschiedenen Endpunkten, darunter „Transfusionsvermeidung“. Der fehlerhafte Datensatz wurde nachträglich

korrigiert und in einem „Supplementary Report“ dargestellt. Die im Dossier des pU dargestellten Ergebnisse beruhen auf dem finalen Datensatz mit Datenbankschluss vom 06.03.2023 in der korrigierten Fassung.

Für die Nutzenbewertung berücksichtigte Studienperioden

In der Studie APPLY-PNH liegen zwei Studienphasen vor (offene, randomisiert kontrollierte Behandlungsphase; unkontrollierte Extensionsphase) vor. Für die Nutzenbewertung werden sowohl die 24-wöchige RCP als auch die Daten der anschließenden Extensionsphase als unkontrollierte Langzeitdaten (48 Wochen) für die Endpunkte „Transfusionsvermeidung“ und „Mortalität“ herangezogen.

Die Analyse wesentlicher Endpunkte erfolgte ab Woche 2 bis Woche 24 bzw. Woche 48. Eine Rationale für die Erhebung ab Woche 2 konnte in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden. Es werden Auswertungen ab Beginn der Behandlungsphase (Tag 1) präferiert.

Präspezifizierte Subgruppenanalysen

Die folgenden Subgruppenanalysen waren für den co-primären Endpunkt präspezifiziert:

- Zeit seit der Diagnose (< 5 Jahre; ≥ 5 Jahre)
- Alter (< 45 Jahre; ≥ 45 Jahre)
- Geschlecht (männlich; weiblich)
- Hb-Wert zu Baseline (< 9 g/dl; ≥ 9 g/dl)
- Vorgeschichte von MAVE vor dem Screening (ja; nein)
- Vorheriger Anti-C5-Antikörper in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung (Eculizumab; Ravulizumab)
- Transfusion in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung (ja; nein)
- Anzahl Transfusionen in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung (< 2; ≥ 2)
- LDH-Wert zu Baseline ($\leq 1,5 \times \text{ULN}$; $> 1,5 \times \text{ULN}$)
- Dauer der Vorbehandlung mit einem Anti-C5-Antikörper (< 12 Monate; ≥ 12 Monate)

Die präspezifizierte Subgruppenanalyse nach dem Merkmal „LDH-Wert zu Baseline“ wurde, aufgrund der geringen Subgruppengröße von lediglich 7 Personen mit einem LDH-Wert zu Baseline von $> 1,5 \times \text{ULN}$, nicht durchgeführt. Im Zuge der Subgruppenanalysen wurden mögliche Effektmodifikationen anhand der Interaktionsterme untersucht. Dazu wurde das logistische Regressionsmodell um die Subgruppenvariable und den Interaktionsterm (Behandlung \times Subgruppenvariable) erweitert. Es ergab sich für keine der a priori geplanten Subgruppenanalysen ein Interaktions-p-Wert von $< 0,05$. Weitere Subgruppenanalysen wurden nicht durchgeführt.

Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen

Die Auswertung des co-primären Endpunkts „Hb-Erhöhung um ≥ 2 g/dl sowie auf ≥ 12 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung“ und des Endpunkts „Transfusionsvermeidung“ erfolgte über Responderanalysen, welche über geschätzte marginale Responderanteile ermittelt werden.

Für die Berechnung der marginale Responderanteile wird zunächst eine logistische Regression mit Behandlung und folgenden Kovariaten durchgeführt:

- Stratifizierungsfaktoren (vorheriger Anti-C5-Antikörper, Transfusionshistorie in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung)
- Geschlecht
- Alter (dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 45 Jahre)
- Hb-Wert zu Baseline (dichotomisiert mit dem Schwellenwert ≥ 9 g/dl)

Die dadurch erhaltenen Maximum-Likelihood-Schätzer der Kovariaten wurden verwendet, um die prädiktive Responsewahrscheinlichkeit pro Person zu erhalten. Im letzten Schritt erfolgte die Berechnung der marginalen Responderanteile über das arithmetische Mittel der zuvor ermittelten patientenindividuellen prädiktiven Responsewahrscheinlichkeiten. Für den co-primären Endpunkt wurde das logistische Regressionsmodell zudem durch die „Firth’s Penalized Maximum Likelihood“-Methode ergänzt, da im Vergleichsarm keiner der Studienteilnehmenden ein Ansprechen erreichte (vollständige Separation). Das Relative Risiko (RR) wurde anhand des Quotienten der marginalen Responderanteile abgeleitet. Die Berechnung des p-Werts erfolgte unter Verwendung der marginalen Responderanteile mithilfe des logistischen Regressionsmodells.

Die Auswertung der PRO erfolgte mittels Responderanalysen. Es werden zwei Methoden vorgelegt, die vom pU als marginale Responderanalysen (mit Adjustierung) und „einfache“ Responderanalysen unterteilt werden: Für die marginalen Responderanteile wurde ein „Generalisiertes lineares gemischtes Modell“ (GLMM) unter Verwendung einer Logit-Link-Funktion mit der Beobachtungszeit (Visite in Wochen) als kontinuierliche Kovariate sowie den Modellthermen „Behandlung“, „Baseline-Wert“ und den Interaktionsthermen „Visite × Behandlung“, „Visite × Baseline-Wert“, „Visite × Visite × Behandlung“ und „Visite × Visite × Baseline-Wert“ geschätzt. Die Strata der Randomisierung wurden nicht berücksichtigt. Die ermittelten prädiktiven Responsewahrscheinlichkeiten wurden anschließend über die 4 Visiten zwischen Woche 18 und Woche 24 gemittelt. Die Responderanteile, das RR und die Risikodifferenz wurden per Bootstrapping ermittelt. Das Odds Ratio mit 95%-Wald-Konfidenzintervall (KI) und der p-Wert wurden hingegen aus dem GLMM geschätzt.

Für die „einfache“ Responderanalyse wurde der Durchschnittswert pro Person über die 4 Visiten gebildet und anschließend der Responderanteil berechnet. Es genügte ein beobachteter Wert zu den 4 Messzeitpunkten. Das RR wurde mit 95%-Wald-KI und p-Wert berechnet.

Während für die Responderanalyse der PRO mindestens ein Wert zu den 4 Visiten zwischen Woche 18 und Woche 24 vorliegen musste und dieser anschließend gemittelt wurde, wenn mehrere Werte vorlagen, sollte die Erhöhung bzw. Stabilisierung des Hb-Werts (co-primärer Endpunkt) bei 3 von 4 Visiten nachgewiesen werden. Anders als bei den PRO wurden die wiederholten Messwerte nicht gemittelt und sind als eine bestätigende Response bzgl. der Veränderung des Hb-Werts zu betrachten.

Fehlende Werte und Daten-Imputation

Aufgrund des geringen Anteils fehlender Werte, wurden alle Analysen auf der Grundlage der verfügbaren Daten durchgeführt. Es wurde keine Daten-Imputation beschrieben.

Einschätzung der statistischen Auswertungen

Für die Auswertung der Endpunkte „Hb-Erhöhung um ≥ 2 g/dl sowie auf ≥ 12 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung“ und „Transfusionsvermeidung“ berechnet der pU marginale Responderanteile, welche um die oben genannten Kovariaten adjustiert wurden. „Einfache“ Responderanalysen wurden hier nicht vorgelegt.

Bei den PRO werden sowohl modellbasierte als auch „einfache“ Responderanalysen vorgelegt. Im Gegensatz zu den Auswertungen „Hb-Erhöhung um ≥ 2 g/dl sowie auf ≥ 12 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung“ und „Transfusionsvermeidung“ wird hierfür ein GLMM benutzt, um mithilfe quadratischer Terme für die Visiten sowie Adjustierungen für Baseline-Werte und deren Interaktionen den zeitlichen Verlauf genauer schätzen zu können. Andere Kovariaten wie z. B. die Strata werden bei dieser Analyse nicht verwendet. Es zeigt sich in der grafischen Darstellung der Mittelwerte über die Visiten (z. B. des FACIT-Fatigue), dass die Werte nicht linear verlaufen. Das GLMM schätzt die Responsewahrscheinlichkeit für jeden Zeitpunkt und berücksichtigt Abhängig-

keitsstrukturen in longitudinalen Erhebungen mit Messwiederholungen. In einem zweiten Schritt wird die populationsspezifische Response auf Basis der individuellen personenspezifischen Response geschätzt. Die „einfachen“ Responderanalysen mitteln die Werte über die Zeitpunkte ohne weitere Annahmen bzw. mit der Annahme eines gleichen Werts über die Visiten. Beim GLMM wird für die finale populationsspezifische Schätzung des RR und des zugehörigen 95%-KI auf das Bootstrapping-Verfahren zurückgegriffen. Bootstrapping-Verfahren sind häufig effizient, aber können insbesondere bei kleinen Fallzahlen zu verzerrten Schätzern und Konfidenzintervallen durch eine unterschätzte Variabilität führen. Im Falle einer Überanpassung des Modells könnte durch Einbezug von komplexen Interaktionstermen mit fortgeschrittenen Annahmen an die Daten die Verallgemeinerbarkeit des geschätzten Behandlungseffekts eingeschränkt sein. Es ist unklar, ob sich die Interpretation des durch das Modell geschätzten populationsspezifischen Behandlungseffekts im Gegensatz zum „einfachen“ Behandlungseffekt ändert aufgrund z. B. der Modellierung der unterschiedlichen Responsewahrscheinlichkeiten pro Visite und Heranziehen eines Zeitintervalls (Woche 18 bis Woche 24) anstatt eines Zeitpunkts. Aufgrund der genannten Limitationen bezüglich der Validität des Schätzers und insbesondere der unklaren Verallgemeinerbarkeit und Interpretierbarkeit, wird dieser im Anhang dargestellt und die einfachen Responderanalysen zur Nutzenbewertung herangezogen. Für die ergänzend dargestellten Endpunkte „Hb-Erhöhung um ≥ 2 g/dl sowie auf ≥ 12 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung“ und „Transfusionsvermeidung“ werden bei den modellbasierten marginalen Responderraten keine so komplexen Annahmen über die zeitlichen Verläufe im Modell mit ggf. einer Änderung der Interpretation des Behandlungseffekts vorgenommen. Andere Auswertungen wurden zu diesen Endpunkten nicht vorgelegt.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 7: Verzerrungspotential der Studie APPLY-PNH

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patientin/Patient	Verblindung Behandlungsperson	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
APPLY-PNH	Ja ¹⁾	Ja	Nein ²⁾	Nein ²⁾	Nein	Nein	Hoch

¹⁾ Stratifizierte Randomisierung (Vorbehandlung, Transfusionshistorie) mittels IRT-System.

²⁾ Offenes Studiendesign.

Abkürzungen: IRT: Interactive Response Technology.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird aufgrund des offenen Designs als hoch eingeschätzt (siehe Tabelle 7). Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie APPLY-PNH

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Gesamtmortalität	Nein ¹⁾	Ja	Nein	Nein	Niedrig
Transfusionsvermeidung ²⁾	Nein	Ja	Nein	Ja ³⁾	Hoch
Hämoglobinwert-assoziierte Endpunkte ²⁾	Nein ⁴⁾	Ja	Nein	Nein	Hoch
FACIT-Fatigue	Nein	Nein ⁵⁾	Nein	Ja ⁶⁾	Hoch
PGIS	Nein	Nein ⁵⁾	Nein	Ja ⁶⁾	Hoch
EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Symptome	Nein	Nein ⁵⁾	Nein	Ja ⁶⁾	Hoch
EQ-5D-VAS	Nein	Nein ⁵⁾	Nein	Ja ⁶⁾	Hoch
Durchbruchhämolyse ²⁾	Nein	Ja	Nein	Nein	Hoch
MAVE	Nein ⁷⁾	Ja	Nein	Ja ⁸⁾	Unklar
EORTC QLQ-C30 <ul style="list-style-type: none"> • Funktionsskalen • Skala „Allgemeiner Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ 	Nein	Nein ⁵⁾	Nein	Ja ⁶⁾	Hoch
Unerwünschte Ereignisse	Nein ⁹⁾	Ja	Nein	Ja ¹⁰⁾	Hoch

¹⁾ Mortalität ist ein objektiv messbarer Endpunkt, es ergibt sich durch das offene Studiendesign kein erhöhtes Verzerrungspotential.

²⁾ Die Endpunkte werden ergänzend bzw. aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt.

³⁾ Der Analysezeitraum für Transfusionsvermeidung beschränkt sich während der RCP auf 22 Wochen (Woche 2 bis Woche 24). Zwischen Tag 1 und Woche 2 wurden bereits EK-Transfusionen durchgeführt bzw. die definierten Transfusionskriterien erfüllt, welche nicht in die Auswertung des Endpunkts eingingen.

⁴⁾ Die Veränderung des Hb-Werts ist ein objektiv messbarer Endpunkt. Laut Endpunktdefinition ist Veränderung des Hb-Werts gekoppelt an eine gleichzeitige Transfusionsvermeidung, welche bei einem Hb-Wert ≤ 9 g/dl symptomabhängig ist und somit aufgrund des offenen Studiendesigns ein erhöhtes Verzerrungspotential aufweist.

⁵⁾ Fehlende Werte von $> 10\%$ im Kontrollarm und ein entsprechender Unterschied von $> 10\%$ in den Rücklaufquoten zum Studienende zwischen den beiden Studienarmen.

⁶⁾ Randomisierungsstrata wurden bei der Analyse nicht berücksichtigt.

⁷⁾ Die definierten schweren unerwünschten vaskulären Ereignisse erscheinen als ausreichend schwerwiegend, sodass nicht von einer Verzerrung aufgrund des offenen Designs ausgegangen wird.

⁸⁾ Im Vergleichsarm hatten knapp 10 % (9,2 %) mehr Personen eine Vorgeschichte von mind. einem MAVE.

⁹⁾ Das Verzerrungspotential kann sich aufgrund unterschiedlicher Erhebungsstrategien für einzelne Auswertungen bezüglich der UE unterscheiden.

¹⁰⁾ Da die Patientinnen und Patienten des Anti-C5-Antikörper-Arms die gleiche Therapie erhalten wie vor der Randomisierung, ist davon auszugehen, dass diese entgegen der Behandlung mit einer neuen Therapie (Iptacopan-Arm) bereits eine nachgewiesene Verträglichkeit aufweisen.

Abkürzungen: EK: Erythrozytenkonzentrat; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale; Hb: Hämoglobin; ITT: Intention to Treat; MAVE: Schweres unerwünschtes vaskuläres Ereignis; PGIS: Patient Global Impression of Severity; UE: Unerwünschtes Ereignis.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien

Im Folgenden werden die Ergebnisse der 24-wöchigen randomisierten kontrollierten Behandlungsphase (RCP) mit dem primären Datenschnitt vom 26.09.2022 (Interimsanalyse) dargestellt. Für die Endpunkte „Gesamtmortalität“ und „Transfusionsvermeidung“ wurden zusätzlich die unkontrollierten Langzeitdaten der Extensionsphase bis Woche 48 herangezogen (ergänzend im Anhang). Die Anzahl der Personen, welche an der Extensionsphase teilnahmen und diese beendet haben, ist Tabelle 9 zu entnehmen.

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Tabelle 9: Allgemeine Angaben; Studie APPLY-PNH

Studie APPLY-PNH Allgemeine Angaben	Iptacopan	Anti-C5-Antikörper
FAS ¹⁾ , n (%)	62 (100)	35 (100)
SAS, n (%)	62 (100)	35 (100)
RCP		
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%)	1 (1,6)	0
Aufgrund von: Schwangerschaft	1 (1,6)	
Abbruch der Studie, n (%)	0	0
Mediane Behandlungsdauer in Wochen (min; max)	24,1 (20,1; 24,4)	24,1 (23,7; 26,9)
Mediane Beobachtungsdauer in Wochen (min; max)	24,1 (23,7; 26,1)	24,1 (23,7; 27,9)
Extensionsphase²⁾		
Teilnahme an Extensionsphase, n (%)	61 (98,4)	34 ³⁾ (97,1)
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation, n (%)	1 (1,6)	0
Aufgrund von: Schwangerschaft	1 (1,6)	
Abbruch der Studie, n (%)	0	0

¹⁾ Definition siehe Kapitel 2.4.

²⁾ Während der Extensionsphase erhielten alle Patienten und Patientinnen den Wirkstoff Iptacopan.

³⁾ Eine Person nahm aufgrund des klinischen Zustands und auf Anraten des Studienpersonals nicht an der Extensionsphase teil.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; RCP: Randomisiert kontrollierte Studienphase; SAS: Safety Analysis Set.

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation; Studie APPLY-PNH

Studie APPLY-PNH Charakterisierung der Studienpopulation	Iptacopan N = 62	Anti-C5-Antikörper N = 35
<i>Alter (Jahre)</i>		
MW (SD)	51,7 (16,9)	49,8 (16,7)
Median (min; max)	53,0 (22,0; 84,0)	45,0 (20,0; 82,0)
<i>Altersgruppe (Jahre), n (%)</i>		
18 bis < 65	44 (71)	27 (77,1)
65 bis < 75	12 (19,4)	7 (20,0)
> 75	6 (9,7)	1 (2,9)
<i>Geschlecht, n (%)</i>		
männlich	19 (30,6)	11 (31,4)
weiblich	43 (69,4)	24 (68,6)

Studie APPLY-PNH Charakterisierung der Studienpopulation	Iptacopan N = 62	Anti-C5-Antikörper N = 35
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i>		
kaukasisch/weiß	48 (77,4)	26 (74,3)
schwarz/afroamerikanisch	2 (3,2)	2 (5,7)
asiatisch	12 (19,4)	7 (20)
<i>Region, n (%)</i>		
Europa ¹⁾	45 (72,6)	27 (77,1)
USA	6 (9,7)	2 (5,7)
andere	11 (17,7)	6 (17,1)
<i>Krankheitsdauer (zu Screening) in Jahre</i>		
MW (SD)	11,88 (9,8)	13,54 (10,9)
Median (min; max)	9,03 (0,7; 40,2)	11,6 (1,5; 42,0)
<i>Zeit seit der Diagnose, n (%)</i>		
< 5 Jahre	18 (29,0)	11 (31,4)
≥ 5 Jahre	44 (71,0)	24 (68,6)
<i>Transfusion in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung, n (%)</i>		
ja	35 (56,5)	21 (60,0)
nein	27 (43,5)	14 (40,0)
<i>Zahl der Transfusionen in den letzten 6 Monaten vor Randomisierung, n (%)</i>		
< 2	38 (61,3)	21 (60,0)
≥ 2	24 (38,7)	14 (40,0)
<i>Zahl der Transfusionen in den 6 Monaten vor Randomisierung bei Personen Transfusion</i>		
N ²⁾	35	21
MW (SD)	3,1 (2,58)	4,0 (4,34)
Median (min; max)	2,0 (1,0; 13,0)	2,0 (1,0; 19,0)
<i>Hämoglobin zu Baseline (g/dl)</i>		
MW (SD)	8,93 (0,70)	8,85 (0,89)
Median (min; max)	8,95 (6,80; 9,95)	8,95 (6,20; 9,90)
<i>Hämoglobin zu Baseline, n (%)</i>		
< 9 g/dl	32 (51,6)	18 (51,4)
≥ 9 g/dl	30 (48,4)	17 (48,6)
<i>LDH-Spiegel zu Baseline (U/l)</i>		
MW (SD)	269,1 (70,1)	272,7 (84,8)
Median (min; max)	267,5 (150,0; 539,0)	261,0 (133,0; 562,0)
<i>LDH-Spiegel zu Baseline, n (%)</i>		
≤ 1,5 × ULN	58 (93,5)	32 (91,4)
> 1,5 × ULN	4 (6,5)	3 (8,6)
<i>Retikulozytenzahl im Blut (10⁹ Zellen/l)</i>		
MW (SD)	193,2 (83,6)	190,6 (80,9)
Median (min; max)	176,6 (51,0; 562,8)	159,6 (90,0; 411,6)
<i>Thrombozytenzahl im Blut (10⁹ Zellen/l)</i>		
MW (SD)	160,2 (63,8)	147,3 (77)
Median (min; max)	148 (33; 348)	138 (39; 355)
<i>Gesamte PNH-Erythrozyten-Klonggröße zu Baseline (%)</i>		
MW (SD)	64,7 (27,5)	57,4 (29,7)
Median (min; max)	66,0 (10,6; 99,9)	52,8 (9,82; 99,4)

Studie APPLY-PNH Charakterisierung der Studienpopulation	Iptacopan N = 62	Anti-C5-Antikörper N = 35
<i>Gesamte PNH-Granulozyten-Klongröße zu Baseline (%)</i> N ²⁾ MW (SD) Median (min; max)	60 94,4 (8,8) 98,1 (56,5; 100,4)	35 93,1 (7,86) 96,1 (65,8; 100)
<i>Gesamte PNH-Monozyten-Klongröße zu Baseline (%)</i> N ²⁾ MW (SD) Median (min; max)	61 94,8 (8,06) 97,9 (62,3; 100,0)	35 94,7 (6,03) 97,03 (73,6; 99,9)
<i>Vorgeschichte von mind. einem MAVE, n (%)</i> ja nein	12 (19,4) 50 (80,6)	10 (28,6) 25 (71,4)
<i>Vorgeschichte einer aplastischen Anämie, n (%)</i>	9 (14,5)	5 (14,3)
<i>Anzahl der Personen mit mind. einem PNH-assoziierten Symptom zu Baseline, n (%)</i>	39 (62,9)	24 (68,6)
<i>PNH-assoziierte Symptome zu Baseline, n (%)</i> Hämoglobinurie Empfundene Schwäche oder Müdigkeit Kurzatmigkeit / Dyspnoe Dysphagie / Schluckbeschwerden Brustschmerzen Abdomineller Schmerz Erektile Dysfunktion	10 (16,1) 32 (51,6) 18 (29,0) 6 (9,7) 2 (3,2) 1 (1,6) 1 (5,3) ³⁾	4 (11,4) 23 (65,7) 12 (34,3) 6 (17,1) 4 (11,4) 4 (11,4) 2 (18,2) ³⁾
<i>Anti-C5-Antikörper in den 6 Monaten vor Randomisierung</i> Eculizumab Ravulizumab	40 (64,5) 22 (35,5)	23 (65,7) 12 (34,3)
<i>Dauer der Anti-C5-Antikörper-Behandlung (in Jahren)⁴⁾</i> MW (SD) Median (min; max)	3,80 (3,57) 2,56 (0,5; 16,6)	4,23 (3,87) 2,74 (0,4; 16,3)
<i>Dauer der Anti-C5-Antikörper-Behandlung nach Kategorie, n (%)</i> < 12 Monate ≥ 12 Monate	11 (17,7) 51 (82,3)	6 (17,1) 29 (82,9)
<i>Eculizumab-Dosierung (in mg)</i> N ²⁾ MW (SD) Median (min; max)	40 937,5 (100,5) 900 (900; 1.200)	23 1004,3 (171,8) 900 (900; 1.500)
<i>Ravulizumab-Dosierung (in mg)</i> N ²⁾ MW (SD) Median (min; max)	22 3.177,3 (177,1) 3.300 (3.000; 3.600)	12 3.200,0 (195,4) 3.300 (3.000; 3.600)
<i>Baseline-FACIT-Fatigue (Gesamtscore)</i> N ²⁾ MW (SD) Median (min; max)	62 34,7 (9,8) 34,8 (11,0; 52,0)	33 30,8 (11,5) 31,5 (10,0; 50,0)

¹⁾ Deutschland, Frankreich, Italien, Niederlande, Spanien, Tschechien, Vereinigtes Königreich.

²⁾ Anzahl der Personen mit vorliegenden Werten.

³⁾ Prozentsatz berechnet aus der Anzahl männlicher Patienten.

⁴⁾ Dauer der Anti-C5-Behandlung wird berechnet als: Datum des Behandlungsendes - Datum des Behandlungsbeginns + 1.

Abkürzungen: FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale; LDH: Laktatdehydrogenase; MAVE: Schweres unerwünschtes vaskuläres Ereignis; MW: Mittelwert; N: Zahl der randomisierten Personen; PNH: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; SD: Standardabweichung; ULN: Upper Limit of Normal.

Protokollverletzungen

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

Begleitmedikation

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

3.2 Mortalität

In der Studie APPLY-PNH wurden Todesfälle im Rahmen der Sicherheitserhebung erhoben. Während der gesamten Studiendauer von 48 Wochen (RCP und Extensionsphase) sind keine Todesfälle aufgetreten.

3.3 Morbidität

3.3.1 Transfusionsvermeidung (ergänzend dargestellt)

Tabelle 11: Transfusionsvermeidung; Studie APPLY-PNH, FAS (Datenschnitt: 26.09.2022 (RCP) sowie 06.03.2023 (Extensionsphase))

Studie APPLY-PNH Transfusionsvermeidung (ergänzend dargestellt)	Iptacopan N = 62	Anti-C5- Antikörper N = 35	RR [95%-KI] p-Wert ¹⁾
RCP – Tag 1 bis Woche 24			
Personen, die im Studienverlauf mind. einmal die Transfusionskriterien erfüllt haben, n (%)	8 (12,9)	21 (60,0)	k. A.
Personen, die tatsächlich eine Transfusion erhalten haben, n (%)	5 (8,1)	19 (54,3)	k. A.
RCP – Woche 2 bis Woche 24			
<i>Transfusionsvermeidung</i> ²⁾ n (%)	59 (95,2)	14 (40,0)	k. A. ³⁾
Modellgeschätzter Responderanteil (%) [95%-KI] ⁴⁾	95,0 [88,6; 100,0]	39,7 [23,7; 56,6]	2,39 [1,66; 4,01] ⁴⁾ < 0,0001
RCP + Extensionsphase – Woche 2 bis Woche 48⁵⁾			
<i>Transfusionsvermeidung</i> ²⁾ n (%)	57 (91,9)	14 (40,0)	k. A. ³⁾
Modellgeschätzter Responderanteil (%) [95%-KI] ⁴⁾	90,3 [82,3; 96,4]	40,7 [25,7; 56,6]	2,23 [1,57; 3,51] ⁴⁾ < 0,001

¹⁾ P-Wert (zweiseitig) aus bedingter logistischer Regression, d. h. bedingt auf die 4 Strata resultierend aus den beiden Stratifizierungsfaktoren mit „Behandlung“, „Geschlecht“, „Alter“ und „Hb-Wert zu Baseline“ als Kovariaten.

²⁾ Personen, die zwischen Woche 2 und Woche 24 der RCP keine EK-Transfusion erhielten bzw. keine der im Studienprotokoll spezifizierten Transfusionskriterien erfüllten.

³⁾ Keine Angabe des naiven RR.

⁴⁾ Modellgeschätzte marginale Responderanteile und RR aus logistischer Regression mit Intercept und Behandlung sowie „Stratifizierungsfaktoren“, „Geschlecht“, „Alter“ und „Hb-Wert zu Baseline“ als Kovariaten. Herleitung des 95%-KI mittels Bootstrapping.

⁵⁾ Für den Anti-C5-Antikörper-Arm wurde angenommen, dass alle Personen, die zwischen Woche 2 und Woche 24 transfusionsfrei waren, bis Woche 48 transfusionsfrei blieben. Es wurden die entsprechenden Werte imputiert. Für den Iptacopan-Arm wurde der beobachtete Anteil zwischen Woche 2 und Woche 48 herangezogen.

Abkürzungen: EK: Erythrozytenkonzentrat; FAS: Full Analysis Set; Hb: Hämoglobin; k. A. Keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; RCP: Randomisiert kontrollierte Studienphase; RR: Relatives Risiko.

3.3.2 Fatigue

FACIT-Fatigue

Tabelle 12: Verbesserung des FACIT-Fatigue; Studie APPLY-PNH, FAS (Datenschnitt: 26.09.2022 (RCP))

Studie APPLY-PNH FACIT-Fatigue ¹⁾	Iptacopan N = 62	Anti-C5-Antikörper N = 35	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert
Anteil d. Personen mit Verbesserung ³⁾⁴⁾ , n/N ⁵⁾ (%)	32/62 (51,6)	3/31 (9,7)	5,33 [1,77; 16,06]; 0,003

¹⁾ Die Skalenspannweite beträgt 0 bis 52. Höhere Werte zeigen geringere Beeinträchtigungen an.

²⁾ RR ohne Adjustierung mit 95%-Wald-KI. Bei Nullereignis in einem Behandlungsarm wurde jedem Behandlungsarm ein Patient mit 0,5 Ereignissen hinzugefügt.

³⁾ Zunahme des Scores um ≥ 8 Punkte, entsprechend 15 % der Skalenspannweite.

⁴⁾ Verbesserung zu Woche 18 bis Woche 24 gegenüber Baseline. Es wurden die Mittelwerte der beobachteten Werte für die 4 Visiten zwischen Woche 18 bis Woche 24 dargestellt. Durch die hohen Rücklaufquoten zu den in die Berechnung der Mittelwerte einbezogenen Visiten wird das Vorgehen als adäquat befunden.

⁵⁾ Anzahl Personen mit ausgefüllten Fragebogen zu Baseline sowie zu mind. einer Visite im Zeitraum von Woche 18 bis Woche 24.

Abkürzungen: FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; RCP: Randomisiert kontrollierte Studienphase; RR: Relatives Risiko.

PGIS

Tabelle 13: Verbesserung des PGIS; Studie APPLY-PNH, FAS (Datenschnitt vom 26.09.2022 (RCP))

Studie APPLY-PNH PGIS ¹⁾	Iptacopan N = 62	Anti-C5-Antikörper N = 35	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert
Anteil d. Personen mit Verbesserung ³⁾⁴⁾ , n/N ⁵⁾ (%)	27/62 (43,6)	5/31 (16,1)	2,70 [1,15; 6,33]; 0,02

¹⁾ 5-Punkte-Likert-Skala von 0 („keine Symptome“) bis 4 („sehr schwere Symptome“).

²⁾ RR ohne Adjustierung mit 95%-Wald-KI. Bei Nullereignis in einem Behandlungsarm wurde jedem Behandlungsarm ein Patient mit 0,5 Ereignissen hinzugefügt.

³⁾ Als Verbesserung ist der Wechsel in ≥ 1 tiefere Kategorie definiert.

⁴⁾ Verbesserung zu Woche 18 bis Woche 24 gegenüber Baseline. Es wurden die Mittelwerte der beobachteten Werte für die 4 Visiten zwischen Woche 18 bis Woche 24 dargestellt. Durch die hohen Rücklaufquoten zu den in die Berechnung der Mittelwerte einbezogenen Visiten wird das Vorgehen als adäquat befunden.

⁵⁾ Anzahl Personen mit ausgefüllten Fragebogen zu Baseline sowie zu mind. einer Visite im Zeitraum von Woche 18 bis Woche 24.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; PGIS: Patient Global Impression of Severity; RCP: Randomisiert kontrollierte Studienphase; RR: Relatives Risiko.

3.3.3 EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Symptome

Tabelle 14: Verbesserung der Symptomatik mittels EORTC QLQ-C30; Studie APPLY-PNH, FAS
(Datenschnitt: 26.09.2022 (RCP))

Studie APPLY-PNH Verbesserung im EORTC QLQ-C30 ¹⁾ Anteil der Personen mit Verbesserung ³⁾⁴⁾	Iptacopan N = 62 n/N ⁵⁾ (%)	Anti-C5-Antikörper N = 35 n/N ⁵⁾ (%)	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert
Symptomskala „Fatigue“	40/62 (64,5)	12/31 (38,7)	1,67 [1,03; 2,69]; 0,04
Symptomskala „Schmerz“	16/62 (25,8)	6/31 (19,4)	1,33 [0,58; 3,07]; 0,50
Symptom „Dyspnoe“	44/62 (71,0)	10/31 (32,3)	2,20 [1,29; 3,75]; 0,004
Symptom „Schlaflosigkeit“	30/62 (48,4)	12/31 (38,7)	1,25 [0,75; 2,09]; 0,39
Ergänzend dargestellt			
Symptomskala „Übelkeit und Erbrechen“	8/62 (12,9)	4/31 (12,9)	1,00 [0,33; 3,07]; 1,00
Symptom „Appetitverlust“	15/62 (24,2)	8/31 (25,8)	0,94 [0,45; 1,97]; 0,87
Symptom „Obstipation“	6/62 (9,7)	2/31 (6,5)	1,50 [0,32; 7,00]; 0,61
Symptom „Diarrhö“	6/62 (9,7)	4/31 (12,9)	0,75 [0,23; 2,46]; 0,64

¹⁾ Werte von 0 bis 100; höhere Werte entsprechen einer schwereren Krankheitssymptomatik.

²⁾ RR ohne Adjustierung mit 95%-Wald-KI. Bei Nullereignis in einem Behandlungsarm wurde jedem Behandlungsarm ein Patient mit 0,5 Ereignissen hinzugefügt.

³⁾ Eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zu Baseline wurde als Verbesserung angesehen.

⁴⁾ Verbesserung zu Woche 18 bis Woche 24 gegenüber Baseline. Es wurden die Mittelwerte der beobachteten Werte für die 4 Visiten zwischen Woche 18 bis Woche 24 dargestellt. Durch die hohen Rücklaufquoten zu den in die Berechnung der Mittelwerte einbezogenen Visiten wird das Vorgehen als adäquat befunden.

⁵⁾ Anzahl Personen mit ausgefüllten Fragebogen zu Baseline sowie zu mind. einer Visite im Zeitraum von Woche 18 bis Woche 24.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; RCP: Randomisiert kontrollierte Studienphase; RR: Relatives Risiko.

3.3.4 EQ-5D-VAS

Tabelle 15: Verbesserung der EQ-5D-VAS; Studie APPLY-PNH, FAS (Datenschnitt: 26.09.2022 (RCP))

Studie APPLY-PNH EQ-5D-VAS ¹⁾	Iptacopan N = 62	Anti-C5-Antikörper N = 35	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert
Anteil d. Personen mit Verbesserung ³⁾⁴⁾ , n/N ⁵⁾ (%)	26/62 (41,9)	3/31 (9,7)	4,33 [1,42; 13,21]; 0,01

¹⁾ Werte von 0 bis 100; höhere Werte entsprechen einem besseren Gesundheitszustand.

²⁾ RR ohne Adjustierung mit 95%-Wald-KI. Bei Nullereignis in einem Behandlungsarm wurde jedem Behandlungsarm ein Patient mit 0,5 Ereignissen hinzugefügt.

³⁾ Zunahme des Scores um ≥ 15 Punkte, entsprechend 15 % der Skalenspannweite.

⁴⁾ Verbesserung zu Woche 18 bis Woche 24 gegenüber Baseline. Es wurden die Mittelwerte der beobachteten Werte für die 4 Visiten zwischen Woche 18 bis Woche 24 dargestellt. Durch die hohen Rücklaufquoten zu den in die Berechnung der Mittelwerte einbezogenen Visiten wird das Vorgehen als adäquat befunden.

⁵⁾ Anzahl Personen mit ausgefüllten Fragebogen zu Baseline sowie zu mind. einer Visite im Zeitraum von Woche 18 bis Woche 24.

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; RCP: Randomisiert kontrollierte Studienphase; RR: Relatives Risiko.

3.3.5 Durchbruchhämolyse (ergänzend dargestellt)

Tabelle 16: Auftreten einer Durchbruchhämolyse; Studie APPLY-PNH, FAS (Datenschnitt: 26.09.2022 (RCP))

Studie APPLY-PNH Durchbruchhämolyse ¹⁾ (ergänzend dargestellt)	Iptacopan N = 62	Anti-C5- Antikörper N = 35	Ratenverhältnis [95%-KI]; p-Wert ²⁾
Personen mit mind. einem Ereignis, n (%)	2 (3,2)	6 (17,1)	-
Durchbruchhämolyse-Rate (Ereignisse)	2	11	-
Adjustierte jährliche Rate [95%-KI] ²⁾	0,07 [0,02; 0,31]	0,67 [0,26; 1,72]	0,10 [0,02; 0,61]; 0,0118
Personen mit EK-Transfusion aufgrund von Durchbruchhämolyse, n (%) ³⁾	1 (50,0)	5 (83,3)	-
LDH-Wert $> 1,5 \times$ ULN sowie erhöhter LDH-Wert im Vergleich zu den letzten beiden Messungen, n (%)	2 (3,2)	6 (17,1)	-
Absinken des Hb-Werts um ≥ 2 g/dl ⁴⁾ , n (%)	2 (3,2)	4 (11,4)	-
Mind. 1 Anzeichen/Symptom, n (%)	1 (1,6)	6 (17,1)	-
Dysphagie	0 (0)	4 (11,4)	
Fatigue	1 (1,6)	5 (14,3)	
Schmerzkrise	0 (0)	3 (8,6)	
Massive Hämoglobinurie	0 (0)	3 (8,6)	
Andere Anzeichen / Symptome	0 (0)	4 (11,4)	

¹⁾ Definiert als Auftreten eines erhöhten LDH-Werts ($> 1,5 \times$ ULN sowie Erhöhung im Vergleich zu den letzten beiden Messungen) in Verbindung mit dem Vorliegen eines klinischen Hämolysezeichens (d. h. Abfall des Hb-Werts um mind. 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).

²⁾ Basierend auf Negativ-Binomial-Regressionsmodell mit der logarithmierten Beobachtungszeit als Offset-Variable und der Behandlung sowie „Stratifizierungsfaktoren“, „Geschlecht“, „Alter“ und „Hb-Wert zu Baseline“ als Kovariaten.

³⁾ Prozentualer Anteil beruht auf Personen mit Durchbruchhämolyse.

⁴⁾ Absinken des Hb-Werts im Vergleich zur vorherigen Messung oder einer Messung innerhalb der letzten 15 Tage.

Abkürzungen: EK: Erythrozytenkonzentrat; FAS: Full Analysis Set; Hb: Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; PNH: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; RCP: Randomisiert kontrollierte Studienphase; ULN: Upper Limit of Normal.

3.3.6 MAVE

Tabelle 17: Auftreten von MAVE; Studie APPLY-PNH, FAS (Datenschnitt: 26.09.2022 (RCP))

Studie APPLY-PNH MAVE	Iptacopan N = 62	Anti-C5-Antikörper N = 35	Ratenverhältnis [95%-KI]; p-Wert ¹⁾
MAVE, n (%)	1 (1,6)	0 (0)	-
Transitorische ischämische Attacke	1 (1,6)	0 (0)	
Adjustierte jährliche Rate [95%-KI] ¹⁾	0,03 [0,00; 0,25]	0,00 [0,00; 0,00]	n. a.; 0,32

¹⁾ Basierend auf einem Poisson-Regressionsmodell mit der logarithmierten Beobachtungszeit als Offset-Variable und der Behandlung als Faktor.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MAVE: Schweres unerwünschtes vaskuläres Ereignis; n. a.: nicht anwendbar; RCP: Randomisiert kontrollierte Studienphase.

3.4 Lebensqualität

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

Tabelle 18: Verbesserung der Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30; Studie APPLY-PNH, FAS (Datenschnitt: 26.09.2022 (RCP))

Studie APPLY-PNH Verbesserung im EORTC QLQ-C30 ¹⁾ Anteil der Personen mit Verbesserung ³⁾⁴⁾	Iptacopan N = 62 n/N ⁵⁾ (%)	Anti-C5-Antikörper N = 35 n/N ⁵⁾ (%)	RR [95%-KI] ²⁾ ; p-Wert
Skala „Körperliche Funktion“	38/62 (61,3)	7/31 (22,6)	2,71 [1,37; 5,36]; 0,004
Skala „Rollenfunktion“	31/62 (50,0)	8/31 (25,8)	1,94 [1,01; 3,70]; 0,045
Skala „Emotionale Funktion“	25/62 (40,3)	4/31 (12,9)	3,13 [1,19; 8,19]; 0,02
Skala „Kognitive Funktion“	22/62 (35,5)	9/31 (29,0)	1,22 [0,64; 2,33]; 0,54
Skala „Soziale Funktion“	27/62 (43,5)	8/31 (25,8)	1,69 [0,87; 3,27]; 0,12
Skala „Allgemeiner Gesundheitsstatus / Lebensqualität“	37/62 (59,7)	7/31 (22,6)	2,64 [1,33; 5,23]; 0,01

¹⁾ Werte von 0 bis 100; höhere Werte entsprechen einer besseren Funktion bzw. Gesundheit/Lebensqualität.

²⁾ RR ohne Adjustierung mit 95%-Wald-KI. Bei Nullereignis in einem Behandlungsarm wurde jedem Behandlungsarm ein Patient mit 0,5 Ereignissen hinzugefügt.

³⁾ Eine Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte im Vergleich zu Baseline wurde als Verbesserung angesehen.

⁴⁾ Verbesserung zu Woche 18 bis Woche 24 gegenüber Baseline. Es wurden die Mittelwerte der beobachteten Werte für die 4 Visiten zwischen Woche 18 bis Woche 24 dargestellt. Durch die hohen Rücklaufquoten zu den in die Berechnung der Mittelwerte einbezogenen Visiten wird das Vorgehen als adäquat befunden.

⁵⁾ Anzahl Personen mit ausgefüllten Fragebogen zu Baseline sowie zu mind. einer Visite im Zeitraum von Woche 18 bis Woche 24.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; RCP: Randomisiert kontrollierte Studienphase; RR: Relatives Risiko.

3.5 Sicherheit

Die mediane Behandlungsdauer war in beiden Studienarmen mit jeweils 169 Tagen (24 Wochen) identisch. Die Auswertung der UE erfolgte entsprechend auf den naiven Proportionen (Anteil der Personen mit mindestens einem UE) sowie der Berechnung der RR. In den mit dem Dossier eingereichten Unterlagen ist eine geringfügige Diskrepanz zwischen den dargestellten Ergebnissen der Sicherheit von Studienbericht und Modul 4 ersichtlich. Die Darstellung der Sicherheit basiert daher auf den in Modul 4 dargestellten Ergebnissen.

Tabelle 19: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studie APPLY-PNH, SAS (Datenschnitt: 26.09.2022 (RCP))

Studie APPLY-PNH Zusammenfassung der UE Personen mit mindestens einem ...	Iptacopan N = 62 n (%)	Anti-C5-Antikörper N = 35 n (%)	RR [95%-KI]¹⁾; p-Wert²⁾
UE (ergänzend dargestellt)	52 (83,9)	28 (80,0)	
UE CTCAE-Grad ≥ 3	3 (4,8)	3 (8,6)	0,56 [0,12; 2,65]; 0,47
SUE	6 (9,7)	5 (14,3)	0,68 [0,22; 2,06]; 0,49
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	0 (0)	0 (0)	n. a.

¹⁾ Berechnung von RR mit 95%-Wald-KI aus der Vierfeldertafel. In Fällen, in denen in einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten, wurde für die Schätzung der RR eine Stetigkeitskorrektur durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle der Vierfeldertafel angewendet.

²⁾ Wald-p-Wert (zweiseitig) des RR.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; n. a.: nicht anwendbar; RCP: Randomisiert kontrollierte Studienphase; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 20: UE mit Inzidenz ≥ 10 %; Studie APPLY-PNH, SAS (Datenschnitt: 26.09.2022 (RCP))

Studie APPLY-PNH UE MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Iptacopan N = 62 n (%)	Anti-C5-Antikörper N = 35 n (%)	RR [95%-KI]¹⁾; p-Wert²⁾
Infektionen und parasitäre Erkrankungen³⁾	25 (40,3)	17 (48,6)	0,83 [0,53; 1,31]; 0,42
Nasopharyngitis	7 (11,3)	3 (8,6)	1,32 [0,36; 4,77]; 0,68
COVID-19	5 (8,1)	9 (25,7)	0,31 [0,11; 0,86]; 0,03
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	20 (32,3)	6 (17,1)	1,88 [0,83; 4,24]; 0,13
Diarrhö	9 (14,5)	2 (5,7)	2,54 [0,58; 11,10]; 0,21
Erkrankungen des Nervensystems	16 (25,8)	1 (2,9)	9,03 [1,25; 65,24]; 0,03
Kopfschmerzen	11 (17,7)	1 (2,9)	6,21 [0,84; 46,10]; 0,07

Studie APPLY-PNH UE <i>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</i>	Iptacopan N = 62 n (%)	Anti-C5- Antikörper N = 35 n (%)	RR [95%-KI] ¹⁾ ; p-Wert ²⁾
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	8 (12,9)	8 (22,9)	0,56 [0,23; 1,37]; 0,21
Durchbruchhämolyse	2 (3,2)	6 (17,1)	0,19 [0,04; 0,88]; 0,03
Untersuchungen	12 (19,4)	5 (14,3)	1,35 [0,52; 3,53]; 0,53
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	12 (19,4)	5 (14,3)	1,35 [0,52; 3,53]; 0,53
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	10 (16,1)	4 (11,4)	1,41 [0,48; 4,17]; 0,53
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	7 (11,3)	1 (2,9)	3,95 [0,51; 30,82]; 0,19

¹⁾ Berechnung von RR mit 95%-Wald-KI aus der Vierfeldertafel. In Fällen, in denen in einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten, wurde für die Schätzung der RR eine Stetigkeitskorrektur durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle der Vierfeldertafel angewendet.

²⁾ Wald-p-Wert (zweiseitig) des RR.

³⁾ UE von besonderem Interesse.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; KI: Konfidenzintervall; RCP: Randomisiert kontrollierte Studienphase; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwere unerwünschte Ereignisse

Tabelle 21: Schwere UE (Grad ≥ 3), die bei $\geq 5\%$ der Personen in mind. einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie APPLY-PNH, SAS (Datenschnitt: 26.09.2022 (RCP))

Studie APPLY-PNH Schwere UE <i>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</i>	Iptacopan N = 62 n (%)	Anti-C5- Antikörper N = 35 n (%)	RR [95%-KI] ¹⁾ ; p-Wert ²⁾
Infektionen und parasitäre Erkrankungen³⁾	1 (1,6)	2 (5,7)	0,28 [0,03; 3,00]; 0,29
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (1,6)	2 (5,7)	0,28 [0,03; 3,00]; 0,29

¹⁾ Berechnung von RR mit 95%-Wald-KI aus der Vierfeldertafel; In Fällen, in denen in einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten, wurde für die Schätzung der RR eine Stetigkeitskorrektur durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle der Vierfeldertafel angewendet.

²⁾ Wald-p-Wert (zweiseitig) des RR.

³⁾ Als UE von besonderem Interesse definiert.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; KI: Konfidenzintervall; RCP: Randomisiert kontrollierte Studienphase; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 22: SUE, die bei $\geq 5\%$ der Personen in mind. einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie APPLY-PNH, SAS (Datenschnitt: 26.09.2022 (RCP))

Studie APPLY-PNH SUE MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Iptacopan N = 62 n (%)	Anti-C5- Antikörper N = 35 n (%)	RR [95%-KI] ¹⁾ ; p-Wert ²⁾
Infektionen und parasitäre Erkrankungen³⁾	2 (3,2)	3 (8,6)	0,38 [0,07; 2,15]; 0,27
COVID-19	1 (1,6)	2 (5,7)	0,28 [0,03; 3,00]; 0,29
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0)	2 (5,7)	0,11 [0,01; 2,32]; 0,16

¹⁾ Berechnung von RR mit 95%-Wald-KI aus der Vierfeldertafel; In Fällen, in denen in einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten, wurde für die Schätzung der RR eine Stetigkeitskorrektur durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle der Vierfeldertafel angewendet.

²⁾ Wald-p-Wert (zweiseitig) des RR.

³⁾ Als UE von besonderem Interesse definiert.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; KI: Konfidenzintervall; RCP: Randomisiert kontrollierte Studienphase; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Tabelle 23: UE von besonderem Interesse; Studie APPLY-PNH, SAS (Datenschnitt: 26.09.2022 (RCP))

Studie APPLY-PNH UE von besonderem Interesse Schweregrad	Iptacopan N = 62 n (%)	Anti-C5- Antikörper N = 35 n (%)	RR [95%-KI] ¹⁾ ; p-Wert ²⁾
Erniedrigte Thrombozytenzahl			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	4 (6,5)	0 (0)	5,14 [0,28; 92,81]; 0,27
Schwere UE (Grad ≥ 3)	0 (0)	0 (0)	n. a.
SUE	0 (0)	0 (0)	n. a.
Infektionen mit bekapselten Bakterien			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	2 (3,2)	1 (2,9)	1,13 [0,11; 12,01]; 0,92
Schwere UE (Grad ≥ 3)	0 (0)	1 (2,9)	0,19 [$< 0,01$; 4,55]; 0,31
SUE	1 (1,6)	1 (2,9)	0,56 [0,04; 8,75]; 0,68
PNH-Hämolyse und Thrombose			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	10 (16,1)	10 (28,6)	0,56 [0,26; 1,22]; 0,15
Schwere UE (Grad ≥ 3)	1 (1,6)	3 (8,6)	0,19 [0,02; 1,74]; 0,14
SUE	1 (1,6)	3 (8,6)	0,19 [0,02; 1,74]; 0,14
Schwere oder schwerwiegende Infektionen			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	2 (3,2)	3 (8,6)	0,38 [0,07; 2,15]; 0,27
Schwere UE (Grad ≥ 3)	1 (1,6)	2 (5,7)	0,28 [0,03; 3,00]; 0,29
SUE	2 (3,2)	3 (8,6)	0,38 [0,07; 2,15]; 0,27

Studie APPLY-PNH UE von besonderem Interesse Schweregrad	Iptacopan N = 62 n (%)	Anti-C5- Antikörper N = 35 n (%)	RR [95%-KI]¹⁾; p-Wert²⁾
Testikuläre Effekte			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	1 (1,6)	0 (0)	1,71 [0,07; 40,99]; 0,74
Schwere UE (Grad ≥ 3)	0 (0)	0 (0)	n. a.
SUE	0 (0)	0 (0)	n. a.
Veränderungen im Zusammenhang mit der Schilddrüse			
UE (unabhängig vom Schweregrad)	1 (1,6)	0 (0)	1,71 [0,07; 40,99]; 0,74
Schwere UE (Grad ≥ 3)	0 (0)	0 (0)	n. a.
SUE	0 (0)	0 (0)	n. a.

¹⁾ Berechnung von RR mit 95%-Wald-KI aus der Vierfeldertafel. In Fällen, in denen in einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten, wurde für die Schätzung der RR eine Stetigkeitskorrektur durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle der Vierfeldertafel angewendet.

²⁾ Wald-p-Wert (zweiseitig) des RR.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; n. a.: nicht anwendbar; PNH: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; RCP: Randomisiert kontrollierte Studienphase; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Iptacopan

Die vorliegende Bewertung von Iptacopan bezieht sich auf das Anwendungsgebiet der Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie aufweisen. Gemäß Fachinformation beträgt die zugelassene Dosierung für Iptacopan 200 mg, welche zweimal täglich oral einzunehmen ist.

Für die Bewertung liegen Daten der pivotalen Studie APPLY-PNH vor, in die Patientinnen und Patienten mit PNH (RBC-Klonggröße $\geq 10\%$ zu Studieneinschluss) eingeschlossen waren, die trotz mindestens sechsmonatiger stabiler Behandlung mit einem Anti-C5-Antikörper (Eculizumab oder Ravulizumab) weiterhin eine Anämie (mittlerer Hb-Wert < 10 g/dl) aufwiesen. Von der Studie ausgeschlossen wurden Personen mit einem Eculizumab-Dosierungsintervall von 11 oder weniger Tagen sowie Personen mit einem Ravulizumab-Dosierungsintervall von weniger als 8 Wochen. Weitere wesentliche Ausschlusskriterien waren vorliegende bzw. wiederkehrende Infektionen, schwere Komorbiditäten wie z. B. schwere Nierenerkrankung (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) sowie labordiagnostische Evidenz von Knochenmarkversagen. Inwieweit der Ausschluss von diesen Patientengruppen die Verallgemeinerbarkeit der Studienergebnisse beeinflusst ist unklar.

Die in der Studie eingesetzte Dosierung stimmt mit der empfohlenen Iptacopan-Anwendung gemäß Fachinformation überein.

4.2 Design und Methodik der Studie

Bei der pivotalen Studie APPLY-PNH handelt es sich um eine multizentrische, offene, randomisiert kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit des Faktor-B-Inhibitors Iptacopan (LNP023) im Vergleich zu Eculizumab oder Ravulizumab. Für die Studie wurden 125 Personen gescreent und letztlich 97 in die Studie eingeschlossen. Die häufigsten Ausschlussgründe waren das Nichterreichen des Einschlusskriteriums „Hb-Wert < 10 g/dl“ (11 Personen) sowie das Vorliegen einer labordiagnostischen Evidenz für Knochenmarkversagen (8 Personen).

Die Studie umfasst eine Screening-Periode von 8 Wochen sowie eine anschließende randomisiert kontrollierte Behandlungsphase (RCP) und eine abschließende Extensionsphase von jeweils 24 Wochen. Für die RCP wurden die Patientinnen und Patienten nach der vorherigen Anti-C5-Antikörper-Therapie und der Transfusionshistorie der letzten 6 Monate stratifiziert und anschließend im Verhältnis 8:5 auf die beiden Studienarme randomisiert. Die 62 Personen des Interventionsarms erhielten während der RCP Iptacopan gemäß der in der Fachinformation beschriebenen Dosierung, während bei den 35 Personen des Vergleichsarms die zuvor erhaltene intravenöse Anti-C5-Antikörper-Therapie unverändert fortgeführt wurde. Es ist unklar, ob das unveränderte Fortführen der PNH-Therapie bei Vorliegen einer Anämie dem üblichen Vorgehen im deutschen Versorgungskontext entspricht.

Eine Patientin des Interventionsarms brach die Einnahme der Studienmedikation in der RCP aufgrund einer Schwangerschaft ab. Bis auf eine Person des Vergleichsarms (aufgrund des klinischen Zustands und dem Anraten des Studienpersonals), nahmen alle Patientinnen und Patienten an der Extensionsphase teil. Während der Extensionsphase erhielten alle Teilnehmenden den Wirkstoff Iptacopan gemäß der in der Fachinformation beschriebenen Dosierung. Eine Patientin des Interventionsarms brach die Einnahme der Studienmedikation in der Extensionsphase aufgrund einer Schwangerschaft ab.

Zur Untersuchung der Wirksamkeit von Iptacopan wurde in der Studie APPLY-PNH ein co-primärer Endpunkt definiert, welcher den Anteil der Personen mit Hb-Erhöhung um ≥ 2 g/dl bzw. auf ≥ 12 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung untersucht. Weitere sekundäre Endpunkte

waren „Transfusionsvermeidung“, „Durchbruchhämolyse“, Laborparameter sowie die Sicherheit und Verträglichkeit. Die Symptomatik und Lebensqualität wurden mittels der PRO-Instrumente „FACIT-Fatigue“, „PGIS“⁴⁴ „EORTC QLQ-C30“ und „EQ-5D-VAS“ erhoben.

Die Studie APPLY-PNH ist zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung abgeschlossen. Es liegen Auswertungen für den präspezifizierten ersten (Interimsanalyse) und zweiten (finalen) Datenschnitt vor.

Studienpopulation

Die Studienpopulation der RCP bestand aus 97 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit PNH und die Studie wurde vorrangig in Westeuropa (Deutschland, Frankreich, Italien, Niederlande, Spanien, Tschechien, Vereinigtes Königreich) durchgeführt. Ein Großteil der eingeschlossenen Personen war unter 65 Jahre alt (71 % im Interventionsarm vs. 77,1 % im Kontrollarm). Des Weiteren waren jeweils ca. zwei Drittel der Personen weiblich (69,4 % vs. 68,66 %) und zuvor mit Eculizumab (64,5 % vs. 65,7 %) behandelt. Es liegen somit limitierte Daten für ältere Alterskohorten, männliche Patienten sowie für die mit Ravulizumab vorbehandelten Personen vor. Die vorliegenden Studiencharakteristiken beider Behandlungsarme ist größtenteils als balanciert anzusehen.

Bewertung des Studiendesigns und Verzerrungspotential

Grundsätzlich ist das randomisiert kontrollierte Studiendesign geeignet, um die Wirksamkeit und Sicherheit der Iptacopan-Behandlung gegenüber der Anti-C5-Antikörper-Therapie zu untersuchen. Aufgrund des offenen Studiendesigns der Studie APPLY-PNH wird jedoch das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingeschätzt.

Die vom pU auf Basis der marginalen Responderanteile ermittelten Effektschätzer der PRO werden aufgrund einer möglicherweise eingeschränkten Verallgemeinerbarkeit und Interpretierbarkeit (siehe Kapitel 2.4) nicht zur Nutzenbewertung herangezogen und stattdessen die einfachen Responderanalysen mit den naiven RR berichtet.

4.3 Mortalität

In der Studie APPLY-PNH wurden Todesfälle im Rahmen der Sicherheit erhoben. Während der gesamten Studiendauer von 48 Wochen (RCP und Extensionsphase) sind keine Todesfälle aufgetreten.

4.4 Morbidität

Für die Endpunktkategorie „Morbidität“ legte der pU Daten bzgl. der Erhöhung des Hb-Werts um ≥ 2 g/dl bzw. auf ≥ 12 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung, Transfusionsvermeidung, Durchbruchhämolyse, Retikulozytenzahl, MAVE sowie zu der patientenberichteten Symptomatik anhand der PRO-Instrumente „FACIT-Fatigue“, „PGIS“, „EORTC QLQ-C30“ und „EQ-5D-VAS“ vor.

Für die Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse des Endpunkts „MAVE“ sowie die PRO-Instrumente herangezogen. Abweichend von der Einschätzung des pU wird die Relevanz einzelner Items der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 für das vorliegende Anwendungsgebiet als unklar eingeschätzt, sodass die Ergebnisse für diese Items lediglich ergänzend dargestellt wurden (Kapitel 3.3.3). Die detaillierte Bewertung der Endpunkte ist Kapitel 2.3 zu entnehmen.

Die Ergebnisse des co-primären Endpunkts „Hb-Erhöhung um ≥ 2 g/dl bzw. auf ≥ 12 g/dl bei mindestens 3 von 4 Erhebungen zwischen Woche 18 und Woche 24 und gleichzeitiger Transfusionsvermeidung zwischen Woche 2 und Woche 24“ sind aufgrund fehlender Patientenrelevanz aus Transparenzgründen im Anhang abgebildet.

„Transfusionsvermeidung zwischen Woche 2 und Woche 24“ wurde aufgrund der Einschränkung in der Operationalisierung als nicht patientenrelevant bewertet, da sich daraus keine unmittelbaren Aussagen zu einer patientenrelevanten langfristigen Vermeidung von Bluttransfusionen für die vorliegende Indikation ableiten lassen. Zur Einschätzung längerfristiger Iptacopan-Effekte wurden die Ergebnisse zur Transfusionsfreiheit zwischen Woche 2 und Woche 48 ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt. Da Analysen über die gesamte Behandlungsperiode beginnend mit Tag 1 bevorzugt werden, wurden ergänzend die deskriptiven Auswertungen zum Erhalt von EK-Transfusionen bzw. des Eintretens der festgelegten Transfusionskriterien zwischen Tag 1 und Woche 24 dargestellt (siehe Tabelle 11). Aus der ergänzenden Darstellung ist ersichtlich, dass 3 Personen im Interventionsarm und 2 im Vergleichsarm als transfundiert gewertet wurden (Non-Responder), da diese die Transfusionskriterien erfüllten, diese aber tatsächlich keine EK-Transfusion zwischen Tag 1 und Woche 24 erhielten. Für diese Personen ergibt sich entsprechend kein erhöhtes Risiko für Transfusionskomplikationen.

Der Endpunkt „Durchbruchhämolyse“ wurde aufgrund von Unklarheiten in der Operationalisierung und der damit verbundenen eingeschränkten Patientenrelevanz ebenfalls ergänzend dargestellt. Nähere Ausführungen zur Bewertung finden sich in Kapitel 2.3.

Fatigue

Die Auswertung der FACIT-Fatigue erfolgte mittels einer Responderanalyse zum Anteil der Personen mit einer Verbesserung zu Woche 18 bis Woche 24 gegenüber Baseline. Es musste entsprechend zu mindestens einer der vier Visiten zwischen Woche 18 bis Woche 24 ein Wert für den FACIT-Fatigue vorliegen. Lagen mehrere beobachtete Werte für den beschriebenen Zeitraum vor, wurde ein Mittelwert aus diesen gebildet. Bei der Interpretation der Ergebnisse der PRO-Instrumente ist daher zu beachten, dass es sich nicht um die Verbesserung zur Erhebung zu Woche 24 handelt, sondern um einen Durchschnittswert zwischen Woche 18 bis Woche 24. Für eine Verbesserung wurde ein Schwellenwert von ≥ 8 Punkten des FACIT-Fatigue-Scores herangezogen; dies entspricht 15 % der Skalenspannweite. In der Studie APPLY-PNH liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Iptacopan gegenüber der Anti-C5-Antikörper-Therapie vor, mit einem RR von 5,33 (95%-KI: [1,77; 16,06]) für die Verbesserung der Fatigue anhand des FACIT-Fatigue gegenüber Baseline.

Die Auswertung des PGIS erfolgte analog zum FACIT-Fatigue. Als Responsekriterium wurde eine Verbesserung des PGIS um mindestens eine Kategorie (entspricht 20 % der Skalenspannweite) herangezogen. In der Studie APPLY-PNH liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Iptacopan gegenüber der Anti-C5-Antikörper-Therapie vor, mit einem RR von 2,70 (95%-KI: [1,15; 6,33]) für die Verbesserung der Fatigue anhand des PGIS gegenüber Baseline. Es besteht eine inhaltliche Überschneidung sowohl mit dem FACIT-Fatigue als auch mit der Symptomskala „Fatigue“ des EORTC QLQ-C30.

EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Symptome

Die Auswertung des EORTC QLQ-C30 erfolgte analog zum FACIT-Fatigue. Für eine Verbesserung des EORTC QLQ-C30 gegenüber Baseline wurde eine Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte herangezogen. In der Studie APPLY-PNH liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Iptacopan gegenüber der Anti-C5-Antikörper-Therapie in der Symptomskala „Fatigue“ (RR = 1,67 (95%-KI: [1,03; 2,69])) und dem Symptom „Dyspnoe“ (RR = 2,20 (95%-KI: [1,29; 3,75])) vor. Bei der Symptomskala „Fatigue“ besteht eine inhaltliche Überschneidung mit dem FACIT-Fatigue und dem PGIS. Der FACIT-Fatigue erfasst neben der Ausprägung der Fatigue-Symptomatik auch den Einfluss dieser Symptomatik auf die Funktionalität im Alltag und bei sozialen Aktivitäten, und bildet somit die individuelle Belastung umfassender ab, als die Symptomskala „Fatigue“ des EORTC QLQ-C30. Für die patientenrelevante Symptomskala „Schmerz“ und das patientenrelevante Symptom „Schlaflosigkeit“ konnte kein statistisch signifikanter Unterschied beider Behandlungsgruppen festgestellt werden.

EQ-5D-VAS

Die Auswertung der EQ-5D-VAS erfolgte analog zum FACIT-Fatigue. Für eine Verbesserung der EQ-5D-VAS gegenüber Baseline wurde ein Schwellenwert von 15 Punkten herangezogen. In der Studie APPLY-PNH liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Iptacopan gegenüber der Anti-C5-Antikörper-Therapie vor, mit einem RR von 4,33 (95%-KI: [1,42; 13,21]) für die Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands gegenüber Baseline.

Da es sich um eine offene Studie handelt, sind die Ergebnisse der subjektiven patientenberichteten Endpunkte als potentiell hochverzerrt anzusehen. Weitere verzerrende Aspekte ergeben sich aus einem Anteil fehlender Werte > 10 % im Kontrollarm und den daraus resultierenden Unterschieden in der Rücklaufquote > 10 % zwischen den Studienarmen.

MAVE

Die Auswertung der MAVE erfolgte anhand der jährlichen Raten und dem entsprechenden Ratenverhältnis. Während der Studie APPLY-PNH wird lediglich ein MAVE („Transitorische ischämische Attacke“) bei einer Patientin im Iptacopan-Arm beschrieben. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Iptacopan und der Anti-C5-Antikörper-Therapie festgestellt werden.

4.5 Lebensqualität

In der Studie APPLY-PNH wurden die Funktionsskalen und die globale Skala „Allgemeiner Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ des EORTC QLQ-C30 als Endpunkt der Kategorie „Lebensqualität“ erhoben. Es liegen im gesamten Studienverlauf hohe Rücklaufquoten vor. Die Auswertung erfolgte analog des unter Morbidität aufgeführten Vorgehens für den EORTC QLQ-C30.

Es zeigte sich ein signifikanter Vorteil von Iptacopan gegenüber der Anti-C5-Antikörper-Therapie auf der Skala „Allgemeiner Gesundheitsstatus / Lebensqualität“ mit einem RR von 2,64 (95%-KI: [1,33; 5,23]). Weiterhin zeigte sich ein signifikanter Vorteil von Iptacopan gegenüber der Anti-C5-Antikörper-Therapie auf den Skalen „Körperliche Funktion“ (RR = 2,71 (95%-KI: [1,37; 5,36])), „Rollenfunktion“ (RR = 1,94 (95%-KI: [1,01; 3,70])) und „Emotionale Funktion“ (RR = 3,13 (95%-KI: [1,19; 8,19])).

Aufgrund des offenen Studiendesigns und des subjektiven, patientenberichteten Endpunkts ist von einem hohem Verzerrungspotential auszugehen. Weitere verzerrende Aspekte ergeben sich aus einem Anteil fehlender Werte > 10 % im Kontrollarm und den daraus resultierenden Unterschieden in der Rücklaufquote > 10 % zwischen den Studienarmen.

4.6 Sicherheit

In der Studie APPLY-PNH wurden jegliche UE und deren Schweregrad erfasst, welche nach der Verabreichung der ersten Studienmedikation auftraten oder welche sich in Bezug auf den Schweregrad verschlechterten. Für die Nutzenbewertung werden die UE herangezogen, welche während der RCP mit der medianen Behandlungsdauer von 169 Tagen (24 Wochen) auftraten. Es ist nicht davon auszugehen, dass sich die geringfügigen Unterschiede, die zwischen Studienbericht und Modul 4 dargestellten Ergebnisse zur Sicherheit, auf die berichteten RR auswirken (siehe Kapitel 3.5). Das Verzerrungspotential wird aufgrund des unverblindeten Studiendesigns als hoch bewertet.

Insgesamt traten während der 24-wöchigen RCP bei 83,9 % der Studienteilnehmenden im Iptacopan-Arm und bei 80 % im Anti-C5-Antikörper-Arm ein UE auf. Es wurden bei 4,8 % der Personen im Iptacopan- sowie bei 8,6 % im Anti-C5-Antikörper-Arm mindestens ein schweres UE erfasst. SUE sind bei 9,7 bzw. 14,3 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten. In beiden Behandlungsarmen gab es keine Therapieabbrüche aufgrund von UE. Es ist zu beachten, dass

Ereignisse der Grunderkrankung in den Ergebnissen abgebildet sind. Hinsichtlich der Gesamtraten sind keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen während der RCP der Studie APPLY-PNH zu erkennen.

Auf Ebene der Systemorganklassen wurden am häufigsten „Infektionen“ bei 25 Personen (40,3 %) unter Behandlung von Iptacopan und bei 17 (48,6 %) unter Anti-C5-Antikörper-Therapie berichtet. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Iptacopan (RR = 9,03 (95%-KI: [1,25; 65,24])) für die Systemorganklasse „Erkrankungen des Nervensystems“. Dieser Systemorganklassen ist der am häufigsten aufgetretene Preferred Term im Iptacopan-Arm „Kopfschmerzen“ zugeordnet, welcher bei 11 Personen (17,7 %) im Iptacopan-Arm und bei 1 Person im Kontrollarm auftrat (RR = 6,21 (95%-KI: [0,84; 46,10])). Der am häufigsten aufgetretene Preferred Term im Anti-C5-Antikörper-Arm war „COVID-19“ und trat bei 9 Personen (25,7 %) im Iptacopan-Arm und bei 5 (8,1 %) im Kontrollarm auf; das resultierende RR von 0,31 (95%-KI: [0,11; 0,86]) zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Iptacopan an. Es zeigte sich ebenfalls für den Preferred Term „Durchbruchhämolyse“ ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Iptacopan mit einem RR von 0,19 (95%-KI: [0,04; 0,88]). Auf Ebene der Systemorganklassen und Preferred Terms für schwere UE und SUE sowie für alle UE von besonderem Interesse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Iptacopan ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Personen mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen. Die Nutzenbewertung von Iptacopan basiert auf der zulassungsbegründenden Studie APPLY-PNH, einer multizentrischen, offenen, randomisiert kontrollierten Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit des Faktor-B-Inhibitors Iptacopan im Vergleich zu den Anti-C5-Antikörpern Eculizumab oder Ravulizumab, bei vorbehandelten Patientinnen und Patienten.

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

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

Tabelle 24: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie APPLY-PNH

Studie APPLY-PNH Darstellung der Ergebnisse	Iptacopan N = 62		Anti-C5-Antikörper N = 35		Iptacopan vs. Anti-C5-Antikörper	Effekt
Mortalität						
	N ¹⁾	Personen mit Ereignis, n (%)	N ¹⁾	Personen mit Ereignis, n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert	
Todesfälle	62	0	35	0	-	\leftrightarrow
Morbidität						
	N ²⁾	Personen mit Ereignis, n (%)	N ²⁾	Personen mit Ereignis, n (%)	RR [95%-KI] ³⁾ ; p-Wert	
FACIT-Fatigue⁴⁾ (Verbesserung um \geq 8 Punkte)⁵⁾						
	62	32 (51,6)	31	3 (9,7)	5,33 [1,77; 16,06]; 0,003	\uparrow
Fatigue mittels PGIS⁶⁾ (Verbesserung um \geq 1 Kategorie)⁵⁾						
	62	27 (43,6)	31	5 (16,1)	2,70 [1,15; 6,33]; 0,02	\uparrow
Symptomatik mittels EORTC QLQ-C30⁷⁾ (Verbesserung um \geq 10 Punkte)⁵⁾						
Symptomskala „Fatigue“	62	40 (64,5)	31	12 (38,7)	1,67 [1,03; 2,69]; 0,04	\uparrow
Symptomskala „Schmerz“	62	16 (25,8)	31	6 (19,4)	1,33 [0,58; 3,07]; 0,50	\leftrightarrow
Symptom „Dyspnoe“	62	44 (71,0)	31	10 (32,3)	2,20 [1,29; 3,75]; 0,004	\uparrow
Symptom „Schlaflosigkeit“	62	30 (48,4)	31	12 (38,7)	1,25 [0,75; 2,09]; 0,39	\leftrightarrow
EQ-5D-VAS⁸⁾ (Verbesserung um \geq 15 Punkte)⁵⁾						
	62	26 (41,9)	31	3 (9,7)	4,33 [1,42; 13,21]; 0,01	\uparrow

Studie APPLY-PNH Darstellung der Ergebnisse	Iptacopan N = 62		Anti-C5-Antikörper N = 35		Iptacopan vs. Anti-C5-Antikörper	Effekt
MAVE						
	<i>N¹⁾</i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>N¹⁾</i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>Ratenverhältnis [95%-KI]; p-Wert⁹⁾</i>	
	62	1 (1,6)	35	0	k. A.; 0,32	↔
Lebensqualität						
	<i>N²⁾</i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>N²⁾</i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>RR [95%-KI]³⁾; p-Wert</i>	
Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30¹⁰⁾ (Verbesserung um ≥ 10 Punkte)⁵⁾						
Skala „Körperliche Funktion“	62	38 (61,3)	31	7 (22,6)	2,71 [1,37; 5,36]; 0,004	↑
Skala „Rollenfunktion“	62	31 (50,0)	31	8 (25,8)	1,94 [1,01; 3,70]; 0,045	↑
Skala „Emotionale Funktion“	62	25 (40,3)	31	4 (12,9)	3,13 [1,19; 8,19]; 0,02	↑
Skala „Kognitive Funktion“	62	22 (35,5)	31	9 (29,0)	1,22 [0,64; 2,33]; 0,54	↔
Skala „Soziale Funktion“	62	27 (43,5)	31	8 (25,8)	1,69 [0,87; 3,27]; 0,12	↔
Skala „Allgemeiner Gesundheitsstatus / Lebensqualität“	62	37 (59,7)	31	7 (22,6)	2,64 [1,33; 5,23]; 0,01	↑
Sicherheit¹¹⁾						
	<i>N¹⁾</i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>N¹⁾</i>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>RR [95%-KI]; p-Wert</i>	
UE CTCAE-Grad ≥ 3	62	3 (4,8)	35	3 (8,6)	0,56 [0,12; 2,65]; 0,47	↔
SUE	62	6 (9,7)	35	5 (14,3)	0,68 [0,22; 2,06]; 0,49	↔
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	62	0	35	0	-	↔

¹⁾ ITT-Population der Studie APPLY-PNH. Die ITT-Population entspricht dem SAS.

²⁾ Anzahl der berücksichtigten Personen in der Auswertung.

³⁾ RR ohne Adjustierung mit 95%-Wald-KI. Bei Nullereignis in einem Behandlungsarm wurde jedem Behandlungsarm ein Patient mit 0,5 Ereignissen hinzugefügt.

⁴⁾ Die Skalenspannweite beträgt 0 bis 52. Höhere Werte zeigen geringere Beeinträchtigungen an.

⁵⁾ Verbesserung zu Woche 18 bis Woche 24 ggü. Baseline. Es wurden jeweils die Mittelwerte der beobachteten Werte der 4 Visiten zwischen Woche 18 und Woche 24 dargestellt. Es musste zu mind. einer der 4 Visiten ein Wert vorliegen.

⁶⁾ 5-Punkte-Likert-Skala von 0 („keine Symptome“) bis 4 („sehr schwere Symptome“).

⁷⁾ Werte von 0 bis 100; höhere Werte entsprechen einer schwereren Krankheitssymptomatik.

⁸⁾ Werte von 0 bis 100; höhere Werte entsprechen einem besseren Gesundheitszustand.

⁹⁾ Ratenverhältnis der adjustierten jährlichen Rate. Basierend auf einem Poisson-Regressionsmodell mit der logarithmierten Beobachtungszeit als Offset-Variable und der Behandlung als Faktor.

¹⁰⁾ Werte von 0 bis 100; höhere Werte entsprechen einer besseren Funktion bzw. Gesundheit/Lebensqualität.

¹¹⁾ Weitere Ergebnisse zur Sicherheit (UE nach Organsystemen und Einzelereignisse) sind in Kapitel 3.5 dargestellt.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MAVE: Schweres unerwünschtes vasculäres Ereignis; PGIS: Patient Global Impression of Severity; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety Analysis Set; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Referenzen

1. **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.
2. **Bundesärztekammer (BÄK).** Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten; Gesamtnovelle 2020 [online]. Berlin (GER): BÄK; 2020. [Zugriff: 03.09.2024]. URL: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/old-files/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten-Gesamtnovelle_2020.pdf.
3. **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Österreichische Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (OEGHO), Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Onkologie (SGMO), Schweizerische Gesellschaft für Hämatologie (SGH+SSH).** Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) [online]. Last update: 06.2023. Berlin (GER): DGHO; 2023. [Zugriff: 17.09.2024]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtliche-haemoglobinurie-pnh/@@guideline/html/index.html>.
4. **European Medicines Agency (EMA).** Fabhalta: European public assessment report EMEA/H/C/005764/0000 [online]. Last update: 21.03.2024. Amsterdam (NED): EMA; 2024. [Zugriff: 02.07.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/fabhalta-public-assessment-report_en.pdf
5. **European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), Quality of Life Group.** EORTC quality of life questionnaire - core questionnaire (EORTC QLQ-C30), version 3 [online]. In: PROQOLID. Lyon (FRA): Mapi Research Trust; 2001. [Zugriff: 24.07.2024]. URL: <https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/eortc-quality-of-life-questionnaire-core-questionnaire>.
6. **Groth M, Singer S, Niedeggen C, Petermann-Meyer A, Röth A, Schrezenmeier H, et al.** Development of a disease-specific quality of life questionnaire for patients with aplastic anemia and/or paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (QLQ-AA/PNH) - report on phases I and II. *Annals of Hematology* 2017;96:171-181.
7. **Novartis.** Patient reported outcomes; studies CLNP023C12302 and CLNP023C12301, statistical analysis plan, amendment 2 [unveröffentlicht]. 04.08.2022.
8. **Novartis.** A randomized, multicenter, active-comparator controlled, open-label trial to evaluate efficacy and safety of oral, twice daily LNP023 in adult patients with PNH and residual anemia, despite treatment with an intravenous anti-C5 antibody (CLNP023C12302); amended clinical trial protocol, V02 [unveröffentlicht]. 2021.
9. **Novartis.** A randomized, multicenter, active-comparator controlled, open-label trial to evaluate efficacy and safety of oral, twice daily LNP023 in adult patients with PNH and residual anemia, despite treatment with an intravenous anti-C5 antibody (CLNP023C12302); clinical study report, final analysis [unveröffentlicht]. 2023.
10. **Novartis.** A randomized, multicenter, active-comparator controlled, open-label trial to evaluate efficacy and safety of oral, twice daily LNP023 in adult patients with PNH and residual anemia, despite treatment with an intravenous anti-C5 antibody (CLNP023C12302); clinical study report, primary endpoint analysis [unveröffentlicht]. 2023.

11. **Novartis.** A randomized, multicenter, active-comparator controlled, open-label trial to evaluate efficacy and safety of oral, twice daily LNP023 in adult patients with PNH and residual anemia, despite treatment with an intravenous anti-C5 antibody (CLNP023C12302); statistical analysis plan, amendment 2 [unveröffentlicht]. 2022.
12. **Novartis.** A randomized, multicenter, active-comparator controlled, open-label trial to evaluate efficacy and safety of oral, twice daily LNP023 in adult patients with PNH and residual anemia, despite treatment with an intravenous anti-C5 antibody (CLNP023C12302); supplementary clinical study report, v1.0 [unveröffentlicht]. 2023.
13. **Novartis Pharma.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A – Anhang 4-G: Iptacopan (Fabhalta), Vorbehandelte erwachsene Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie aufweisen; Ergänzende Analysen zur Studie APPLY-PNH [unveröffentlicht]. 26.06.2024.
14. **Novartis Pharma.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Iptacopan (Fabhalta), Vorbehandelte erwachsene Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie aufweisen; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 26.06.2024.
15. **Novartis Pharma.** Fabhalta 200 mg Hartkapseln [online]. 05.2024. [Zugriff: 03.09.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
16. **Weitz I, Meyers G, Lamy T, Cahn JY, Uranga M, García Vela J, et al.** Cross-sectional validation study of patient-reported outcomes in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Internal Medicine Journal* 2012;43(3):298-307.

Anhang

Hämoglobinwert-assoziierte Endpunkte

Tabelle 25: Hämoglobinwert-assoziierte Endpunkte; Studie APPLY-PNH, FAS (Datenschnitt: 26.09.2022 (RCP))

Studie APPLY-PNH Hämoglobinwert-assoziierte Endpunkte	Iptacopan N = 62	Anti-C5- Antikörper N = 35	RR [95%-KI]; p-Wert ¹⁾
Hb-Erhöhung um ≥ 2 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung ²⁾³⁾ n/N ⁴⁾ (%) Modellgeschätzter Responderanteil (%); [95%-KI] ⁵⁾	51/60 (85,0) 82,3; [73,4; 90,2]	0/35 (0) 2,0; [1,1; 4,1]	k. A. ⁶⁾ 40,20 [20,73; 74,82] ⁵⁾ ; < 0,0001
Hb-Erhöhung auf ≥ 12 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung ²⁾³⁾ n/N ⁴⁾ (%) Modellgeschätzter Responderanteil (%); [95%-KI] ⁵⁾	42/60 (70,0) 68,8; [58,4; 78,9]	0/35 (0) 1,8; [0,9; 4,0]	k. A. ⁶⁾ 38,22 [16,87; 78,63] ⁵⁾ ; < 0,0001

¹⁾ P-Wert (zweiseitig) aus logistischer Regression unter Verwendung der „Firth’s Penalized Maximum Likelihood“-Methode mit „Behandlung“, „Stratifizierungsfaktoren“, „Geschlecht“, „Alter“ und „Hb-Wert zu Baseline“ als Kovariaten.

²⁾ Hb-Erhöhung bei mind. 3 von 4 Visiten zwischen Woche 18 und Woche 24 sowie Transfusionsvermeidung zwischen Woche 2 und Woche 24.

³⁾ Personen, die zwischen Woche 2 und Woche 24 der RCP keine EK-Transfusion erhielten bzw. keine der im Studienprotokoll spezifizierten Transfusionskriterien erfüllten.

⁴⁾ Zahl der Personen in der Analyse (ohne fehlende Werte).

⁵⁾ Modellgeschätzte marginale Responderanteile und RR aus logistischer Regression unter Verwendung der „Firth’s Penalized Maximum Likelihood“-Methode mit Intercept und „Behandlung“, „Stratifizierungsfaktoren“, „Geschlecht“, „Alter“ und „Hb-Wert zu Baseline“ als Kovariaten. Herleitung des 95%-KI mittels Bootstrapping.

⁶⁾ Keine Angabe des naiven RR.

Abkürzungen: EK: Erythrozytenkonzentrat; FAS: Full Analysis Set; Hb: Hämoglobin; k. A. keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; RCP: Randomisiert kontrollierte Studienphase; RR: Relatives Risiko

Marginale Responderanteile der PRO

Die Tabellen 26 bis 30 zeigen jeweils die Ergebnisse der PRO mittels der Responderanalysen. Unter Verwendung einer GLMM-Analyse wurde der geschätzte Anteil der Personen mit einer Verbesserung ermittelt. Während aus dem Interventionsarm alle Personen in das Modell gingen, konnten aus dem Vergleichsarm lediglich 33 Personen berücksichtigt werden, die sowohl einen Baseline-Wert als auch einen Wert zu mindestens einem Folgezeitpunkt aufwiesen. Es ist zudem anzumerken, dass lediglich 31 Personen im Vergleichsarm einen Wert zur Baseline sowie mindestens einen Wert zum Studienende (definiert als Zeitraum von Woche 18 bis Woche 24) hatten. 2 Personen im Vergleichsarm gingen somit in das GLMM ein, ohne dass sie einen Wert für den für den Endpunkt definierten Zeitraum aufwiesen.

FACIT-Fatigue

Tabelle 26: Verbesserung des FACIT-Fatigue; Studie APPLY-PNH, FAS (Datenschnitt: 26.09.2022 (RCP))

Studie APPLY-PNH FACIT-Fatigue ¹⁾	Iptacopan N = 62	Anti-C5- Antikörper N = 35	RR [95%-KI]; p-Wert ²⁾
Anteil der Personen mit Verbesserung ³⁾⁴⁾ n/N ⁵⁾ (%) Modellgeschätzter Responderanteil (%); [95%-KI] ²⁾	32/62 (51,6) 53,8; [43,3; 63,6]	3/31 (9,7) 16,5; [7,4; 25,6]	3,23 [2,10; 7,36]; < 0,001

¹⁾ Die Skalenspannweite beträgt 0 bis 52. Höhere Werte zeigen geringere Beeinträchtigungen an.

²⁾ Basierend auf einem GLMM unter Verwendung einer Logit-Link-Funktion mit den Modelltermen „Behandlung“ und „Baseline-Wert“ sowie den Interaktionstermen „Visite × Behandlung“, „Visite × Baseline-Wert“, „Visite × Visite × Behandlung“ und „Visite × Visite × Baseline-Wert“. Die Zahl der Personen, die insgesamt in die Auswertung mittels GLMM eingingen, entspricht der Zahl der Personen mit Werten zu Baseline sowie zu mind. einem Folgezeitpunkt (62 Personen im Iptacopan-Arm bzw. 33 im Anti-C5-Antikörper-Arm). Herleitung des 95%-KI mittels Bootstrapping.

³⁾ Zunahme des Scores um ≥ 8 Punkte, entsprechend 15 % der Skalenspannweite.

⁴⁾ Verbesserung zu Woche 18 bis Woche 24 gegenüber Baseline. Es wurden die Mittelwerte der Schätzer für die 4 Visiten zwischen Woche 18 bis Woche 24 dargestellt. Durch die hohen Rücklaufquoten zu den in die Berechnung der Mittelwerte einbezogenen Visiten wird das Vorgehen als adäquat befunden.

⁵⁾ Anzahl der Personen mit ausgefülltem Fragebogen zu Baseline sowie zu mind. einer Visite im Zeitraum von Woche 18 bis Woche 24.

Abkürzungen: FACIT-Fatigue: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale; FAS: Full Analysis Set; GLMM: Generalisiertes lineares gemischtes Modell; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko

PGIS

Tabelle 27: Verbesserung des PGIS; Studie APPLY-PNH, FAS (Datenschnitt: 26.09.2022 (RCP))

Studie APPLY-PNH PGIS ¹⁾	Iptacopan N = 62	Anti-C5- Antikörper N = 35	RR [95%-KI]; p-Wert ²⁾
Anteil der Personen mit Verbesserung ³⁾⁴⁾ n/N ⁵⁾ (%) Modellgeschätzter Responderanteil (%); [95%-KI] ²⁾	27/62 (43,55) 59,2; [48,9; 69,0]	5/31 (16,13) 25,6; [15,5; 35,6]	2,30 [1,67; 3,70] < 0,001

¹⁾ 5-Punkte-Likert-Skala von 0 (= „keine Symptome“) bis 4 (= „sehr schwere Symptome“).

²⁾ Basierend auf einem GLMM unter Verwendung einer Logit-Link-Funktion mit den Modelltermen „Behandlung“ und „Baseline-Wert“ sowie den Interaktionstermen „Visite × Behandlung“, „Visite × Baseline-Wert“, „Visite × Visite × Behandlung“ und „Visite × Visite × Baseline-Wert“. Die Zahl der Personen, die insgesamt in die Auswertung mittels GLMM eingingen, entspricht der Zahl der Personen mit Werten zu Baseline sowie zu mind. einem Folgezeitpunkt (62 Personen im Iptacopan-Arm bzw. 33 im Anti-C5-Antikörper-Arm). Herleitung des 95%-KI mittels Bootstrapping.

³⁾ Zunahme um mind. eine Kategorie, entsprechend 20 % der Skalenspannweite.

⁴⁾ Verbesserung zu Woche 18 bis Woche 24 gegenüber Baseline. Es wurden die Mittelwerte der Schätzer für die 4 Visiten zwischen Woche 18 bis Woche 24 dargestellt. Durch die hohen Rücklaufquoten zu den in die Berechnung der Mittelwerte einbezogenen Visiten wird das Vorgehen als adäquat befunden.

⁵⁾ Anzahl der Personen mit ausgefülltem Fragebogen zu Baseline sowie zu mind. einer Visite im Zeitraum von Woche 18 bis Woche 24.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; GLMM: Generalisiertes lineares gemischtes Modell; KI: Konfidenzintervall; PGIS: Patient Global Impression of Severity; RR: Relatives Risiko

EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Symptome

Tabelle 28: Verbesserung der Symptomatik mittels EORTC QLQ-C30; Studie APPLY-PNH, FAS
(Datenschnitt: 26.09.2022 (RCP))

Studie APPLY-PNH Verbesserung im EORTC QLQ-C30 ¹⁾ Anteil der Personen mit Verbesserung ^{3/4)}	Iptacopan N = 62	Anti-C5- Antikörper N = 35	RR [95%-KI]; p-Wert ²⁾
Symptomskala „Fatigue“			
n/N ⁵⁾ (%) Modellgeschätzter Responderanteil (%); [95%-KI] ²⁾	40/62 (64,5) 69,4; [59,4; 78,3]	12/31 (38,7) 39,5; [26,4; 51,6]	1,74 [1,38; 2,59]; < 0,001
Symptomskala „Schmerz“			
n/N ⁵⁾ (%) Modellgeschätzter Responderanteil (%); [95%-KI] ²⁾	16/62 (25,8) 25,6; [16,6; 35,3]	6/31 (19,4) 16,7; [8,8; 25,5]	1,50 [1,08; 2,75]; 0,055
Symptom „Dyspnoe“			
n/N ⁵⁾ (%) Modellgeschätzter Responderanteil (%); [95%-KI] ²⁾	44/62 (71,0) 73,9; [63,7; 83,1]	10/31 (32,3) 42,3; [31,6; 52,5]	1,74 [1,40; 2,39]; < 0,001
Symptom „Schlaflosigkeit“			
n/N ⁵⁾ (%) Modellgeschätzter Responderanteil (%); [95%-KI] ²⁾	30/62 (48,4) 45,4; [35,2; 55,4]	12/31 (38,7) 49,7; [36,4; 61,4]	0,92 [0,73; 1,19]; 0,56
Symptomskala „Übelkeit und Erbrechen“ (ergänzend dargestellt)			
n/N ⁵⁾ (%) Modellgeschätzter Responderanteil (%); [95%-KI] ²⁾	8/62 (12,9) 10,6; [4,3; 17,0]	4/31 (12,9) 6,8; [2,0; 11,9]	1,55 [0,84; 4,75]; 0,24
Symptom „Appetitverlust“ (ergänzend dargestellt)			
n/N ⁵⁾ (%) Modellgeschätzter Responderanteil (%); [95%-KI] ²⁾	15/62 (24,2) 26,5; [17,9; 35,5]	8/31 (25,8) 23,7; [15,4; 32,0]	1,11 [0,86; 1,55]; 0,47
Symptom „Obstipation“ (ergänzend dargestellt)			
n/N ⁵⁾ (%) Modellgeschätzter Responderanteil (%); [95%-KI] ²⁾	6/62 (9,7) 11,8; [6,2; 18,8]	2/31 (6,5) 7,9; [2,2; 14,0]	1,42 [0,87; 4,94]; 0,25
Symptom „Diarrhö“ (ergänzend dargestellt)			
n/N ⁵⁾ (%) Modellgeschätzter Responderanteil (%); [95%-KI] ²⁾	6/62 (9,7) 14,2; [7,6; 21,7]	4/31 (12,9) 14,3; [6,9; 22,1]	0,99 [0,64; 1,85]; 0,99

¹⁾ Werte von 0 bis 100; höhere Werte entsprechen einer schwereren Krankheitssymptomatik.

²⁾ Basierend auf einem GLMM unter Verwendung einer Logit-Link-Funktion mit den Modelltermen „Behandlung“ und „Baseline-Wert“ sowie den Interaktionstermen „Visite × Behandlung“, „Visite × Baseline-Wert“, „Visite × Visite × Behandlung“ und „Visite × Visite × Baseline-Wert“. Die Zahl der Personen, die insgesamt in die Auswertung mittels GLMM eingingen, entspricht der Zahl der Personen mit Werten zu Baseline sowie zu mind. einem Folgezeitpunkt (62 Personen im Iptacopan-Arm bzw. 33 im Anti-C5-Antikörper-Arm). Herleitung des 95%-KI mittels Bootstrapping.

³⁾ Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte, entsprechend 10 % der Skalenspannweite.

⁴⁾ Verbesserung zu Woche 18 bis Woche 24 gegenüber Baseline. Es wurden die Mittelwerte der Schätzer für die 4 Visiten zwischen Woche 18 bis Woche 24 dargestellt. Durch die hohen Rücklaufquoten zu den in die Berechnung der Mittelwerte einbezogenen Visiten wird das Vorgehen als adäquat befunden.

⁵⁾ Anzahl der Personen mit ausgefülltem Fragebogen zu Baseline sowie zu mind. einer Visite im Zeitraum von Woche 18 bis Woche 24.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; FAS: Full Analysis Set; GLMM: Generalisiertes lineares gemischtes Modell; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko

EQ-5D-VAS*Tabelle 29: Verbesserung der EQ-5D-VAS; Studie APPLY-PNH, FAS (Datenschnitt: 26.09.2022 (RCP))*

Studie APPLY-PNH EQ-5D-VAS¹⁾	Iptacopan N = 62	Anti-C5- Antikörper N = 35	RR [95%-KI]; p-Wert²⁾
Anteil der Personen mit Verbesserung ³⁾⁴⁾ n/N ⁵⁾ (%)	26/62 (41,9)	3/31 (9,7)	4,25 [2,44; 12,88];
Modellgeschätzter Responderanteil (%); [95%-KI] ²⁾	47,4; [36,7; 57,0]	11,0; [3,7; 19,4]	< 0,001

¹⁾ Werte von 0 bis 100; höhere Werte entsprechen einem besseren Gesundheitszustand.

²⁾ Basierend auf einem GLMM unter Verwendung einer Logit-Link-Funktion mit den Modelltermen „Behandlung“ und „Baseline-Wert“ sowie den Interaktionstermen „Visite × Behandlung“, „Visite × Baseline-Wert“, „Visite × Visite × Behandlung“ und „Visite × Visite × Baseline-Wert“. Die Zahl der Personen, die insgesamt in die Auswertung mittels GLMM eingingen, entspricht der Zahl der Personen mit Werten zu Baseline sowie zu mind. einem Folgezeitpunkt (62 Personen im Iptacopan-Arm bzw. 33 im Anti-C5-Antikörper-Arm). Herleitung des 95%-KI mittels Bootstrapping.

³⁾ Zunahme des Scores um ≥ 15 Punkte, entsprechend 15 % der Skalenspannweite.

⁴⁾ Verbesserung zu Woche 18 bis Woche 24 gegenüber Baseline. Es wurden die Mittelwerte der Schätzer für die 4 Visiten zwischen Woche 18 bis Woche 24 dargestellt. Durch die hohen Rücklaufquoten zu den in die Berechnung der Mittelwerte einbezogenen Visiten wird das Vorgehen als adäquat befunden.

⁵⁾ Anzahl der Personen mit ausgefülltem Fragebogen zu Baseline sowie zu mind. einer Visite im Zeitraum von Woche 18 bis Woche 24.

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; FAS: Full Analysis Set; GLMM: Generalisiertes lineares gemischtes Modell; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko

EORTC QLQ-C30 – Funktionsskalen und Skala „Allgemeiner Gesundheitsstatus / Lebensqualität“
**Tabelle 30: Verbesserung der Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30; Studie APPLY-PNH, FAS
(Datenschnitt: 26.09.2022 (RCP))**

Studie APPLY-PNH Verbesserung im EORTC QLQ-C30¹⁾ Anteil der Personen mit Verbesserung^{3/4)}	Iptacopan N = 62	Anti-C5- Antikörper N = 35	RR [95%-KI]; p-Wert²⁾
Skala „Körperliche Funktion“			
n/N ⁵⁾ (%) Modellgeschätzter Responderanteil (%); [95%-KI] ²⁾	38/62 (61,3) 59,9; [49,0; 69,3]	7/31 (22,6) 19,0; [11,2; 27,5]	3,16 [2,13; 5,32]; < 0,001
Skala „Rollenfunktion“			
n/N ⁵⁾ (%) Modellgeschätzter Responderanteil (%); [95%-KI] ²⁾	31/62 (50,0) 50,2; [38,9; 59,9]	8/31 (25,8) 28,1; [18,6; 37,5]	1,77 [1,38; 2,65]; < 0,001
Skala „Emotionale Funktion“			
n/N ⁵⁾ (%) Modellgeschätzter Responderanteil (%); [95%-KI] ²⁾	25/62 (40,3) 37,6; [27,4; 47,1]	4/31 (12,9) 25,5; [16,3; 34,9]	1,46 [1,03; 2,32]; 0,055
Skala „Kognitive Funktion“			
n/N ⁵⁾ (%) Modellgeschätzter Responderanteil (%); [95%-KI] ²⁾	22/62 (35,5) 38,2; [27,8; 48,3]	9/31 (29,0) 24,7; [13,2; 34,9]	1,53 [1,16; 2,55]; 0,02
Skala „Soziale Funktion“			
n/N ⁵⁾ (%) Modellgeschätzter Responderanteil (%); [95%-KI] ²⁾	27/62 (43,5) 45,0; [34,0; 54,6]	8/31 (25,8) 26,4; [15,7; 37,3]	1,69 [1,21; 2,71]; 0,002
Skala „Allgemeiner Gesundheitsstatus / Lebensqualität“			
n/N ⁵⁾ (%) Modellgeschätzter Responderanteil (%); [95%-KI] ²⁾	37/62 (59,7) 61,5; [51,5; 70,7]	7/31 (22,6) 27,8; [16,5; 39,2]	2,20 [1,56; 3,77]; < 0,001

¹⁾ Werte von 0 bis 100; höhere Werte entsprechen einer besseren Funktion bzw. Gesundheit/Lebensqualität.

²⁾ Basierend auf einem GLMM unter Verwendung einer Logit-Link-Funktion mit den Modelltermen „Behandlung“ und „Baseline-Wert“ sowie den Interaktionstermen „Visite × Behandlung“, „Visite × Baseline-Wert“, „Visite × Visite × Behandlung“ und „Visite × Visite × Baseline-Wert“. Die Zahl der Personen, die insgesamt in die Auswertung mittels GLMM eingingen, entspricht der Zahl der Personen mit Werten zu Baseline sowie zu mind. einem Folgezeitpunkt (62 Personen im Iptacopan-Arm bzw. 33 im Anti-C5-Antikörper-Arm). Herleitung des 95%-KI mittels Bootstrapping.

³⁾ Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte, entsprechend 10 % der Skalenspannweite.

⁴⁾ Verbesserung zu Woche 18 bis Woche 24 gegenüber Baseline. Es wurden die Mittelwerte der Schätzer für die 4 Visiten zwischen Woche 18 bis Woche 24 dargestellt. Durch die hohen Rücklaufquoten zu den in die Berechnung der Mittelwerte einbezogenen Visiten wird das Vorgehen als adäquat befunden.

⁵⁾ Anzahl der Personen mit ausgefülltem Fragebogen zu Baseline sowie zu mind. einer Visite im Zeitraum von Woche 18 bis Woche 24.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30; FAS: Full Analysis Set; GLMM: Generalisiertes lineares gemischtes Modell; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko.