Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ravulizumab (Ultomiris®)

Alexion Pharma Germany GmbH

Modul 4 A

Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 25.07.2019

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis 5
Abbildungsverzeichnis 29
Abkürzungsverzeichnis 39
4 Modul 4 – allgemeine Informationen 40
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 41
4.2 Methodik 79
4.2.1 Fragestellung 79
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 83
4.2.3 Informationsbeschaffung 85
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 86
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 86
4.2.3.3 Suche in Studienregistern 87
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien 88
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 89
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 92
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 92
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 92
4.2.5.3 Meta-Analysen 113
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 114
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 116
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 121
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 124
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 124
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 124
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 124
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 127
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 129
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 130
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 131
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 131
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 214
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 216
4.3.1.3.1 Hämolyse – RCT 218
4.3.1.3.2 Durchbruchhämolyse – RCT 271
4.3.1.3.3 Transfusionsvermeidung – RCT 300
4.3.1.3.4 Klinische Manifestationen der PNH – RCT 332
4.3.1.3.5 Fatigue – RCT 416
4.3.1.3.6 Hämoglobin-Stabilisierung – RCT 444

4.3.1.3.7 Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse – RCT 469
4.3.1.3.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT 475
4.3.1.3.9 Unerwünschte Ereignisse – RCT 607
4.3.1.3.10 Subgruppenanalysen – RCT 717
4.3.1.3.10.1 Hämolyse 718
4.3.1.3.10.2 Durchbruchhämolyse 787
4.3.1.3.10.3 Transfusionsvermeidung 802
4.3.1.3.10.4 Klinische Manifestationen der PNH 842
4.3.1.3.10.5 Fatigue 903
4.3.1.3.10.6 Hämoglobin-Stabilisierung 942
4.3.1.3.10.7 Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse 959
4.3.1.3.10.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität 959
4.3.1.3.10.9 Unerwünschte Ereignisse 1191
4.3.1.3.11 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 1220
4.3.1.3.11.1 Hämolyse 1221
4.3.1.3.11.2 Durchbruchhämolyse 1223
4.3.1.3.11.3 Transfusionsvermeidung 1226
4.3.1.3.11.4 Klinische Manifestationen der PNH 1232
4.3.1.3.11.5 Fatigue 1236
4.3.1.3.11.6 Hämoglobin-Stabilisierung 1239
4.3.1.3.11.7 Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse 1244
4.3.1.3.11.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität 1244
4.3.1.3.11.9 Unerwünschte Ereignisse 1248
4.3.2 Weitere Unterlagen 1249
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 1249
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 1249
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 1250
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen 1250
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT 1250
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 1253
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien 1253
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien 1253
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 1254
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 1254
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 1254
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 1256
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen 1256
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 1256
4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 1256
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 1258
4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 1260
4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit Ravulizumab 1261
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 1262

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 1286
4.3.2.3.3.1 Hämolyse – weitere Untersuchungen ... 1287
4.3.2.3.3.2 Transfusionsvermeidung – weitere Untersuchungen ... 1319
4.3.2.3.3.3 Klinische Manifestationen der PNH – weitere Untersuchungen ... 1323
4.3.2.3.3.4 Fatigue – weitere Untersuchungen ... 1343
4.3.2.3.3.5 Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse – weitere Untersuchungen ... 1353
4.3.2.3.3.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen ... 1355
4.3.2.3.3.7 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen ... 1441
4.3.2.3.3.8 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 1515
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 1515
4.3.2.4.1 Hämolyse ... 1515
4.3.2.4.2 Transfusionsvermeidung ... 1516
4.3.2.4.3 Klinische Manifestationen der PNH ... 1516
4.3.2.4.4 Fatigue ... 1517
4.3.2.4.5 Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse ... 1517
4.3.2.4.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 1517
4.3.2.4.7 Unerwünschte Ereignisse ... 1518
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 1519
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 1519
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 1521
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 1557
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 1558
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 1558
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 1558
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 1558
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 1558
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ... 1560
4.7 Referenzliste ... 1560
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 1569
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern ... 1576
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 1578
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) ... 1580
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 1582
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 1621

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studiensuche zu Ravulizumab (Ultomiris®) ... 42
Tabelle 4-2: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte aus RCT und weiteren Untersuchungen mit Ravulizumab ... 44
Tabelle 4-3: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für patientenrelevante Endpunkte der Morbidität und Lebensqualität zum Ende der PEP aus RCT (FAS) mit Ravulizumab ... 48
Tabelle 4-4: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für die Inzidenz unerwünschter Ereignisse und Immunogenität bis zum Ende der PEP (Woche 26) aus RCT (Safety Set) mit Ravulizumab ... 71
Tabelle 4-5: Körpergewichtsabhängige Dosierung von Ravulizumab ... 80
Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studiensuche für Ravulizumab (Ultomiris®) ... 85
Tabelle 4-7: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte aus RCT und weiteren Untersuchungen mit Ravulizumab ... 95
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit Ravulizumab ... 125
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit Ravulizumab ... 127
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit Ravulizumab ... 130
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit Ravulizumab ... 131
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit Ravulizumab ... 133
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit Ravulizumab ... 137
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT) – RCT mit Ravulizumab ... 139
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT) – Krankheitscharakteristika – RCT mit Ravulizumab ... 141
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT) – Behandlungscharakteristika – RCT mit Ravulizumab ... 148
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen (Safety Set) – Begleitmedikation bis Woche 26 aus RCT ALXN1210-PNH-301 mit Ravulizumab ... 154
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen (Safety Set) – Begleitmedikation bis Woche 26 aus RCT ALXN1210-PNH-302 mit Ravulizumab ... 181
Tabelle 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 214
Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit Ravulizumab ... 216
Tabelle 4-21: Operationalisierung von Hämolyse ... 218

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hämolyse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 221
Tabelle 4-23: Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten, die bis Tag 183 (Woche 26) LDH-N erreichten, aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab 222
Tabelle 4-24: Ergebnisse der GEE-Analyse für LDH-N bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab 223
Tabelle 4-25: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für LDH-N bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 mit Ravulizumab 224
Tabelle 4-26: Anteil der Patienten mit LDH-N bis Tag 365 (Woche 52) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (Extensionsset) mit Ravulizumab 226
Tabelle 4-27: Beobachtete Werte, absolute und prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels zur Baseline bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab 231
Tabelle 4-28: Ergebnisse der Analyse der prozentualen Veränderung des LDH-Spiegels anhand des MMRM relativ zur Baseline bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS und PP-Set) mit Ravulizumab 236
Tabelle 4-29: Beobachtete Werte, absolute und prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels zur Baseline bis Tag 365 (Woche 52) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (Extensionsset) mit Ravulizumab 238
Tabelle 4-30: Ergebnisse der Analyse der prozentualen Veränderung des LDH-Spiegels anhand des MMRM relativ zur Baseline bis Tag 365 (Woche 52) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (Extensionsset) mit Ravulizumab 244
Tabelle 4-31: Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten, die bis Tag 183 (Woche 26) LDH-N erreichten, aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab 247
Tabelle 4-32: Ergebnisse der GEE-Analyse für LDH-N bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab 248
Tabelle 4-33: Anteil der Patienten mit LDH-N bis Tag 365 (Woche 52) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (Extensionsset) mit Ravulizumab 250
Tabelle 4-34: Beobachtete Werte, absolute und prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels zur Baseline bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab 255
Tabelle 4-35: Ergebnisse der Analyse der prozentualen Veränderung des LDH-Spiegels anhand des MMRM relativ zur Baseline bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab 260
Tabelle 4-36: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen der prozentualen Veränderung des LDH-Spiegels anhand des MMRM relativ zur Baseline bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (PP-Set) mit Ravulizumab 261
Tabelle 4-37: Beobachtete Werte, absolute und prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels zur Baseline bis Tag 365 (Woche 52) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (Extensionsset) mit Ravulizumab 263

Tabelle 4-38: Ergebnisse der Analyse der prozentualen Veränderung des LDH-Spiegels anhand des MMRM relativ zur Baseline bis Tag 365 (Woche 52) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (Extensionsset) mit Ravulizumab 269
Tabelle 4-39: Operationalisierung von Durchbruchhämolyse 272
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Durchbruchhämolyse in RCT mit Ravulizumab 274
Tabelle 4-41: Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 mit Ravulizumab 275
Tabelle 4-42: Anzahl der Ereignisse einer Durchbruchhämolyse sowie ätiologische Faktoren bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab 278
Tabelle 4-43: Übersicht der Ereignisse einer Durchbruchhämolyse und den damit assoziierten Symptomen oder Anzeichen einer intravaskulären Hämolyse bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab 283
Tabelle 4-44: Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse bis Tag 365 (Woche 52) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (Extensionsset) mit Ravulizumab 286
Tabelle 4-45: Anzahl der Ereignisse einer Durchbruchhämolyse sowie ätiologische Faktoren während der EP bis Tag 365 (Woche 52) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (Extensionsset) mit Ravulizumab 287
Tabelle 4-46: Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-302 mit Ravulizumab 288
Tabelle 4-47: Anzahl der Durchbruchhämolyseereignisse sowie ätiologische Faktoren bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab 292
Tabelle 4-48: Übersicht der Durchbruchhämolyseereignisse und den damit assoziierten Symptomen oder Anzeichen einer intravaskulären Hämolyse bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab 297
Tabelle 4-49: Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse bis Tag 365 (Woche 52) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (Extensionsset) mit Ravulizumab 298
Tabelle 4-50: Anzahl der Ereignisse einer Durchbruchhämolyse sowie ätiologische Faktoren während der EP bis Tag 365 (Woche 52) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (Extensionsset) mit Ravulizumab 299
Tabelle 4-51: Operationalisierung von Transfusionsvermeidung 301
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Transfusionsvermeidung in RCT mit Ravulizumab 304
Tabelle 4-53: Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab 305
Tabelle 4-54: Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung bis Tag 365 (Woche 52) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (Extensionsset) mit Ravulizumab 307
Tabelle 4-55: Gesamtzahl der transfundierten EK-Einheiten bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab 309

Tabelle 4-56: Übersicht über die Patienten, die nach initialer Behandlung eine Transfusion erhielten, und Symptomen, die Anlass für die Transfusion waren, bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab 311

Tabelle 4-57 Gesamtzahl transfundierter EK-Einheiten bis Tag 365 (Woche 52) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (Extensionsset) mit Ravulizumab 317

Tabelle 4-58: Sensitivitätsanalysen zum Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 mit Ravulizumab. 318

Tabelle 4-59: Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab 320

Tabelle 4-60: Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung bis Tag 365 (Woche 52) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (Extensionsset) mit Ravulizumab 322

Tabelle 4-61: Gesamtzahl der transfundierten EK-Einheiten bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab 324

Tabelle 4-62: Übersicht über die Patienten, die nach initialer Behandlung eine Transfusion erhielten einschließlich der Symptome, die Anlass für die Transfusion waren, bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab 326

Tabelle 4-63: Gesamtzahl transfundierter EK-Einheiten bis Tag 365 (Woche 52) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (Extensionsset) mit Ravulizumab 329

Tabelle 4-64: Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Transfusionsvermeidung bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-302 mit Ravulizumab: Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung. 330

Tabelle 4-65: Operationalisierung von klinischen Manifestationen der PNH 332

Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für klinische Manifestation der PNH in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 333

Tabelle 4-67: Patientenantwort im PNH-Symptomfragebogen für das Vorhandensein von klinischen Manifestationen der PNH zur Baseline und bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab 334

Tabelle 4-68: Ergebnisse der logistischen Regression der Patientenantworten im PNH-Symptomfragebogen für das Vorhandensein von klinischen Manifestationen der PNH zur Baseline und an Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab 347

Tabelle 4-69: Einschätzung des Prüfarztes für das Vorhandensein von klinischen Manifestationen der PNH zur Baseline und bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab 351

Tabelle 4-70: Ergebnisse der logistischen Regression für die Einschätzung des Prüfarztes für das Vorhandensein von klinischen Manifestationen der PNH zur Baseline und an Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab 361

Tabelle 4-71: Einschätzung des Prüfarztes für das Vorhandensein von klinischen Manifestationen der PNH zur Baseline und bis Tag 365 (Woche 52) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (Extensionsset) mit Ravulizumab 363

Tabelle 4-72: Patientenantwort im PNH-Symptomfragebogen für das Vorhandensein von klinischen Manifestationen der PNH zur Baseline und bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab 375

Tabelle 4-73: Ergebnisse der logistischen Regression der Patientenantworten im PNH-Symptomfragebogen für das Vorhandensein von klinischen Manifestationen der PNH zur Baseline und an Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab..... 389

Tabelle 4-74: Einschätzung des Prüfarztes für das Vorhandensein von klinischen Manifestationen der PNH zur Baseline und bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab 392

Tabelle 4-75: Ergebnisse der logistischen Regression für die Einschätzung des Prüfarztes für das Vorhandensein von klinischen Manifestationen der PNH zur Baseline und an Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab 402

Tabelle 4-76: Einschätzung des Prüfarztes für das Vorhandensein von klinischen Manifestationen der PNH zur Baseline und bis Tag 365 (Woche 52) aus RCT ALXM1210-PNH-302 (Extensionsset) mit Ravulizumab 403

Tabelle 4-77: Operationalisierung von Fatigue..... 416

Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Fatigue in RCT mit Ravulizumab 419

Tabelle 4-79: Beobachtete Werte und Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab..... 420

Tabelle 4-80: Ergebnisse der Analyse der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert an Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM aus RCT ALXN1210-PNH-301 mit Ravulizumab..... 423

Tabelle 4-81: Ergebnisse der Responder-Analyse der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab 425

Tabelle 4-82: Beobachtete Werte und Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert bis Tag 365 (Woche 52) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (Extensionsset) mit Ravulizumab..... 427

Tabelle 4-83: Ergebnisse der Analyse der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert bis Tag 365 (Woche 52) anhand des MMRM aus RCT ALXN1210-PNH-301 (Extensionsset) mit Ravulizumab 429

Tabelle 4-84: Ergebnisse der Responder-Analyse der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert bis Tag 365 (Woche 52) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (Extensionsset) mit Ravulizumab..... 430

Tabelle 4-85: Beobachtete Werte und Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab..... 432

Tabelle 4-86: Ergebnisse der Analyse der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert an Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM aus RCT ALXN1210-PNH-302 mit Ravulizumab..... 435

Tabelle 4-87: Ergebnisse der Responder-Analyse der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab 437

Tabelle 4-88: Beobachtete Werte und Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert bis Tag 365 (Woche 52) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (Extensionsset) mit Ravulizumab..... 439

Tabelle 4-89: Ergebnisse der Analyse der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert bis Tag 365 (Woche 52) anhand des MMRM aus RCT ALXN1210-PNH-302 (Extensionsset) mit Ravulizumab 441

Tabelle 4-90: Ergebnisse der Responder-Analyse der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert bis Tag 365 (Woche 52) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (Extensionsset) mit Ravulizumab..... 442

Tabelle 4-91: Operationalisierung von Hämoglobin-Stabilisierung 444

Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hämoglobin-Stabilisierung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 447

Tabelle 4-93: Anteil der Patienten, die Hämoglobin-Stabilisierung erreichten, bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 mit Ravulizumab 448

Tabelle 4-94: Anteil der Patienten, die Hämoglobin-Stabilisierung erreichten, bis Tag 365 (Woche 52) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (Extensionsset) mit Ravulizumab..... 450

Tabelle 4-95: Beobachtete Werte und Veränderung zur Baseline des Hämoglobin-Spiegels bis Tag 183 (Woche 26) der randomisierten Behandlungsphase aus RCT ALXN1210-PNH-301 mit Ravulizumab (Safety Set) 454

Tabelle 4-96: Anteil der Patienten, die Hämoglobin-Stabilisierung erreichten, bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-302 mit Ravulizumab 458

Tabelle 4-97: Anteil der Patienten, die Hämoglobin-Stabilisierung erreichten, bis Tag 365 (Woche 52) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (Extensionsset) mit Ravulizumab..... 461

Tabelle 4-98: Beobachtete Werte und Veränderung zur Baseline des Hämoglobin-Spiegels bis Tag 183 (Woche 26) der randomisierten Behandlungsphase aus RCT ALXN1210-PNH-302 mit Ravulizumab (Safety Set) 465

Tabelle 4-99: Operationalisierung von schweren unerwünschten vaskulären Ereignissen ... 469

Tabelle 4-100: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse in RCT mit Ravulizumab 470

Tabelle 4-101: Auftreten von schweren unerwünschten vaskulären Ereignissen nach SOC und PT bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 mit Ravulizumab..... 471

Tabelle 4-102: Auftreten von schweren unerwünschten vaskulären Ereignissen nach SOC und PT in der EP aus RCT ALXN1210-PNH-301 mit Ravulizumab..... 473

Tabelle 4-103: Auftreten von schweren unerwünschten vaskulären Ereignissen nach SOC und PT bis Tag 365 (Woche 52) RCT ALXN1210-PNH-302 mit Ravulizumab 474

Tabelle 4-104: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität..... 475

Tabelle 4-105: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) in RCT ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 mit Ravulizumab..... 477

Tabelle 4-106: Beobachtete Werte und Veränderung zur Baseline in der Subskala *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität* des EORTC QLQ-C30 bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab 478

Tabelle 4-107: Beobachtete Werte und Veränderung zur Baseline in den Funktionsskalen (*Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion, Soziale Funktion*) des EORTC QLQ-C30 bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab 480

Tabelle 4-108: Beobachtete Werte und Veränderung zur Baseline in den Symptomskalen (*Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö)* und der Subskala *finanzielle Schwierigkeiten* des EORTC QLQ-C30 bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab..... 486

Tabelle 4-109: Ergebnisse der Analyse der Veränderung zur Baseline in der Subskala G*lobaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität* des EORTC QLQ-C30 bis Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab 498

Tabelle 4-110: Ergebnisse der Analyse der Veränderung zur Baseline in den Funktionsskalen (*Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion, Soziale Funktion*) des EORTC QLQ-C30 bis Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab 499

Tabelle 4-111: Ergebnisse der Analyse der Veränderung zur Baseline in den Symptomskalen (*Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö)* und der Subskala *Finanzielle Schwierigkeiten* des EORTC QLQ-C30 bis Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab 503

Tabelle 4-112: Ergebnisse der Responder-Analyse der Veränderung zur Baseline in den drei Subskalen *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität, Körperliche Funktion, Fatigue* des EORTC QLQ-C30 bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab. 512

Tabelle 4-113: Beobachtete Werte und Veränderung zur Baseline in der Subskala *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität* des EORTC QLQ-C30 bis Tag 365 (Woche 52) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (Extensionsset) mit Ravulizumab..... 515

Tabelle 4-114: Beobachtete Werte und Veränderung zur Baseline in den Funktionsskalen (*Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion, Soziale Funktion* des EORTC QLQ-C30 bis Tag 365 (Woche 52) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (Extensionsset) mit Ravulizumab..... 517

Tabelle 4-115: Beobachtete Werte und Veränderung zur Baseline in den Symptomskalen (*Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö)* und der Subskala *finanzielle Schwierigkeiten* des EORTC QLQ-C30 bis Tag 365 (Woche 52) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (Extensionsset) mit Ravulizumab..... 524

Tabelle 4-116: Ergebnisse der Responder-Analyse der Veränderung zur Baseline in den drei Subskalen *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität, Körperliche Funktion, Fatigue* des EORTC QLQ-C30 bis Tag 365 (Woche 52) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (Extensionsset) mit Ravulizumab..... 539

Tabelle 4-117: Beobachtete Werte und Veränderung zur Baseline in der Subskala *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität* des EORTC QLQ-C30 bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab 545

Tabelle 4-118: Beobachtete Werte und Veränderung zur Baseline in den Funktionsskalen (*Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion, Soziale Funktion*) des EORTC QLQ-C30 bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab 546

Tabelle 4-119: Beobachtete Werte und Veränderung zur Baseline in den Symptomskalen (*Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö)* und der Subskala *finanzielle Schwierigkeiten* des EORTC QLQ-C30 bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab..... 553

Tabelle 4-120: Ergebnisse der Analyse der Veränderung zur Baseline in der Subskala *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität* des EORTC QLQ-C30 bis Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab 565

Tabelle 4-121: Ergebnisse der Analyse der Veränderung zur Baseline in den Funktionsskalen (*Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion, Soziale Funktion*) des EORTC QLQ-C30 bis Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab 566

Tabelle 4-122: Ergebnisse der Analyse der Veränderung zur Baseline in den Symptomskalen (*Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö)* und der Subskala *Finanzielle Schwierigkeiten* des EORTC QLQ-C30 bis Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab 570

Tabelle 4-123: Ergebnisse der Responder-Analyse der Veränderung zur Baseline in den drei Subskalen *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität, Körperliche Funktion, Fatigue* des EORTC QLQ-C30 bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab. 576

Tabelle 4-124: Beobachtete Werte und Veränderung zur Baseline in der Subskala *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität* des EORTC QLQ-C30 bis Tag 365 (Woche 52) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (Extensionsset) mit Ravulizumab..... 580

Tabelle 4-125: Beobachtete Werte und Veränderung zur Baseline in den Funktionsskalen (*Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion, Soziale Funktion* des EORTC QLQ-C30 bis Tag 365 (Woche 52) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (Extensionsset) mit Ravulizumab..... 582

Tabelle 4-126: Beobachtete Werte und Veränderung zur Baseline in den Symptomskalen (*Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö)* und der Subskala *finanzielle Schwierigkeiten* des EORTC QLQ-C30 bis Tag 365 (Woche 52) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (Extensionsset) mit Ravulizumab..... 589

Tabelle 4-127: Ergebnisse der Responder-Analyse der Veränderung zur Baseline in den drei Subskalen *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität, Körperliche Funktion, Fatigue* des EORTC QLQ-C30 bis Tag 365 (Woche 52) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (Extensionsset) mit Ravulizumab..... 601

Tabelle 4-128: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen..... 607

Tabelle 4-129: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit Ravulizumab 609
Tabelle 4-130: Auftreten unerwünschter Ereignisse in der PEP der Studie ALXN1210-PNH-301 (Safety Set) mit Ravulizumab 610
Tabelle 4-131: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT in der PEP der Studie ALXN1210-PNH-301 (Safety Set) mit Ravulizumab 613
Tabelle 4-132: Auftreten unerwünschter Ereignisse bis Woche 52 der EP aus RCT ALXN1210-PNH-301 (Safety Set) mit Ravulizumab 625
Tabelle 4-133: Auftreten unerwünschter Ereignisse, die in der PEP bei mindestens 5 % der Patienten auftraten, nach SOC und PT bis Woche 52 der EP aus RCT ALXN1210-PNH-301 (Safety Set) mit Ravulizumab 627
Tabelle 4-134: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT in der PEP der Studie ALXN1210-PNH-301 (Safety Set) mit Ravulizumab 628
Tabelle 4-135: Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse bis Woche 52 der EP aus RCT ALXN1210-PNH-301 (Safety Set) mit Ravulizumab 630
Tabelle 4-136: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT und nach Schweregrad in der PEP der Studie ALXN1210-PNH-301 (Safety Set) mit Ravulizumab 632
Tabelle 4-137: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT und nach Kausalität in der PEP der Studie ALXN1210-PNH-301 (Safety Set) mit Ravulizumab 650
Tabelle 4-138: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT und nach Kausalität in der PEP der Studie ALXN1210-PNH-301 (Safety Set) mit Ravulizumab 662
Tabelle 4-139: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach SOC und PT und in der PEP der Studie ALXN1210-PNH-301 (Safety Set) mit Ravulizumab 665
Tabelle 4-140: Auftreten unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 52 der EP aus RCT ALXN1210-PNH-301 (Safety Set) mit Ravulizumab 667
Tabelle 4-141: Anzahl (n (%)) der Patienten mit ADA im Studienverlauf aus RCT ALXN1210-PNH-301 (Safety Set) mit Ravulizumab 668
Tabelle 4-142: Anzahl (n (%)) der Patienten mit neutralisierenden ADA in der PEP aus RCT ALXN1210-PNH-301 (Safety Set) mit Ravulizumab 669
Tabelle 4-143: Anzahl (n (%)) der Patienten mit Antikörpern mit einer Kreuzreaktivität mit Eculizumab in der PEP aus RCT ALXN1210-PNH-301 (Safety Set) mit Ravulizumab 670
Tabelle 4-144: Auftreten unerwünschter Ereignisse in der PEP der Studie ALXN1210-PNH-302 (Safety Set) mit Ravulizumab 671
Tabelle 4-145: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT in der PEP der Studie ALXN1210-PNH-302 (Safety Set) mit Ravulizumab 674
Tabelle 4-146: Auftreten unerwünschter Ereignisse bis Woche 52 der EP aus RCT ALXN1210-PNH-302 (Safety Set) mit Ravulizumab 682
Tabelle 4-147: Auftreten unerwünschter Ereignisse, die in der PEP bei mindestens 5 % der Patienten auftraten, nach SOC und PT bis Woche 52 der EP aus RCT ALXN1210-PNH-302 (Safety Set) mit Ravulizumab 684

Tabelle 4-148: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT in der PEP der Studie ALXN1210-PNH-302 (Safety Set) mit Ravulizumab 685

Tabelle 4-149: Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 52 der EP aus RCT ALXN1210-PNH-302 (Safety Set) mit Ravulizumab..... 687

Tabelle 4-150: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT und nach Schweregrad in der PEP der Studie ALXN1210-PNH-302 (Safety Set) mit Ravulizumab 689

Tabelle 4-151: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT und nach Kausalität in der PEP der Studie ALXN1210-PNH-302 (Safety Set) mit Ravulizumab 702

Tabelle 4-152: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT und nach Kausalität in der PEP der Studie ALXN1210-PNH-302 (Safety Set) mit Ravulizumab..... 711

Tabelle 4-153: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach SOC und PT und in der PEP der Studie ALXN1210-PNH-302 (Safety Set) mit Ravulizumab 712

Tabelle 4-154: Auftreten unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 52 der EP aus RCT ALXN1210-PNH-302 (Safety Set) mit Ravulizumab..... 714

Tabelle 4-155: Anzahl (n (%)) der Patienten mit ADA im Studienverlauf aus RCT ALXN1210-PNH-302 (Safety Set) mit Ravulizumab 715

Tabelle 4-156: Anzahl (n (%)) der Patienten mit neutralisierenden ADA in der PEP aus RCT ALXN1210-PNH-302 (Safety Set) mit Ravulizumab..... 716

Tabelle 4-157: Anzahl (n (%)) der Patienten mit Antikörpern mit einer Kreuzreaktivität mit Eculizumab in der PEP aus RCT ALXN1210-PNH-302 (Safety Set) mit Ravulizumab 716

Tabelle 4-158: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Geschlecht für LDH-N bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab 718

Tabelle 4-159: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline anhand des MMRM bis Tag 183 (Woche 26) nach Geschlecht aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab..... 719

Tabelle 4-160: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Geschlecht für LDH-N bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab 723

Tabelle 4-161: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline anhand des MMRM bis Tag 183 (Woche 26) nach Geschlecht aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab..... 725

Tabelle 4-162: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation für LDH-N bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab 729

Tabelle 4-163: Ergebnisse der Subgruppenanalyse der prozentualen Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline anhand des MMRM bis Tag 183 (Woche 26) nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab 730

Tabelle 4-164: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation für LDH-N bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab 734

Tabelle 4-165: Ergebnisse der Subgruppenanalyse der prozentualen Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline anhand des MMRM bis Tag 183 (Woche 26) nach

Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab 735
Tabelle 4-166: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere (Screening-LDH-Spiegel) für LDH-N bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab 739
Tabelle 4-167: Ergebnisse der Subgruppenanalyse der prozentualen Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline anhand des MMRM bis Tag 183 (Woche 26) nach Krankheitsschwere (Screening-LDH-Spiegel) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab..... 740
Tabelle 4-168: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Region für LDH-N bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab 744
Tabelle 4-169: Ergebnisse der Subgruppenanalyse der prozentualen Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline anhand des MMRM bis Tag 183 (Woche 26) nach Region aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab..... 747
Tabelle 4-170: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Region für LDH-N bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab 756
Tabelle 4-171: Ergebnisse der Subgruppenanalyse der prozentualen Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline anhand des MMRM bis Tag 183 (Woche 26) nach Region aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab..... 757
Tabelle 4-172: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Ethnizität für LDH-N bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab 763
Tabelle 4-173: Ergebnisse der Subgruppenanalyse der prozentualen Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline anhand des MMRM bis Tag 183 (Woche 26) nach Ethnizität aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab..... 765
Tabelle 4-174: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Ethnizität für LDH-N bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab 769
Tabelle 4-175: Ergebnisse der Subgruppenanalyse der prozentualen Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline anhand des MMRM bis Tag 183 (Woche 26) nach Ethnizität aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab..... 771
Tabelle 4-176: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Transfusionsvorgeschichte für LDH-N bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab 776
Tabelle 4-177: Ergebnisse der Subgruppenanalyse der prozentualen Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline anhand des MMRM bis Tag 183 (Woche 26) nach Transfusionsvorgeschichte aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab 778
Tabelle 4-178: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Transfusionsvorgeschichte für LDH-N bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab 782
Tabelle 4-179: Ergebnisse der Subgruppenanalyse der prozentualen Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline anhand des MMRM bis Tag 183 (Woche 26) nach Transfusionsvorgeschichte aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab 784
Tabelle 4-180: Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse bis Woche 26 nach Geschlecht aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab..... 787

Tabelle 4-181: Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse bis Woche 26 nach Geschlecht aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab 788
Tabelle 4-182: Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse bis Tag 183 (Woche 26) nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab 789
Tabelle 4-183: Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse bis Tag 183 (Woche 26) nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab 790
Tabelle 4-184: Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse bis Tag 183 (Woche 26) nach Krankheitsschwere (Screening-LDH-Spiegel) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab 792
Tabelle 4-185: Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse bis Tag 183 (Woche 26) nach Region aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab 793
Tabelle 4-186: Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse bis Tag 183 (Woche 26) nach Region aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab 794
Tabelle 4-187: Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse bis Tag 183 (Woche 26) nach Ethnizität aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab 796
Tabelle 4-188: Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse bis Tag 183 (Woche 26) nach Ethnizität aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab 797
Tabelle 4-189: Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse bis Tag 183 (Woche 26) nach Transfusionsvorgeschichte aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab . 799
Tabelle 4-190: Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse bis Tag 183 (Woche 26) nach Transfusionsvorgeschichte aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab . 800
Tabelle 4-191: Anteil der Patienten, die nach der ersten Dosis der Studienmedikation bis Tag 183 (Woche 26) Transfusionsvermeidung erreichten nach Geschlecht aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab 804
Tabelle 4-192: Anzahl der Transfusionen und Gesamtzahl transfundierter EK-Einheiten bis Woche 26 nach Geschlecht aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab ... 804
Tabelle 4-193: Anteil der Patienten, die nach erster Dosis der Studienmedikation bis Tag 183 (Woche 26) Transfusionsvermeidung erreichten nach Geschlecht aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab 806
Tabelle 4-194: Anzahl der Transfusionen und Gesamtzahl transfundierter EK-Einheiten Tag 183 (Woche 26) nach Geschlecht aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab 807
Tabelle 4-195: Anteil der Patienten, die nach erster Dosis der Studienmedikation bis Tag 183 (Woche 26) Transfusionsvermeidung erreichten nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab 809
Tabelle 4-196: Anzahl der Transfusionen und Gesamtzahl transfundierter EK-Einheiten bis Tag 183 (Woche 26) nach Alter aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab 810

Tabelle 4-197: Anteil der Patienten, die nach erster Dosis der Studienmedikation bis Tag 183 (Woche 26) Transfusionsvermeidung erreichten nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab 812

Tabelle 4-198: Anzahl der Transfusionen und Gesamtzahl transfundierter EK-Einheiten bis Tag 183 (Woche 26) nach Alter aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab..... 813

Tabelle 4-199: Anteil der Patienten, die nach erster Dosis der Studienmedikation bis Tag 183 (Woche 26) Transfusionsvermeidung erreichten nach Krankheitsschwere (Screening-LDH-Spiegel) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab 816

Tabelle 4-200: Anzahl der Transfusionen und Gesamtzahl transfundierter EK-Einheiten bis Tag 183 (Woche 26) nach Krankheitsschwere (LDH-Spiegel zum Zeitpunkt des Screenings) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab 817

Tabelle 4-201: Anteil der Patienten, die nach der ersten Dosis der Studienmedikation bis Tag 183 (Woche 26) Transfusionsvermeidung erreichten nach Region aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab 819

Tabelle 4-202: Anzahl der Transfusionen und Gesamtzahl transfundierter EK-Einheiten bis Tag 183 (Woche 26) nach Region aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab..... 821

Tabelle 4-203: Anteil der Patienten, die nach erster Dosis der Studienmedikation bis Tag 183 (Woche 26) Transfusionsvermeidung erreichten nach Region aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab..... 824

Tabelle 4-204: Anzahl der Transfusionen und Gesamtzahl transfundierter EK-Einheiten bis Tag 183 (Woche 26) nach Region aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab..... 825

Tabelle 4-205: Anteil der Patienten, die nach erster Dosis der Studienmedikation bis Tag 183 (Woche 26) Transfusionsvermeidung erreichten nach Ethnizität aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab 828

Tabelle 4-206: Anzahl der Transfusionen und Gesamtzahl transfundierter EK-Einheiten bis Tag 183 (Woche 26) nach Ethnizität aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab..... 830

Tabelle 4-207: Anteil der Patienten, die nach erster Dosis der Studienmedikation bis Tag 183 (Woche 26) Transfusionsvermeidung erreichten nach Ethnizität aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab 832

Tabelle 4-208: Anzahl der Transfusionen und Gesamtzahl transfundierter EK-Einheiten bis Tag 183 (Woche 26) nach Ethnizität aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab..... 833

Tabelle 4-209: Anteil der Patienten, die nach erster Dosis der Studienmedikation bis Tag 183 (Woche 26) Transfusionsvermeidung erreichten nach Transfusionsvorgeschichte aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab..... 836

Tabelle 4-210: Anzahl der Transfusionen und Gesamtzahl transfundierter EK-Einheiten bis Tag 183 (Woche 26) nach Transfusionsvorgeschichte aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab 837

Tabelle 4-211: Anteil der Patienten, die nach erster Dosis der Studienmedikation bis Tag 183 (Woche 26) Transfusionsvermeidung erreichten nach Transfusionsvorgeschichte aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab 839

Tabelle 4-212: Anzahl der Transfusionen und Gesamtzahl transfundierter EK-Einheiten bis Tag 183 (Woche 26) nach Transfusionsvorgeschichte aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab 841

Tabelle 4-213: Patientenantworten im PNH-Symptomfragebogen für das Vorhandensein klinischer Manifestationen der PNH nach Geschlecht an Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab 843

Tabelle 4-214: Einschätzung durch den Prüfarzt für das Vorhandensein klinischer Manifestationen der PNH nach Geschlecht an Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab 845

Tabelle 4-215: Patientenantworten im PNH-Symptomfragebogen für das Vorhandensein klinischer Manifestationen der PNH nach Geschlecht an Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab 847

Tabelle 4-216: Einschätzung durch den Prüfarzt für das Vorhandensein klinischer Manifestationen der PNH nach Geschlecht an Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab 849

Tabelle 4-217: Patientenantworten im PNH-Symptomfragebogen für das Vorhandensein klinischer Manifestationen der PNH nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation an Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab 851

Tabelle 4-218: Einschätzung durch den Prüfarzt für das Vorhandensein klinischer Manifestationen der PNH nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation an Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab 854

Tabelle 4-219: Patientenantworten im PNH-Symptomfragebogen für das Vorhandensein klinischer Manifestationen der PNH nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation an Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab 856

Tabelle 4-220: Einschätzung durch den Prüfarzt für das Vorhandensein klinischer Manifestationen der PNH nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation an Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab 859

Tabelle 4-221: Patientenantworten im PNH-Symptomfragebogen für das Vorhandensein klinischer Manifestationen der PNH nach Krankheitsschwere (Screening-LDH-Spiegel) an Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab 861

Tabelle 4-222: Einschätzung durch den Prüfarzt für das Vorhandensein klinischer Manifestationen der PNH nach Krankheitsschwere (Screening-LDH-Spiegel) an Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab 864

Tabelle 4-223: Patientenantwort im PNH-Symptomfragebogens für das Vorhandensein der klinischen Manifestationen der PNH nach Region an Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab 866

Tabelle 4-224: Einschätzung durch den Prüfarzt für das Vorhandensein klinischer Manifestationen der PNH nach Region an Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab 870

Tabelle 4-225: Patientenantworten im PNH-Symptomfragebogen für das Vorhandensein klinischer Manifestationen der PNH nach Region an Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab 874

Tabelle 4-226: Einschätzung durch den Prüfarzt für das Vorhandensein klinischer Manifestationen der PNH nach Region an Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab 878

Tabelle 4-227: Patientenantworten im PNH-Symptomfragebogen für das Vorhandensein klinischer Manifestationen der PNH nach Ethnizität an Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab 881

Tabelle 4-228: Einschätzung durch den Prüfarzt für das Vorhandensein klinischer Manifestationen der PNH nach Ethnizität an Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab 884

Tabelle 4-229: Patientenantworten im PNH-Symptomfragebogen für das Vorhandensein klinischer Manifestationen der PNH nach Ethnizität an Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab 887

Tabelle 4-230: Einschätzung durch den Prüfarzt für das Vorhandensein klinischer Manifestationen der PNH nach Ethnizität an Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab 890

Tabelle 4-231: Patientenantworten im PNH-Symptomfragebogen für das Vorhandensein klinischer Manifestationen der PNH nach Transfusionsvorgeschichte an Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab 893

Tabelle 4-232: Einschätzung durch den Prüfarzt für das Vorhandensein klinischer Manifestationen der PNH nach Transfusionsvorgeschichte an Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab 896

Tabelle 4-233: Patientenantworten im PNH-Symptomfragebogen für das Vorhandensein klinischer Manifestationen der PNH nach Transfusionsvorgeschichte an Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab 898

Tabelle 4-234: Einschätzung durch den Prüfarzt für das Vorhandensein klinischer Manifestationen der PNH nach Transfusionsvorgeschichte 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab 901

Tabelle 4-235: Deskriptive Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert an Tag 183 (Woche 26) nach Geschlecht aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab 904

Tabelle 4-236: Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert an Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM nach Geschlecht aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab 905

Tabelle 4-237: Deskriptive Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert an Tag 183 (Woche 26) nach Geschlecht aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab 907

Tabelle 4-238: Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert an Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM nach Geschlecht aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab 908

Tabelle 4-239: Deskriptive Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert an Tag 183 (Woche 26) nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab 910

Tabelle 4-240: Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert an Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab 911

Tabelle 4-241: Deskriptive Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert an Tag 183 (Woche 26) nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab 913

Tabelle 4-242: Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert an Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab 914

Tabelle 4-243: Deskriptive Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert an Tag 183 (Woche 26) nach Krankheitsschwere (Screening-LDH-Spiegel) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab 916

Tabelle 4-244: Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert an Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM nach Krankheitsschwere (Screening-LDH-Spiegel) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab 917

Tabelle 4-245: Deskriptive Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert an Tag 183 (Woche 26) nach Region aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab 919

Tabelle 4-246: Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert an Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM nach Region aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab 921

Tabelle 4-247: Deskriptive Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert an Tag 183 (Woche 26) nach Region aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab 924

Tabelle 4-248: Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert an Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM nach Region aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab 926

Tabelle 4-249: Deskriptive Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert an Tag 183 (Woche 26) nach Ethnizität aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab 929

Tabelle 4-250: Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert an Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM nach Ethnizität aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab 931

Tabelle 4-251: Deskriptive Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert an Tag 183 (Woche 26) nach Ethnizität aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab 933

Tabelle 4-252: Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert an Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM nach Ethnizität aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab 935

Tabelle 4-253: Deskriptive Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert an Tag 183 (Woche 26) nach Transfusionsvorgeschichte aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab 937

Tabelle 4-254: Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert an Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM nach Transfusionsvorgeschichte aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab 939

Tabelle 4-255: Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert an Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM nach Transfusionsvorgeschichte aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab 941

Tabelle 4-256: Anteil der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung bis Tag 183 (Woche 26) nach Geschlecht aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab 943

Tabelle 4-257: Anteil der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung bis Woche 26 nach Geschlecht aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab 944

Tabelle 4-258: Anteil der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung bis Tag 183 (Woche 26) nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab 945

Tabelle 4-259: Anteil der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung bis Tag 183 (Woche 26) nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab 946

Tabelle 4-260: Anteil der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung bis Tag 183 (Woche 26) nach Krankheitsschwere (Screening-LDH-Spiegel) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab 948

Tabelle 4-261: Anteil der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung bis Tag 183 (Woche 26) nach Region aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab 949

Tabelle 4-262: Anteil der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung bis Tag 183 (Woche 26) nach Region aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab 951

Tabelle 4-263: Anteil der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung bis Tag 183 (Woche 26) nach Ethnizität aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab 953

Tabelle 4-264: Anteil der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung bis Tag 183 (Woche 26) nach Ethnizität aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab 954

Tabelle 4-265: Anteil der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung bis Tag 183 (Woche 26) nach Transfusionsvorgeschichte aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab 956

Tabelle 4-266: Anteil der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung bis Tag 183 (Woche 26) nach Transfusionsvorgeschichte aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab 958

Tabelle 4-267: Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Veränderung zur Baseline in den einzelnen Subskalen des EORTC QLQ-C30 bis Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM nach Geschlecht aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab 959

Tabelle 4-268: Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Veränderung zur Baseline in den einzelnen Subskalen des EORTC QLQ-C30 bis Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM nach Geschlecht aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab 975

Tabelle 4-269: Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Veränderung der Werte in den einzelnen Subskalen des EORTC QLQ-C30 zur Baseline bis Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab 990

Tabelle 4-270: Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Veränderung der Werte in den einzelnen Subskalen des EORTC QLQ-C30 zur Baseline bis Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab 1006

Tabelle 4-271: Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Veränderung der Werte in den einzelnen Subskalen des EORTC QLQ-C30 zur Baseline bis Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM nach Krankheitsschwere, gemessen am LDH-Spiegel zum Zeitpunkt des Screenings, aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab 1022

Tabelle 4-272: Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Veränderung der Werte in den einzelnen Subskalen des EORTC QLQ-C30 zur Baseline bis Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM nach Region aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab 1040

Tabelle 4-273: Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Veränderung der Werte in den einzelnen Subskalen des EORTC QLQ-C30 zur Baseline bis Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM nach Region aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab 1075

Tabelle 4-274: Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Veränderung der Werte in den einzelnen Subskalen des EORTC QLQ-C30 zur Baseline bis Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM nach Ethnizität aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab 1104

Tabelle 4-275: Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Veränderung der Werte in den einzelnen Subskalen des EORTC QLQ-C30 zur Baseline bis Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM nach Ethnizität aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab 1125

Tabelle 4-276: Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Veränderung der Werte in den einzelnen Subskalen des EORTC QLQ-C30 zur Baseline bis Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM nach Transfusionsvorgeschichte aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab 1147

Tabelle 4-277: Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Veränderung der Werte in den einzelnen Subskalen des EORTC QLQ-C30 zur Baseline bis Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM nach Transfusionsvorgeschichte aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab 1173

Tabelle 4-278: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Geschlecht für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT in der PEP der Studie ALXN1210-PNH-301 (Safety Set) mit Ravulizumab 1191

Tabelle 4-279: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Geschlecht für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT in der PEP der Studie ALXN1210-PNH-302 (Safety Set) mit Ravulizumab 1194

Tabelle 4-280: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT in der PEP der Studie ALXN1210-PNH-301 (Safety Set) mit Ravulizumab 1196

Tabelle 4-281: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT in der PEP der Studie ALXN1210-PNH-302 (Safety Set) mit Ravulizumab 1199

Tabelle 4-282: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere (Screening-LDH-Spiegel) für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT in der PEP der Studie ALXN1210-PNH-301 (Safety Set) mit Ravulizumab 1201

Tabelle 4-283: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Region für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT in der PEP der Studie ALXN1210-PNH-301 (Safety Set) mit Ravulizumab 1205

Tabelle 4-284: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Region für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT in der PEP der Studie ALXN1210-PNH-302 (Safety Set) mit Ravulizumab 1207

Tabelle 4-285: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Ethnizität für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT in der PEP der Studie ALXN1210-PNH-301 (Safety Set) mit Ravulizumab 1210

Tabelle 4-286: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Ethnizität für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT in der PEP der Studie ALXN1210-PNH-302 (Safety Set) mit Ravulizumab 1213

Tabelle 4-287: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Transfusionsvorgeschichte für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT in der PEP der Studie ALXN1210-PNH-301 (Safety Set) mit Ravulizumab 1215

Tabelle 4-288: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Transfusionsvorgeschichte für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT in der PEP der Studie ALXN1210-PNH-302 (Safety Set) mit Ravulizumab 1218

Tabelle 4-289: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 1250

Tabelle 4-290: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 1251

Tabelle 4-291: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 1251

Tabelle 4-292: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 1252

Tabelle 4-293: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 1252

Tabelle 4-294: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 1254

Tabelle 4-295: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 1255

Tabelle 4-296: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 1255
Tabelle 4-297: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers mit Ravulizumab.. 1256
Tabelle 4-298: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden mit Ravulizumab..... 1258
Tabelle 4-299: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Weitere Untersuchungen mit Ravulizumab 1260
Tabelle 4-300: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit Ravulizumab..... 1261
Tabelle 4-301: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit Ravulizumab 1263
Tabelle 4-302: Charakterisierung der Interventionen – Studie ALXN1210-PNH-103 mit Ravulizumab..... 1265
Tabelle 4-303: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie ALXN1210-PNH-103 mit Ravulizumab 1265
Tabelle 4-304: Dosierung von Ravulizumab in der Studie ALXN1210-PNH-103 1271
Tabelle 4-305: Charakterisierung der Interventionen – Studie ALXN1210-PNH-201 mit Ravulizumab..... 1275
Tabelle 4-306: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie ALXN1210-PNH-201 mit Ravulizumab 1275
Tabelle 4-307: Dosierung von Ravulizumab in der Studie ALXN1210-PNH-201 1282
Tabelle 4-308: Matrix der Endpunkte in den weiteren Untersuchungen mit Ravulizumab. 1286
Tabelle 4-309: Operationalisierung von Hämolyse – weitere Untersuchungen 1287
Tabelle 4-310: Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten, die bis Tag 169 (Woche 24) eine Normalisierung des LDH-Spiegels auf ≤ ULN (LDH-N) erreichten, aus ALXN1210-PNH-103 (FAS) mit Ravulizumab..... 1288
Tabelle 4-311: Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten, die bis Tag 169 (Woche 24) eine annähernde Normalisierung des LDH-Spiegels auf 1,5-fach ULN erreichten, aus ALXN1210-PNH-103 (FAS) mit Ravulizumab 1289
Tabelle 4-312: Beobachtete Werte, absolute und prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels zur Baseline bis Tag 169 (Woche 24) aus ALXN1210-PNH-103 (FAS) mit Ravulizumab..... 1291
Tabelle 4-313: Ergebnisse der Analyse der prozentualen Veränderung des LDH-Spiegels anhand des MMRM relativ zur Baseline bis Tag 169 (Woche 24) aus ALXN1210-PNH-103 (FAS) mit Ravulizumab 1299
Tabelle 4-314: Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten, die bis Tag 281 (Woche 40) eine Normalisierung des LDH-Spiegels auf ≤ ULN (LDH-N) erreichten, aus ALXN1210-PNH-201 (FAS) mit Ravulizumab..... 1301
Tabelle 4-315: Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten, die bis Tag 281 (Woche 40) eine annähernde Normalisierung des LDH-Spiegels auf ≤ 1,5-fach ULN erreichten, aus ALXN1210-PNH-201 (FAS) mit Ravulizumab 1302

Tabelle 4-316: Beobachtete Werte, absolute und prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels zur Baseline bis Tag 281 (Woche 40) aus ALXN1210-PNH-201 (FAS) mit Ravulizumab 1304

Tabelle 4-317: Ergebnisse der Analyse der prozentualen Veränderung des LDH-Spiegels anhand des MMRM relativ zur Baseline bis Tag 281 (Woche 40) aus ALXN1210-PNH-201 (FAS) mit Ravulizumab 1315

Tabelle 4-318: Operationalisierung von Transfusionsvermeidung – weitere Untersuchungen 1319

Tabelle 4-319: Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung bis Tag 169 (Woche 24) aus Studie ALXN1210-PNH-103 (FAS) mit Ravulizumab 1320

Tabelle 4-320: Anzahl der Patienten mit Transfusion und Anzahl der Transfusionen und transfundierten EK-Einheiten bis Tag 169 (Woche 24) aus Studie ALXN1210-PNH-103 (FAS) mit Ravulizumab 1320

Tabelle 4-321: Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung bis Tag 253 (Woche 36) bzw. Tag 281 (Woche 40) für Kohorte 4 aus Studie ALXN1210-PNH-201 (FAS) mit Ravulizumab 1321

Tabelle 4-322: Anzahl der Patienten mit Transfusion und Anzahl der Transfusionen und transfundierten EK-Einheiten bis Tag 253 (Woche 36) bzw. Tag 281 (Woche 40) für Kohorte 4 aus Studie ALXN1210-PNH-201 (FAS) mit Ravulizumab 1322

Tabelle 4-323: Operationalisierung von klinischen Manifestationen der PNH – weitere Untersuchungen 1323

Tabelle 4-324: Einschätzung des Prüfarztes für das Vorhandensein von klinischen Manifestationen der PNH zur Baseline und bis Tag 169 (Woche 24) aus Studie ALXN1210-PNH-103 (FAS) mit Ravulizumab 1324

Tabelle 4-325: Einschätzung des Prüfarztes für das Vorhandensein von klinischen Manifestationen der PNH zur Baseline und bis Tag 281 (Woche 40) aus ALXN1210-PNH-201 (FAS) mit Ravulizumab 1330

Tabelle 4-326: Operationalisierung von Fatigue – weitere Untersuchungen 1343

Tabelle 4-327: Beobachtete Werte und Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert an Tag 43 und Tag 169 (Woche 24) aus ALXN1210-PNH-103 (FAS) mit Ravulizumab 1344

Tabelle 4-328: Ergebnisse der Analyse der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert an Tag 43 und 169 (Woche 24) anhand des MMRM aus ALXN1210-PNH-103 mit Ravulizumab 1346

Tabelle 4-329: Beobachtete Werte und Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert bis Tag 253 (Woche 36) aus ALXN1210-PNH-201 (FAS) mit Ravulizumab 1346

Tabelle 4-330: Ergebnisse der Analyse der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert bis Tag 283 (Woche 36) anhand des MMRM aus ALXN1210-PNH-201 mit Ravulizumab 1351

Tabelle 4-331: Operationalisierung von schweren unerwünschten vaskulären Ereignissen – weitere Untersuchungen 1353

Tabelle 4-332: Auftreten von schweren unerwünschten vaskulären Ereignissen aus ALXN1210-PNH-201 mit Ravulizumab 1354

Tabelle 4-333: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität – weitere Untersuchungen 1355

Tabelle 4-334: Beobachtete Werte und Veränderung zur Baseline in der Subskala *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität* des EORTC QLQ-C30 bis Tag 169 (Woche 24) aus ALXN1210-PNH-103 (FAS) mit Ravulizumab 1357

Tabelle 4-335: Beobachtete Werte und Veränderung zur Baseline in den Funktionsskalen (*Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion, Soziale Funktion*) des EORTC QLQ-C30 bis Tag 169 (Woche 24) aus ALXN1210-PNH-103 (FAS) mit Ravulizumab 1358

Tabelle 4-336: Beobachtete Werte und Veränderung zur Baseline in den Symptomskalen (*Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö)* und der Subskala *finanzielle Schwierigkeiten* des EORTC QLQ-C30 bis Tag 169 (Woche 24) aus ALXN1210-PNH-103 (FAS) mit Ravulizumab 1363

Tabelle 4-337: Ergebnisse der Analyse der Veränderung zur Baseline in der Subskala G*lobaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität* des EORTC QLQ-C30 bis Tag 169 (Woche 24) anhand des MMRM aus ALXN1210-PNH-103 (FAS) mit Ravulizumab 1371

Tabelle 4-338: Ergebnisse der Analyse der Veränderung zur Baseline in den Funktionsskalen (*Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion, Soziale Funktion*) des EORTC QLQ-C30 bis Tag 169 (Woche 24) anhand des MMRM aus ALXN1210-PNH-103 (FAS) mit Ravulizumab 1372

Tabelle 4-339: Ergebnisse der Analyse der Veränderung zur Baseline in den Symptomskalen (*Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö)* und der Subskala *Finanzielle Schwierigkeiten* des EORTC QLQ-C30 bis Tag 169 (Woche 24) anhand des MMRM aus ALXN1210-PNH-103 (FAS) mit Ravulizumab 1375

Tabelle 4-340: Beobachtete Werte und Veränderung zur Baseline in der Subskala *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität* des EORTC QLQ-C30 bis Tag 253 (Woche 36) bzw. Tag 281 (Woche 40) für Kohorte 4 aus ALXN1210-PNH-201 (FAS) mit Ravulizumab 1379

Tabelle 4-341: Beobachtete Werte und Veränderung zur Baseline in den Funktionsskalen (*Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion, Soziale Funktion*) des EORTC QLQ-C30 bis Tag 253 (Woche 36) bzw. Tag 281 (Woche 40) für Kohorte 4 aus ALXN1210-PNH-201 (FAS) mit Ravulizumab 1383

Tabelle 4-342: Beobachtete Werte und Veränderung zur Baseline in den Symptomskalen (*Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö)* und der Subskala *finanzielle Schwierigkeiten* des EORTC QLQ-C30 bis Tag 253 (Woche 36) bzw. Tag 281 (Woche 40) für Kohorte 4 aus ALXN1210-PNH-201 (FAS) mit Ravulizumab 1396

Tabelle 4-343: Ergebnisse der Analyse der Veränderung zur Baseline in der Subskala G*lobaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität* des EORTC QLQ-C30 bis Tag 281 (Woche 40) anhand des MMRM aus ALXN1210-PNH-201 (FAS) mit Ravulizumab 1420

Tabelle 4-344: Ergebnisse der Analyse der Veränderung zur Baseline in den Funktionsskalen (*Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion, Soziale Funktion*) des EORTC QLQ-C30 bis Tag 281 (Woche 40) anhand des MMRM aus ALXN1210-PNH-201 (FAS) mit Ravulizumab 1422

Tabelle 4-345: Ergebnisse der Analyse der Veränderung zur Baseline in den Symptomskalen (*Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö)* und der Subskala *Finanzielle Schwierigkeiten* des EORTC QLQ-C30 bis Tag 281 (Woche 40) anhand des MMRM aus ALXN1210-PNH-201 (FAS) mit Ravulizumab 1429

Tabelle 4-346: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen – weitere Untersuchungen 1441

Tabelle 4-347: Auftreten unerwünschter Ereignisse in der Studie ALXN1210-PNH-103 (Safety Set) mit Ravulizumab 1444

Tabelle 4-348: Auftreten unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT in der Studie ALXN1210-PNH-103 (Safety Set) mit Ravulizumab 1447

Tabelle 4-349: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT und nach Schweregrad in der Studie ALXN1210-PNH-103 (Safety Set) mit Ravulizumab 1449

Tabelle 4-350: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT und nach Kausalität in der Studie ALXN1210-PNH-103 (Safety Set) mit Ravulizumab 1456

Tabelle 4-351: Auftreten unerwünschter Ereignisse in der Studie ALXN1210-PNH-201 (Safety Set) mit Ravulizumab 1459

Tabelle 4-352: Auftreten unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT in der Studie ALXN1210-PNH-201 (Safety Set) mit Ravulizumab 1462

Tabelle 4-353: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT in der Studie ALXN1210-PNH-201 (Safety Set) mit Ravulizumab 1470

Tabelle 4-354: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT und nach Schweregrad in der Studie ALXN1210-PNH-201 (Safety Set) mit Ravulizumab 1473

Tabelle 4-355: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT und nach Kausalität in der Studie ALXN1210-PNH-201 (Safety Set) mit Ravulizumab 1502

Tabelle 4-356: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT und nach Kausalität in der Studie ALXN1210-PNH-201 (Safety Set) mit Ravulizumab 1512

Tabelle 4-357: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte aus RCT und weiteren Untersuchungen mit Ravulizumab 1523

Tabelle 4-358: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für patientenrelevante Endpunkte der Morbidität und Lebensqualität zum Ende der PEP aus RCT (FAS) mit Ravulizumab 1524

Tabelle 4-359: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für die Inzidenz unerwünschter Ereignisse und Immunogenität bis zum Ende der PEP (Woche 26) aus RCT (Safety Set) mit Ravulizumab 1548

Tabelle 4-360: Inzidenz unerwünschter Ereignisse bis zum Ende der PEP nach Systemorganklassen aus RCT (Safety Set) mit Ravulizumab 1553

Tabelle 4-361: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 1557
Tabelle 4-362: Liste der eingeschlossenen Studien 1560
Tabelle 4-363 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ALXN1210-PNH-301 1582
Tabelle 4-364 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ALXN1210-PNH-302 1602
Tabelle 4-365 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ALXN1210-PNH-301 1622
Tabelle 4-366 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ALXN1210-PNH-302 1636

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit Ravulizumab 128

Abbildung 4-2: Übersicht über das Studiendesign der Studie ALXN1210-PNH-301. Während der bis zu 4-wöchigen Screening-Phase wurden 214 Komplementinhibitor-naive Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Patienten wurden für die Dauer der 26-wöchigen randomisierten Behandlungsphase (*randomized treatment period*) entweder einer Behandlung mit Ravulizumab (*ALXN1210*) oder einer Behandlung mit Eculizumab zugewiesen. Im Rahmen der sich daran anschließenden Extensionsphase (*extension period*) von bis zu 2 Jahren wurden schließlich alle Patienten mit Ravulizumab behandelt. 151

Abbildung 4-3**:** Übersicht über das Studiendesign der Studie ALXN1210-PNH-302. 152

Abbildung 4-4: Punktschätzer (blaues Quadrat, OR) und 95 %-KI für das Erreichen von LDH-N unter der Behandlung mit Ravulizumab und der Behandlung mit Eculizumab zum Ende der randomisierten Behandlungsphase (Woche 26) der Studie ALXN1210-PNH-301 (FAS). Positive Werte zeigen numerische Überlegenheit von Ravulizumab an, negative Werte zeigen numerische Überlegenheit von Eculizumab an. Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab wurde demonstriert, da die untere Grenze des 95 %-KI der OR für das Erreichen von LDH-N größer ist als die NIM von 0,39 (rotes Dreieck).. 223

Abbildung 4-5: Mittlerer LDH-Spiegel und 95 %-KI (U/L) bis Tag 183 (Woche 26) der RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) unter der Behandlung mit Ravulizumab (rote durchgezogene Linie) und unter der Behandlung mit Eculizumab (blaue gestrichelte Linie). Die schwarzen Zahlen an der x-Achse geben den Tag der Studienvisite (*Visit (Days)*) an. Die roten Zahlen geben die Anzahl der Patienten (n) in der Ravulizumab-Gruppe an. Die blauen Zahlen geben die Anzahl der Patienten (n) in der Eculizumab-Gruppe an. Baseline war definiert als der Mittelwert aller verfügbaren Messungen des Zentrallabors vor der ersten Dosis der Studienmedikation. Die schwarze gepunktete horizontale Linie zeigt den ULN (246 U/L) an. 228

Abbildung 4-6: Mittlere Veränderung und 95 %-KI des LDH-Spiegels (U/L) zur Baseline bis Tag 183 (Woche 26) der RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) unter der Behandlung mit Ravulizumab (rote durchgezogene Linie) und unter der Behandlung mit Eculizumab (blaue gestrichelte Linie). Die schwarzen Zahlen an der x-Achse geben den Tag der Studienvisite (*Visit (Days)*) an. Die roten Zahlen geben die Anzahl der Patienten (n) in der Ravulizumab-Gruppe an. Die blauen Zahlen geben die Anzahl der Patienten (n) in der Eculizumab-Gruppe an. Baseline war definiert als der Mittelwert aller verfügbaren Messungen des Zentrallabors vor der ersten Dosis der Studienmedikation..... 229

Abbildung 4-7: Mittlere prozentuale Veränderung und 95 %-KI des LDH-Spiegels (%) zur Baseline bis Tag 183 (Woche 26) der RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) unter der Behandlung mit Ravulizumab (rote durchgezogene Linie) und unter der Behandlung mit Eculizumab (blaue gestrichelte Linie). Die schwarzen Zahlen an der x-Achse geben den Tag der Studienvisite (*Visit (Days)*) an. Die roten Zahlen geben die Anzahl der Patienten (n) in der Ravulizumab-Gruppe an. Die blauen Zahlen geben die Anzahl der Patienten (n) in der Eculizumab-Gruppe an. Baseline war definiert als der Mittelwert aller verfügbaren Messungen des Zentrallabors vor der ersten Dosis der Studienmedikation..... 230

Abbildung 4-8: Punktschätzer (blaue Quadrate) und 95 %-KI der Differenz der prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline zwischen der Behandlung mit Ravulizumab und der Behandlung mit Eculizumab zum Ende der randomisierten Behandlungsphase (Woche 26) der RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) sind in dem schwarzen Kasten dargestellt. Die Differenz ist als Ravulizumab – Eculizumab dargestellt. Positive Werte zeigen numerische Überlegenheit von Ravulizumab an, negative Werte zeigen numerische Überlegenheit von Eculizumab an. Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab wurde demonstriert, da die untere Grenze des 95 %-KI der Differenz zwischen den Behandlungsarmen größer ist als die NIM von –20 (rotes Dreieck). 237

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur ersten LDH-N (in Tagen) nach der ersten Dosis der Studienmedikation bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab. Patienten, die bis zum Ende der randomisierten Behandlungsphase keine LDH-N erreichten und Lost-to-follow-up-Patienten wurden an Tag 183 oder am Tag des letzten Kontakts zensiert 247

Abbildung 4-10: Mittlerer LDH-Spiegel und 95 %-KI (U/L) bis Tag 183 (Woche 26) der RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) unter der Behandlung mit Ravulizumab (rote durchgezogene Linie) und unter der Behandlung mit Eculizumab (blaue gestrichelte Linie). Die schwarzen Zahlen an der x-Achse geben den Tag der Studienvisite (*Visit (Days)*) an. Die roten Zahlen geben die Anzahl der Patienten (n) in der Ravulizumab-Gruppe an. Die blauen Zahlen geben die Anzahl der Patienten (n) in der Eculizumab-Gruppe an. Baseline war definiert als der Mittelwert aller verfügbaren Messungen des Zentrallabors vor der ersten Dosis der Studienmedikation. Die schwarze gepunktete horizontale Linie zeigt den ULN (246 U/L) an. 252

Abbildung 4-11: Mittlere Veränderung und 95 %-KI des LDH-Spiegels (U/L) relativ zur Baseline bis Tag 183 (Woche 26) der RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) unter der Behandlung mit Ravulizumab (rote durchgezogene Linie) und unter der Behandlung mit Eculizumab (blaue gestrichelte Linie). Die schwarzen Zahlen an der x-Achse geben den Tag der Studienvisite (*Visit (Days)*) an. Die roten Zahlen geben die Anzahl der Patienten (n) in der Ravulizumab-Gruppe an. Die blauen Zahlen geben die Anzahl der Patienten (n) in der Eculizumab-Gruppe an. Baseline war definiert als der Mittelwert aller verfügbaren Messungen des Zentrallabors vor der ersten Dosis der Studienmedikation 253

Abbildung 4-12: Mittlere prozentuale Veränderung und 95 %-KI des LDH-Spiegels (%) zur Baseline bis Tag 183 (Woche 26) der RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) unter der Behandlung mit Ravulizumab (rote durchgezogene Linie) und unter der Behandlung mit Eculizumab (blaue gestrichelte Linie). Die schwarzen Zahlen an der x-Achse geben den Tag der Studienvisite (*Visit (Days)*) an. Die roten Zahlen geben die Anzahl der Patienten (n) in der Ravulizumab-Gruppe an. Die blauen Zahlen geben die Anzahl der Patienten (n) in der Eculizumab-Gruppe an. Baseline war definiert als der Mittelwert aller verfügbaren Messungen des Zentrallabors vor der ersten Dosis der Studienmedikation 254

Abbildung 4-13: Punktschätzer (blaues Quadrat) und 95 %-KI der Differenz der prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline zwischen der Behandlung mit Ravulizumab und der Behandlung mit Eculizumab zum Ende der randomisierten Behandlungsphase (Woche 26) der RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS). Die Differenz ist als Ravulizumab – Eculizumab dargestellt. Positive Werte zeigen numerische Überlegenheit von Ravulizumab an, negative Werte zeigen numerische

Überlegenheit von Eculizumab an. Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab wurde demonstriert, da die untere Grenze des 95 %-KI der Differenz zwischen den Behandlungsarmen größer ist als die NIM von –15 (rotes Dreieck). 261

Abbildung 4-14: Punktschätzer (blaues Quadrat) und 95 %-KI der Differenz des prozentualen Anteils der Patienten mit Durchbruchhämolyse (*Breakthrough Hemolysis*, BTH) zwischen der Behandlung mit Ravulizumab und der Behandlung mit Eculizumab zum Ende der randomisierten Behandlungsphase (Woche 26) der Studie ALXN1210-PNH-301 (FAS) sind in dem schwarzen Kasten dargestellt. Die Differenz ist als Ravulizumab – Eculizumab dargestellt. Positive Werte zeigen numerische Überlegenheit von Ravulizumab an, negative Werte zeigen numerische Überlegenheit von Eculizumab an. Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab wurde demonstriert, da die untere Grenze des 95 %-KI der Differenz zwischen den Behandlungsarmen größer ist als die NIM von –20 % (rotes Dreieck). 277

Abbildung 4-15: Kumulatives Hazard der post-hoc durchgeführten Cox-Regression für die Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Durchbruchhämolyse bis Tag 183 der Studie ALXN1210-PNH-301 unter der Behandlung mit Ravulizumab (rote Linie) und unter der Behandlung mit Eculizumab (blaue Linie) aufgrund einer beliebigen Ursache. Die Zahlen an der x-Achse geben den Tag der Studienvisite (*Visit (Days)*) an. Das geschätzte Hazard Ratio beträgt 0,355 (95 %-KI = [0,126; 0,995]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant (p = 0,0489). 279

Abbildung 4-16: Kumulative Inzidenzfunktion der post-hoc durchgeführten Cox-Regression für die Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Durchbruchhämolyse bis Tag 183 der Studie ALXN1210-PNH-301 unter der Behandlung mit Ravulizumab (rote Linie) und unter der Behandlung mit Eculizumab (blaue Linie) aufgrund einer unvollständigen Komplementinhibition mit Adjustierung für die konkurrierenden Risiken einer weiteren Komplement-verstärkenden Erkrankung oder einer unbekannten Ursache. Die Zahlen an der x-Achse geben den Tag der Studienvisite (*Visit (Days)*) an. Da unter der Behandlung mit Ravulizumab keine Durchbruchhämolysen aufgrund einer unvollständigen Komplementinhibition auftraten, beträgt das geschätzte Hazard Ratio 0,0. Das 95 %-KI sowie das Signifikanzniveau des Unterschiedes zwischen den Behandlungsgruppen konnten nicht geschätzt werden. 280

Abbildung 4-17: Kumulative Inzidenzfunktion der post-hoc durchgeführten Cox-Regression für die Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Durchbruchhämolyse bis Tag 183 der Studie ALXN1210-PNH-301 unter der Behandlung mit Ravulizumab (rote Linie) und unter der Behandlung mit Eculizumab (blaue Linie) aufgrund einer unvollständigen Komplementinhibition oder unbekannten Ursache mit Adjustierung für das konkurrierende Risiko einer weiteren Komplement-verstärkenden Erkrankung. Die Zahlen an der x-Achse geben den Tag der Studienvisite (*Visit (Days)*) an. Das geschätzte Hazard Ratio beträgt 0,103 (95 %-KI = [0,013; 0,814]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant (p = 0,0311). 281

Abbildung 4-18: Punktschätzer (blaues Quadrat) und 95 %-KI der Differenz des prozentualen Anteils an Patienten mit Durchbruchhämolyse (*Breakthrough Hemolysis*, BTH) zwischen der Behandlung mit Ravulizumab und der Behandlung mit Eculizumab zum Ende der randomisierten Behandlungsphase (Woche 26) der Studie ALXN1210-PNH-302 (FAS) sind in dem schwarzen Kasten dargestellt. Die Differenz ist als Ravulizumab – Eculizumab dargestellt. Positive Werte zeigen numerische Überlegenheit

von Ravulizumab an, negative Werte zeigen numerische Überlegenheit von Eculizumab an. Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab wurde demonstriert, da die untere Grenze des 95 %-KI der Differenz zwischen den Behandlungsarmen größer ist als die NIM von –20 % (rotes Dreieck)..... 291

Abbildung 4-19: Kumulatives Hazard der post-hoc durchgeführten Cox-Regression für die Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Durchbruchhämolyse bis Tag 183 der Studie ALXN1210-PNH-302 unter der Behandlung mit Ravulizumab (rote Linie) und unter der Behandlung mit Eculizumab (blaue Linie) aufgrund einer beliebigen Ursache. Die Zahlen an der x-Achse geben den Tag der Studienvisite (*Visit (Days)*) an. Da unter der Behandlung mit Ravulizumab keine Durchbruchhämolysen auftraten, beträgt das geschätzte Hazard Ratio 0,0. Das 95 %-KI sowie das Signifikanzniveau des Unterschiedes zwischen den Behandlungsgruppen konnten nicht geschätzt werden. 293

Abbildung 4-20: Kumulative Inzidenzfunktion der post-hoc durchgeführten Cox-Regression für die Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Durchbruchhämolyse bis Tag 183 der Studie ALXN1210-PNH-302 unter der Behandlung mit Ravulizumab (rote Linie) und unter der Behandlung mit Eculizumab (blaue Linie) aufgrund einer unvollständigen Komplementinhibition mit Adjustierung für die konkurrierenden Risiken einer weiteren Komplement-verstärkenden Erkrankung oder einer unbekannten Ursache. Die Zahlen an der x-Achse geben den Tag der Studienvisite (*Visit (Days)*) an. Da unter der Behandlung mit Ravulizumab keine Durchbruchhämolysen aufgrund einer unvollständigen Komplementinhibition auftraten, beträgt das geschätzte Hazard Ratio 0,0. Das 95 %-KI sowie das Signifikanzniveau des Unterschiedes zwischen den Behandlungsgruppen konnten nicht geschätzt werden. 294

Abbildung 4-21: Kumulative Inzidenzfunktion der post-hoc durchgeführten Cox-Regression für die Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Durchbruchhämolyse bis Tag 183 der Studie ALXN1210-PNH-302 unter der Behandlung mit Ravulizumab (rote Linie) und unter der Behandlung mit Eculizumab (blaue Linie) aufgrund einer unvollständigen Komplementinhibition oder unbekannten Ursache mit Adjustierung für das konkurrierende Risiko einer weiteren Komplement-verstärkenden Erkrankung. Die Zahlen an der x-Achse geben den Tag der Studienvisite (*Visit (Days)*) an. Da unter der Behandlung mit Ravulizumab keine Durchbruchhämolysen aufgrund einer unvollständigen Komplementinhibition oder unbekannten Ursache auftraten, beträgt das geschätzte Hazard Ratio 0,0. Das 95 %-KI sowie das Signifikanzniveau des Unterschiedes zwischen den Behandlungsgruppen konnten nicht geschätzt werden. 295

Abbildung 4-22: Punktschätzer (blaues Quadrat) und 95 %-KI der Differenz des prozentualen Anteils der Patienten mit Transfusionsvermeidung zwischen der Behandlung mit Ravulizumab und der Behandlung mit Eculizumab zum Ende der randomisierten Behandlungsphase (Tag 183, Woche 26) der Studie ALXN1210-PNH-301 (FAS). Die Differenz ist als Ravulizumab – Eculizumab dargestellt. Positive Werte zeigen numerische Überlegenheit von Ravulizumab an, negative Werte zeigen numerische Überlegenheit von Eculizumab an. Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab hinsichtlich des Anteils der Patienten, die Transfusionsvermeidung erreichten, wurde demonstriert, da die untere Grenze des 95 %-KI der Differenz zwischen den Behandlungsarmen größer ist als die NIM von –20 % (rotes Dreieck). 306

Abbildung 4-23: Punktschätzer (blaues Quadrat) und 95 %-KI der Differenz des prozentualen Anteils der Patienten mit Transfusionsvermeidung zwischen der

Behandlung mit Ravulizumab und der Behandlung mit Eculizumab zum Ende der randomisierten Behandlungsphase (Woche 26) der Studie ALXN1210-PNH-302 (FAS) sind in dem schwarzen Kasten dargestellt. Die Differenz ist als Ravulizumab – Eculizumab dargestellt. Positive Werte zeigen numerische Überlegenheit von Ravulizumab an, negative Werte zeigen numerische Überlegenheit von Eculizumab an. Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab hinsichtlich der Transfusionsvermeidung wurde demonstriert, da die untere Grenze des 95 %-KI der Differenz zwischen den Behandlungsarmen größer ist als die NIM von –20 % (rotes Dreieck). 321

Abbildung 4-24: Mittlere FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte und 95 %-KI bis Tag 183 (Woche 26) der RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) unter der Behandlung mit Ravulizumab (rote durchgezogene Linie) und unter der Behandlung mit Eculizumab (blaue gestrichelte Linie). Die schwarzen Zahlen an der x-Achse geben den Tag der Studienvisite (*Visit (Days)*) an. Die roten Zahlen geben die Anzahl der Patienten (n) in der Ravulizumab-Gruppe an. Die blauen Zahlen geben die Anzahl der Patienten (n) in der Eculizumab-Gruppe an. 422

Abbildung 4-25: Mittlere Veränderung der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte und 95 %-KI bis Tag 183 (Woche 26) der RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) unter der Behandlung mit Ravulizumab (rote durchgezogene Linie) und unter der Behandlung mit Eculizumab (blaue gestrichelte Linie). Die schwarzen Zahlen an der x-Achse geben den Tag der Studienvisite (*Visit (Days)*) an. Die roten Zahlen geben die Anzahl der Patienten (n) in der Ravulizumab-Gruppe an. Die blauen Zahlen geben die Anzahl der Patienten (n) in der Eculizumab-Gruppe an. Die gestrichelte schwarze Linie gibt die Grenze für die klinisch relevante Veränderung mit einer Veränderung der FACIT-Fatigue-Skala von mehr als 3 Punkten an. 423

Abbildung 4-26: Punktschätzer (blaues Quadrat) und 95 %-KI der Differenz der Veränderung der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte zwischen der Behandlung mit Ravulizumab und der Behandlung mit Eculizumab zum Ende der randomisierten Behandlungsphase (Woche 26) der RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) wurden in dem schwarzen Kasten dargestellt. Die Differenz ist als Ravulizumab – Eculizumab dargestellt. Positive Werte zeigen numerische Überlegenheit von Ravulizumab an, negative Werte zeigen numerische Überlegenheit von Eculizumab an. Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab wurde demonstriert, da die untere Grenze des 95 %-KI der Differenz zwischen den Behandlungsarmen größer ist als die NIM von –5 (rotes Dreieck). 424

Abbildung 4-27: Mittlere FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte und 95 %-KI bis Tag 183 (Woche 26) der RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) unter der Behandlung mit Ravulizumab (rote durchgezogene Linie) und unter der Behandlung mit Eculizumab (blaue gestrichelte Linie). Die schwarzen Zahlen an der x-Achse geben den Tag der Studienvisite (*Visit (Days)*) an. Die roten Zahlen geben die Anzahl der Patienten (n) in der Ravulizumab-Gruppe an. Die blauen Zahlen geben die Anzahl der Patienten (n) in der Eculizumab-Gruppe an. 434

Abbildung 4-28: Mittlere Veränderung der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte und 95 %-KI bis Tag 183 (Woche 26) der RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) unter der Behandlung mit Ravulizumab (rote durchgezogene Linie) und unter der Behandlung mit Eculizumab (blaue gestrichelte Linie). Die schwarzen Zahlen an der x-Achse geben den

Tag der Studienvisite (*Visit (Days)*) an. Die roten Zahlen geben die Anzahl der Patienten (n) in der Ravulizumab-Gruppe an. Die blauen Zahlen geben die Anzahl der Patienten (n) in der Eculizumab-Gruppe an. Die gestrichelte schwarze Linie gibt die Grenze für die klinisch relevante Veränderung mit einer Veränderung der FACIT-Fatigue-Skala von mehr als 3 Punkten an. 435

Abbildung 4-29: Punktschätzer (blaues Quadrat) und 95 %-KI der Differenz der Veränderung der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte zwischen der Behandlung mit Ravulizumab und der Behandlung mit Eculizumab zum Ende der randomisierten Behandlungsphase (Woche 26) der RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) sind in dem schwarzen Kasten dargestllt. Die Differenz ist als Ravulizumab – Eculizumab dargestellt. Positive Werte zeigen numerische Überlegenheit von Ravulizumab an, negative Werte zeigen numerische Überlegenheit von Eculizumab an. Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab wurde demonstriert, da die untere Grenze des 95 %-KI der Differenz zwischen den Behandlungsarmen größer ist als die NIM von –3 (rotes Dreieck). 436

Abbildung 4-30: Punktschätzer (blaues Quadrat) und 95 %-KI der Differenz des prozentualen Anteils der Patienten, die Hämoglobin-Stabilisierung erreichten, zwischen der Behandlung mit Ravulizumab und der Behandlung mit Eculizumab zum Ende der randomisierten Behandlungsphase (Tag 183, Woche 26) der Studie ALXN1210-PNH-301 (FAS) sind in dem schwarzen Kasten dargestellt. Positive Werte zeigen numerische Überlegenheit von Ravulizumab an, negative Werte zeigen numerische Überlegenheit von Eculizumab an. Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab hinsichtlich des Anteils der Patienten, die Hämoglobin-Stabilisierung erreichten, wurde demonstriert, da die untere Grenze des 95 %-KI der Differenz zwischen den Behandlungsarmen größer ist als die NIM von –20 % (rotes Dreieck). 449

Abbildung 4-31: Boxplot des Hämoglobinspiegels (g/L) im Studienverlauf von der Baseline und zu den Studienvisiten bis Ende der randomisierten Behandlungsphase (Tag 183, Woche 26) der Studie ALXN1210-PNH-301 (Safety Set). Die Baseline (BL) ist definiert als der letzte vorliegende vom Zentrallabor bestimmte Hämoglobin-Spiegel vor Gabe der ersten Dosis Studienmedikation. Die horizontale Linie in der Mitte einer jeden Box gibt die Lage des Medians an, die gelbe Raute zeigt den arithmetischen Mittelwert, und das obere sowie untere Ende der Box zeigen die 75 %- bzw. 25 %-Perzentile. Die Whisker geben den 1,5-Interquartilsabstand des unteren sowie oberen Quartils an. Ausreißer sind durch Sternchen außerhalb der Whisker gekennzeichnet. Gestrichelte Linien zeigen die Untergrenze des Normalbereichs für Hämoglobin an, gepunktete Linien zeigen die entsprechende Obergrenze (die Referenzbereiche sind jeweils geschlechterspezifisch). Rote Boxplots: Ravulizumab. Blaue Boxplots: Eculizumab. Der mittlere Hämoglobin-Spiegel stieg von der Baseline bis Tag 183 in beiden Behandlungsgruppen (Ravulizumab: von 94,2 g/L bis 102,2 g/L; Eculizumab: von 95,3 g/L bis 101,5 g/L). Die Höhe des Anstiegs von der Baseline war zu jeder post-Baseline-Studienvisite war generell in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe höher als in der Eculizumab-Behandlungsgruppe. 452

Abbildung 4-32: Punktschätzer (blaues Quadrat) und 95 %-KI der Differenz des prozentualen Anteils der Patienten, die Hämoglobin-Stabilisierung erreichten, zwischen der Behandlung mit Ravulizumab und der Behandlung mit Eculizumab zum Ende der randomisierten Behandlungsphase (Tag 183, Woche 26) der Studie ALXN1210-PNH-302 (FAS) sind in dem schwarzen Kasten dargestellt. Positive Werte zeigen numerische

Überlegenheit von Ravulizumab an, negative Werte zeigen numerische Überlegenheit von Eculizumab an. Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab hinsichtlich des Anteils der Patienten, die Hämoglobin-Stabilisierung erreichten, wurde demonstriert, da die untere Grenze des 95 %-KI der Differenz zwischen den Behandlungsarmen größer ist als die NIM von –20 % (rotes Dreieck). 459

Abbildung 4-33: Boxplot des Hämoglobinspiegels (g/L) im Studienverlauf von der Baseline und zu den Studienvisiten bis Ende der randomisierten Behandlungsphase (Tag 183, Woche 26) der Studie ALXN1210-PNH-302 (Safety Set). Die Baseline (BL) ist definiert als der letzte vorliegende vom Zentrallabor bestimmte Hämoglobin-Spiegel vor Gabe der ersten Dosis Studienmedikation. Die horizontale Linie in der Mitte einer jeden Box gibt die Lage des Medians an, die gelbe Raute zeigt den arithmetischen Mittelwert, und das obere sowie untere Ende der Box zeigen die 75 %- bzw. 25 %-Perzentile. Die Whisker geben den 1,5-Interquartilsabstand des unteren sowie oberen Quartils an. Ausreißer sind durch Sternchen außerhalb der Whisker gekennzeichnet. Gestrichelte Linien zeigen die Untergrenze des Normalbereichs für Hämoglobin an, gepunktete Linien zeigen die entsprechende Obergrenze (die Referenzbereiche sind jeweils geschlechterspezifisch). Rote Boxplots: Ravulizumab. Blaue Boxplots: Eculizumab. Es zeigte sich in beiden Behandlungsgruppen keine Veränderung des mittleren Hämoglobin-Spiegels über die Zeit, und die Ergebnisse waren konsistent zwischen der Ravulizumab- und der Eculizumab-Behandlungsgruppe. 463

Abbildung 4-34: Ergebnisse der Responder-Analyse der Veränderung zur Baseline in der Subskala *Globaler Gesundheitsstatus* des EORTC QLQ-C30 bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab. Dargestellt ist der Anteil der Patienten, die zum Tag der betrachteten Studienvisite unter der Behandlung mit Ravulizumab (rote Füllung mit einfacher Schraffur) bzw. unter der Behandlung mit Eculizumab (blaue Füllung mit doppelter Schraffur) eine Verbesserung um mindestens 10 Punkte relativ zur Baseline und somit Response erreichten. Die schwarzen Zahlen an der x-Achse geben den Tag der Studienvisite (*Visit (Days)*) an. 510

Abbildung 4-35: Ergebnisse der Responder-Analyse der Veränderung zur Baseline in der Subskala *Körperliche Funktion* des EORTC QLQ-C30 bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS). Dargestellt ist der Anteil der Patienten, die zum Tag der betrachteten Studienvisite unter der Behandlung mit Ravulizumab (rote Füllung mit einfacher Schraffur) bzw. unter der Behandlung mit Eculizumab (blaue Füllung mit doppelter Schraffur) eine Verbesserung um mindestens 10 Punkte relativ zur Baseline und somit Response erreichten. Die schwarzen Zahlen an der x-Achse geben den Tag der Studienvisite (*Visit (Days)*) an. 511

Abbildung 4-36: Ergebnisse der Responder-Analyse der Veränderung zur Baseline in der Subskala *Fatigue* des EORTC QLQ-C30 bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab. Dargestellt ist der Anteil der Patienten, die zum Tag der betrachteten Studienvisite unter der Behandlung mit Ravulizumab (rote Füllung mit einfacher Schraffur) bzw. unter der Behandlung mit Eculizumab (blaue Füllung mit doppelter Schraffur) eine Verbesserung um mindestens 10 Punkte relativ zur Baseline und somit Response erreichten. Die schwarzen Zahlen an der x-Achse geben den Tag der Studienvisite (*Visit (Days)*) an. 511

Abbildung 4-37: Ergebnisse der Responder-Analyse der Veränderung zur Baseline in der Subskala *Globaler Gesundheitsstatus* des EORTC QLQ-C30 bis Tag 365 (Woche 52) aus

RCT ALXN1210-PNH-301 (Extensionsset) mit Ravulizumab. Dargestellt ist der Anteil der Patienten, die zum Tag der betrachteten Studienvisite unter der Behandlung mit Ravulizumab (rote Füllung mit einfacher Schraffur) bzw. unter der Behandlung mit Eculizumab (blaue Füllung mit doppelter Schraffur) eine Verbesserung um mindestens 10 Punkte relativ zur Baseline und somit Response erreichten. Die schwarzen Zahlen an der x-Achse geben den Tag der Studienvisite (*Visit (Days)*) an. 537

Abbildung 4-38: Ergebnisse der Responder-Analyse der Veränderung zur Baseline in der Subskala *körperliche Funktion* des EORTC QLQ-C30 bis Tag 365 (Woche 52) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (Extensionsset). Dargestellt ist der Anteil der Patienten, die zum Tag der betrachteten Studienvisite unter der Behandlung mit Ravulizumab (rote Füllung mit einfacher Schraffur) bzw. unter der Behandlung mit Eculizumab (blaue Füllung mit doppelter Schraffur) eine Verbesserung um mindestens 10 Punkte relativ zur Baseline und somit Response erreichten. Die schwarzen Zahlen an der x-Achse geben den Tag der Studienvisite (*Visit (Days)*) an. 538

Abbildung 4-39: Ergebnisse der Responder-Analyse der Veränderung zur Baseline in der Subskala *Fatigue* des EORTC QLQ-C30 bis Tag 365 (Woche 52) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (Extensionsset) mit Ravulizumab. Dargestellt ist der Anteil der Patienten, die zum Tag der betrachteten Studienvisite unter der Behandlung mit Ravulizumab (rote Füllung mit einfacher Schraffur) bzw. unter der Behandlung mit Eculizumab (blaue Füllung mit doppelter Schraffur) eine Verbesserung um mindestens 10 Punkte relativ zur Baseline und somit Response erreichten. Die schwarzen Zahlen an der x-Achse geben den Tag der Studienvisite (*Visit (Days)*) an. 539

Abbildung 4-40: Punktschätzer (blaues Quadrat, OR) und 95 %-KI der OR für den Unterschied im prozentualen Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung zwischen der Behandlung mit Ravulizumab und der Behandlung mit Eculizumab zum Ende der randomisierten Behandlungsphase (Woche 26) der Studie ALXN1210-PNH-301 (FAS) für die Subgruppenmerkmale Transfusionsvorgeschichte *(Observed Prior pRBC Units Transfused*), Screening-LDH-Spiegel (*Observed LDH Stratification*), Geschlecht (*Sex*), Alter (*Age at First Infusion*), Ethnizität (*Race*) und Region (*Region*). OR > 1 zeigen numerische Überlegenheit von Ravulizumab an, OR < 1 zeigen numerische Überlegenheit von Eculizumab an. 802

Abbildung 4-41: Studiendesign der Studie ALXN1210-PNH-103..... 1267

Abbildung 4-42: Patientenfluss der Studie ALXN1210-PNH-103. Kohorte 1 umfasst Kohorte 1a und 1b. Die Abkürzung q4w beschreibt, dass die Erhaltungsdosis alle vier Wochen verabreicht wurde..... 1273

Abbildung 4-43: Studiendesign der Studie ALXN1210-PNH-201..... 1278

Abbildung 4-44: Patientenfluss der Studie ALXN1210-PNH-103. Die Abkürzung q4w beschreibt, dass die Erhaltungsdosis alle 4 Wochen verabreicht wurde. Dementsprechend wurden die Erhaltungsdosen in den Kohorten 2, 3 und 4 jeweils alle 6, 8 und 12 Wochen verabreicht. 1285

Abbildung 4-45: Mittlerer LDH-Spiegel (U/L) und 95 %-KI bis Tag 169 (Woche 24) in der Studie ALXN1210-PNH-103 (FAS) für Kohorte 1 (rote durchgezogene Linie) und für Kohorte 2 (blaue gestrichelte Linie). Die schwarzen Zahlen an der x-Achse geben den Tag der Studienvisite (*Visit (Days)*) an. Die roten Zahlen geben die Anzahl der Patienten (n) in Kohorte 1 an. Die blauen Zahlen geben die Anzahl der Patienten (n) in Kohorte 2

an. Baseline war definiert als der Mittelwert aller verfügbaren Messungen vor der ersten Dosis der Studienmedikation. Die schwarze gepunktete horizontale Linie zeigt die Obergrenze des Normalbereichs (ULN) an. Die schwarz gestrichelte horizontale Linie zeig die Untergrenze des Normalbereichs an. *=Erhaltungsdosis. 1296

Abbildung 4-46: Mittlere absolute Veränderung des LDH-Spiegel (U/L) und 95 %-KI bis Tag 169 (Woche 24) in der Studie ALXN1210-PNH-103 (FAS) für Kohorte 1 (rote durchgezogene Linie) und für Kohorte 2 (blaue gestrichelte Linie). Die schwarzen Zahlen an der x-Achse geben den Tag der Studienvisite (*Visit (Days)*) an. Die roten Zahlen geben die Anzahl der Patienten (n) in Kohorte 1 an. Die blauen Zahlen geben die Anzahl der Patienten (n) in Kohorte 2 an. Baseline war definiert als der Mittelwert aller verfügbaren Messungen vor der ersten Dosis der Studienmedikation. *=Erhaltungsdosis. 1297

Abbildung 4-47: Mittlere prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels und 95 %-KI bis Tag 169 (Woche 24) in der Studie ALXN1210-PNH-103 (FAS) für Kohorte 1 (rote durchgezogene Linie) und für Kohorte 2 (blaue gestrichelte Linie). Die schwarzen Zahlen an der x-Achse geben den Tag der Studienvisite (*Visit (Days)*) an. Die roten Zahlen geben die Anzahl der Patienten (n) in Kohorte 1 an. Die blauen Zahlen geben die Anzahl der Patienten (n) in Kohorte 2 an. Baseline war definiert als der Mittelwert aller verfügbaren Messungen vor der ersten Dosis der Studienmedikation. *=Erhaltungsdosis. 1298

Abbildung 4-48: Mittlerer LDH-Spiegel und 95 %-KI (U/L) bis Tag 281 (Woche 40) in der Studie ALXN1210-PNH-201 (FAS) für Kohorte 1 (rote durchgezogene Linie), Kohorte 2 (blaue gestrichelte Linie), Kohorte 3 (violette gepunktete Linie) und Kohorte 4 (grün gestrichelte und gepunktete Linie). Die schwarzen Zahlen an der x-Achse geben den Tag der Studienvisite (*Visit (Days)*) an. Die roten, blauen, violetten und grünen Zahlen geben jeweils die Anzahl der Patienten (n) in Kohorte 1, 2, 3 und 4 an. Baseline war definiert als der Mittelwert aller verfügbaren Messungen vor der ersten Dosis der Studienmedikation. Die schwarze gepunktete horizontale Linie zeigt die Obergrenze des Normalbereichs (ULN) an. Die schwarz gestrichelte horizontale Linie zeig die Untergrenze des Normalbereichs an. *=Erhaltungsdosis. 1313

Abbildung 4-49: Mittlere absolute Veränderung des LDH-Spiegel (U/L) und 95 %-KI bis Tag 281 (Woche 40) in der Studie ALXN1210-PNH-201 (FAS) für Kohorte 1 (rote durchgezogene Linie), Kohorte 2 (blaue gestrichelte Linie), Kohorte 3 (violette gepunktete Linie) und Kohorte 4 (grün gestrichelte und gepunktete Linie). Die schwarzen Zahlen an der x-Achse geben den Tag der Studienvisite (*Visit (Days)*) an. Die roten, blauen, violetten und grünen Zahlen geben jeweils die Anzahl der Patienten (n) in Kohorte 1, 2, 3 und 4 an. Baseline war definiert als der Mittelwert aller verfügbaren Messungen vor der ersten Dosis der Studienmedikation. *=Erhaltungsdosis. 1313

Abbildung 4-50: Mittlere prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels und 95 %-KI bis Tag 281 (Woche 40) in der Studie ALXN1210-PNH-201 (FAS) für Kohorte 1 (rote durchgezogene Linie), Kohorte 2 (blaue gestrichelte Linie), Kohorte 3 (violette gepunktete Linie) und Kohorte 4 (grün gestrichelte und gepunktete Linie). Die schwarzen Zahlen an der x-Achse geben den Tag der Studienvisite (*Visit (Days)*) an. Die roten, blauen, violetten und grünen Zahlen geben jeweils die Anzahl der Patienten (n) in Kohorte 1, 2, 3 und 4 an. Baseline war definiert als der Mittelwert aller verfügbaren Messungen vor der ersten Dosis der Studienmedikation. *=Erhaltungsdosis. 1314

Abbildung 4-51: Flow-Chart zum Patientenfluss in Studie ALXN1210-PNH-301 1619

Abbildung 4-52: Flow-Chart zum Patientenfluss in Studie ALXN1210-PNH-302 1620

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	*anti drug antibodies,* gegen den Wirkstoff oder das Arzneimittel gerichtete Antikörper
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EORTC QLQ-C30	*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30*
EG	Europäische Gemeinschaft
FACIT-Fatigue	*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*
FAS	Full analysis set
IEC	*Independent Ethics Committee,* unabhängiges Ethik-Komitee
IRB	*Institutional Review Board*, institutionelle Prüfungsbehörde
ITT	Intention to treat
MAVE	*Major Adverse Vascular Event, major adverse vascular event*
MTC	Mixed Treatment Comparison
LDH	*Laktatdehydrogenase, Laktatdehydrogenase*
LDH-N	*LDH-Normalisierung*
PD	Pharmakodynamik
PK	Pharmakokinetik
PP set	*per protocol set*
RCT	Randomized Controlled Trial
SGB	Sozialgesetzbuch
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schweren unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
U	Unit, internationale Einheit
UE	unerwünschtes Ereignis
ULN	*upper limit of normal*
WHO	World Health Organization

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie (PNH) ist eine sehr seltene und potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, die durch fehlende Komplementinhibitoren auf der Zellmembran aller Blutzellen, wie Erythrozyten und Leukozyten, gekennzeichnet ist. Dadurch sind die Zellen schutzlos dem Angriff des Komplementsystems ausgesetzt (1, 2) und es kommt zu einer chronischen Hämolyse, der Zerstörung von Erythrozyten. Die hierdurch bedingte klinische Präsentation ist gekennzeichnet durch eine Trias aus hämolytischer Anämie, Thrombophilie und Zytopenie und führt unbehandelt zu einer signifikant erhöhten Morbidität und Mortalität (1, 3).

Ziel der vorliegenden Identifikation und Aufarbeitung von Unterlagen ist es, das Ausmaß des Zusatznutzens von Ravulizumab (Ultomiris®) als langfristige Therapie für erwachsene Patienten mit PNH im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab zu bewerten. Eculizumab (Soliris®) ist die derzeit einzige zugelassene medikamentöse Behandlungsmöglichkeit im hier vorliegenden Anwendungsgebiet PNH. Die Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab basiert auf der Auswertung des therapeutischen Effektes von Ravulizumab auf a priori definierte, patientenrelevante Endpunkte.

Datenquellen

Um das Ausmaß des Zusatznutzens der Therapie mit Ravulizumab darzulegen, werden im vorliegenden Dossier die Ergebnisse der Zulassungsstudien dargestellt. Um für die sehr seltene Erkrankung PNH und die Therapie mit Ravulizumab jegliche verfügbare Evidenz heranzuziehen, erfolgte eine umfassende Recherche zum Arzneimittel in den Studienregistern Clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials, ICTRP Search Portal der WHO und PharmaNetBund. In Ergänzung zu den von der Alexion Pharma Germany GmbH übermittelten Studien wurde in Literaturdatenbanken nach weiteren randomisierten klinischen Studien und zusätzlicher Evidenz recherchiert. Es erfolgte eine Prüfung aller als relevant für eine Nutzenbewertung identifizierten Studien. Im Rahmen dieser Recherchen wurden die randomisierten, aktiv kontrollierten Studien der Phase 3 ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 identifiziert, die als pivotale Studien der Zulassung dienten, sowie die beiden Dosis-Eskalationsstudien ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 der Phasen 1b und 2.

Als Datenquellen für das Nutzendossier wurden die Studienprotokolle und vollständigen Studienberichte der Studien ALXN1210-PNH-301, ALXN1210-PNH-302, ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 herangezogen. Die Darstellung des Zusatznutzens geschah anhand der Studienberichte und -protokolle.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die nachfolgende Tabelle fasst die Ein- und Ausschlusskriterien zusammen.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studiensuche zu Ravulizumab (Ultomiris®)

Kürzel	Kriterium	Einschlussgrund	Ausschlussgrund
A0	Dublette	Publikation mit Zusatzinformation	Publikation ohne Zusatzinformation
A1	Studienpopulation	Patienten und Patientinnen (Alter ≥ 18 Jahre) mit einer Diagnose der PNH (auch bekannt als Marchiafava-Micheli-Syndrom)	Patienten und Patientinnen ohne PNH-Diagnose oder Alter < 18 Jahre
A2	Intervention	Intravenöse Gabe von Ravulizumab	Andere Applikationsformen, keine Intervention
A3	Vergleichstherapie	Intravenöse Gabe von Eculizumab (Soliris®) als Vergleichstherapie	Andere Vergleichstherapie
A4	Endpunkte	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes: • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Verträglichkeit	Keine patientenrelevanten Endpunkte werden erhoben
A5	Studientyp	Klinische Studien, Beobachtungsstudien am Menschen	Tierexperimentelle Studien, *in vitro*-Studien, Fallstudie, nicht systematische Reviews, *Disease Monitoring Program*
A6	Studiendauer	Keine Einschränkungen	
A7	Sprache	Englische oder deutsche Sprache	Keine englische oder deutsche Sprache
A8	Publikationstyp	Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister verfügbar	Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister verfügbar (z.B. Kommentare, Poster, Abstracts, Briefe, Editorials)

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

Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Die Aussagekraft der in diesem Nutzendossier vorgelegten Nachweise wurden bewertet, indem die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene sowie für jeden einzelnen patientenrelevanten Endpunkt beschrieben wurden. Zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials der randomisierten kontrollierten Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 wurden die vom G-BA in der Verfahrensordnung genannten Kriterien zur Beurteilung von RCT berücksichtigt. Es wurde zunächst das Verzerrungspotential auf Studienebene als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Wenn das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig und das Verzerrungspotenzial des jeweiligen Endpunktes ebenfalls als „niedrig“ eingestuft wurde, wurde das Verzerrungspotenzial des jeweiligen Endpunktes insgesamt als „niedrig“ eingestuft. Falls die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene als „hoch“ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den jeweiligen Endpunkt auch als „hoch“ bewertet.

Bei den Studien ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 handelt es sich um Dosis-Eskalationsstudien der Phasen 1b und 2, die mit einem hohen Risiko der Verzerrung einhergehen. Daher muss bei den Ergebnissen dieser Studien generell von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden. Dennoch wurden auf Endpunktebene einzelne Verzerrungsaspekte bewertet.

Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Die Beurteilung der für die Nutzenbewertung relevanten Studien erfolgte für RCT (ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302) anhand des CONSORT-Statements und für die weiteren Untersuchungen (ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201) nach dem TREND-Statement.

Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Tabelle 4-2: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte aus RCT und weiteren Untersuchungen mit Ravulizumab

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	ALXN1210-PNH-301	ALXN1210-PNH-302	ALXN1210-PNH-103	ALXN1210-PNH-201
Mortalität	–		–	–	–	–
Morbidität	Hämolyse	Prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels	X[2]	X[1]	X[1]	X[1]
		Patientenanteil mit LDH-N (≤ 1-fach ULN)	X[1]	X*	X	X
		Patientenanteil mit LDH ≤ 1,5-fach ULN	–	–	X	X
		Zeit bis LDH-N	X*	–	–	–
	Durchbruchhämolyse	Patientenanteil mit Durchbruchhämolyse	X[2]	X[2]	–	–
	Transfusionsvermeidung	Patientenanteil mit Transfusionsvermeidung	X[1]	X[2]	X[E]	X[E]
		Anzahl transfundierter EK-Einheiten	X*	X*	X	X
	Klinische Manifestationen der PNH	Veränderung klinischer Manifestationen, vom Patienten berichtet (PNH-Symptomfragebogen)	X[E]	X[E]	–	–
		Veränderung klinischer Manifestationen, Einschätzung durch den Prüfarzt	X*	X*	X[2]	X[2]
	Fatigue	FACIT-Fatigue-Skala	X[2]	X[2]	X[E]	X[E]
	Hämoglobin-Stabilisierung	Patientenanteil mit Hämoglobin-Stabilisierung (kein Absinken um ≥ 2 g/dL relativ zur Baseline, Transfusionsvermeidung)	X[2]	X[2]	–	–
	Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse	Inzidenz von MAVE	X*	X*	X[E]	X[E]
Lebensqualität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	EORTC QLQ-C30	X*	X*	X[E]	X[E]
Sicherheit	UE und SUE	Inzidenz von UE und SUE	X	X	X	X
	Immunogenität	ADA	X	X	X	X

X[1]: (Co-)Primärer Endpunkt X*: Weiterer sekundärer Endpunkt X: Endpunkt wurde erhoben

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	ALXN1210-PNH-301	ALXN1210-PNH-302	ALXN1210-PNH-103	ALXN1210-PNH-201
X^{2}: Wichtiger sekundärer Endpunkt		X^{E}: Explorativer Endpunkt				

Tabelle 4-2 stellt eine Übersicht über alle im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte aus RCT und weiteren Untersuchungen mit Ravulizumab dar. Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ravulizumab werden somit folgende patientenrelevante Endpunkte herangezogen:

Mortalität

Die Mortalität wurde in den Studien nicht untersucht, da PNH-Patienten unter der Behandlung mit Eculizumab eine ähnliche Lebenserwartung wie die restliche Bevölkerung haben (4).

Morbidität

- Hämolyse
- Durchbruchhämolyse
- Transfusionsvermeidung
- Klinische Manifestationen der PNH
- Fatigue
- Hämoglobin-Stabilisierung
- Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (MAVE)

Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Sicherheit

- Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE) und schweren unerwünschten Ereignissen (SUE)
- Immunogenität (*anti drug antibodies*, gegen den Wirkstoff oder das Arzneimittel gerichtete Antikörper, ADA)

Sensitivitätsanalysen

Zur Bewertung der Robustheit der Ergebnisse wurden in den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 für die primären Endpunkte Hämolyse und Transfusionsvermeidung sowie für die sekundären Endpunkte Fatigue und Hämoglobin-Stabilisierung im Rahmen von Sensitivitätsanalysen MMRM- und GEE-Analysen sowie die Newcombe-Methode und die exakte Common Risk Difference-Methode unter Variation verschiedener Parameter angewendet. Alle Sensitivitätsanalysen wurden für die Daten der PEP durchgeführt.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Subgruppenanalysen wurden in den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 jeweils für die PEP nach den folgenden Subgruppenmerkmalen durchgeführt:

- Geschlecht (männlich, weiblich),

- Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation (18-65 Jahre, >65 Jahre),
- Region (Nordamerika, Europa, Japan, Restliche Region Asien-Pazifik, Lateinamerika; in ALXN1210-PNH-302 keine lateinamerikanischen Zentren),
- Ethnizität (asiatisch, kaukasisch, sonstige),
- Transfusionsvorgeschichte im Zeitraum von 12 Monaten vor Studienbeginn (ALXN1210-PNH-301: 0, 1–14, > 14 Einheiten; ALXN1210-PNH-302: ja/nein).

In der Studie ALXN1210-PNH-301 wurde zusätzlich eine Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere, definiert anhand des LDH-Spiegels zum Zeitpunkt des Screenings (LDH 1,5-fach ULN bis < 3-fach ULN, LDH ≥ 3-fach ULN) durchgeführt. Aufgrund der durch die Vorbehandlung mit Eculizumab bedingten Homogenität des Patientenkollektivs der Studie ALXN1210-PNH-302 hinsichtlich der Krankheitsschwere wurde bei dieser Studie auf eine Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere verzichtet.

Die im Nutzendossier dargestellten Subgruppenanalysen wurden in der Regel explorativ, post-hoc und ohne Korrektur für multiples Testen durchgeführt. Lediglich deskriptive Subgruppenanalysen waren a priori geplant.

Meta-Analysen und Indirekte Vergleiche

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da die Krankheitscharakteristika zur Baseline der in Studie ALXN1210-PNH-301 untersuchten Komplementinhibitor-naiven Patienten nicht ausreichend mit den Krankheitscharakteristika der in Studie ALXN1210-PNH-302 untersuchten bereits mit Eculizumab behandelten Patienten vergleichbar waren. Indirekte Vergleiche wurden nicht durchgeführt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Tabelle 4-3: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für patientenrelevante Endpunkte der Morbidität und Lebensqualität zum Ende der PEP aus RCT (FAS) mit Ravulizumab

Studie	Ravulizumab	Eculizumab	Behandlungseffekt	NIM	Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab[a]	Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität						
Hämolyse						
LDH-N						Nicht quantifizierbar
ALXN1210-PNH-301	Adj. Prävalenz = 0,536 95 %-KI = [0,459; 0,612]	Adj. Prävalenz = 0,494 95 %-KI = [0,417; 0,570]	OR = 1,187 95 %-KI = [0,796; 1,769]	0,39	Ja	
ALXN1210-PNH-302	Adj. Prävalenz = 0,608 95 %-KI = [0,508; 0,700]	Adj. Prävalenz = 0,568 95 %-KI = [0,467; 0,664]	OR = 1,179 95 %-KI = [0,737; 1,887]	–	–	
Prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline						
ALXN1210-PNH-301	LS-Mittelwert = –76,84 SEM = 1,582 95 %-KI = [–79,96; –73,73]	LS-Mittelwert = –76,02 SEM = 1,617 95 %-KI = [–79,20; –72,83]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = –0,83 SEM = 2,227 95 %-KI = [–5,21; 3,56]	20	Ja	
ALXN1210-PNH-302	LS-Mittelwert = –0,82 SEM = 3,033 95 %-KI = [–7,75; 6,11]	LS-Mittelwert = 8,39 SEM = 3,041 95 %-KI = [1,47; 15,32]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = –9,21 SEM = 4,112 95 %-KI = [–18,84; 0,42] p = 0,0583[b]	15	Ja	
Durchbruchhämolyse						
Prozentualer Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse						Nicht quantifizierbar
ALXN1210-PNH-301	4,0 % 95 %-KI = [0,56; 7,44]	10,7 % 95 %-KI = [5,23; 16,26]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = –6,7 % 95 %-KI = [–14,21; 0,18]	20	Ja	

Studie	Ravulizumab	Eculizumab	Behandlungseffekt	NIM	Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab[a]	Ausmaß des Zusatznutzens
			p = 0,0558[b]			
ALXN1210-PNH-302	0,0 % 95 %-KI = [0,00; 3,73]	5,1 % 95 %-KI = [1,68; 11,51]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = –5,1 % 95 %-KI = [−18,99; 8,89]	20	Ja	
Prävalenz von Ereignissen einer Durchbruchhämolyse pro 100 Patientenjahre						
ALXN1210-PNH-301	6,8 Ereignisse pro 100 Patientenjahre 95 %-KI = [2,17; 21,46]	21,5 Ereignisse pro 100 Patientenjahre 95 %-KI = [8,91; 51,74]	Inzidenzratenverhältnis (Incidence Rate Ratio) = 0,32 95 %-KI = [0,11; 0,92] p = 0,0337	–	–	
ALXN1210-PNH-302	0,0 Ereignisse pro 100 Patientenjahre 95 %-KI = [0,00; –]	19,9 Ereignisse pro 100 Patientenjahre 95 %-KI = [7,21; 54,91]	Inzidenzratenverhältnis (Incidence Rate Ratio) = 0,0	–	–	
Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Durchbruchhämolyse (beliebige Ursache)						
ALXN1210-PNH-301	–	–	Hazard Ratio = 0,355 95 %-KI = [0,126; 0,995] p = 0,0489	–	–	
ALXN1210-PNH-302	–	–	Hazard Ratio = 0,0	–	–	
Transfusionsvermeidung						
Prozentualer Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung						Nicht quantifizierbar
ALXN1210-PNH-301	73,6 % 95 %-KI = [65,87; 81,33]	66,1 % 95 %-KI = [57,68; 74,55]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 6,8 % 95 %-KI = [–4,66; 18,14]	–20	Ja	
ALXN1210-PNH-302	87,6 % 95 %-KI = [81,08; 94,18]	82,7 % 95 %-KI = [75,16; 90,15]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 5,5 % 95 %-KI = [–4,27; 15,68]	–20	Ja	

Studie	Ravulizumab	Eculizumab	Behandlungseffekt	NIM	Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab[a]	Ausmaß des Zusatznutzens
Anzahl transfundierter EK-Einheiten nach der ersten Dosis Studienmedikation						
ALXN1210-PNH-301	LS-Mittelwert = 1,25 SEM = 0,324 95 %-KI = [0,62; 1,89]	LS-Mittelwert = 1,82 SEM = 0,329 95 %-KI = [1,17; 2,47]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = –0,57 SEM = 0,462 95 %-KI = [–1,48; 0,34]	–	–	
ALXN1210-PNH-302	LS-Mittelwert = 0,43 SEM = 0,158 95 %-KI = [0,12; 0,74]	LS-Mittelwert = 0,46 SEM = 0,157 95 %-KI = [0,15; 0,77]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = –0,04 SEM = 0,223 95 %-KI = [–0,48; 0,40]	–	–	
Klinische Manifestationen der PNH						
PNH-Symptomfragebogen: Anteil der Patienten mit Symptom[c]						
Brustschmerzen						
ALXN1210-PNH-301	Adj. Patientenanteil = 0,092 95 %-KI = [0,050; 0,136]	Adj. Patientenanteil = 0,108 95 %-KI = [0,061; 0,185]	OR = 0,830 95 %-KI = [0,344; 1,999]	–	–	Kein Zusatznutzen
ALXN1210-PNH-302	–	–	–	–	–	
Kopfschmerzen						
ALXN1210-PNH-301	Adj. Patientenanteil = 0,197 95 %-KI = [0,133; 0,282]	Adj. Patientenanteil = 0,188 95 %-KI = [0,124; 0,273]	OR = 1,060 95 %-KI = [0,564; 1,992]	–	–	Kein Zusatznutzen
ALXN1210-PNH-302	Adj. Patientenanteil = 0,288 95 %-KI = [0,194; 0,404]	Adj. Patientenanteil = 0,269 95 %-KI = [0,179; 0,382]	OR = 1,100 95 %-KI = [0,526; 2,299]	–	–	
Abdominelle Schmerzen						
ALXN1210-PNH-301	Adj. Patientenanteil = 0,115 95 %-KI = [0,067; 0,191]	Adj. Patientenanteil = 0,085 95 %-KI = [0,044; 0,156]	OR = 1,403 95 %-KI = [0,578; 3,408]	–	–	Kein Zusatznutzen
ALXN1210-	Adj. Patientenanteil = 0,164	Adj. Patientenanteil = 0,161	OR = 1,028	–	–	

Studie	Ravulizumab	Eculizumab	Behandlungseffekt	NIM	Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab[a]	Ausmaß des Zusatznutzens
PNH-302	95 %-KI = [0,084; 0,297]	95 %-KI = [0,082; 0,290]	95 %-KI = [0,360; 2,934]			
Kurzatmigkeit (Dyspnoe)						
ALXN1210-PNH-301	Adj. Patientenanteil = 0,235 95 %-KI = [0,163; 0,327]	Adj. Patientenanteil = 0,221 95 %-KI = [0,150; 0,313]	OR = 1,083 95 %-KI = [0,608; 1,931]	–	–	Nicht quantifizierbar
ALXN1210-PNH-302	Adj. Patientenanteil = 0,221 95 %-KI = [0,137; 0,336]	Adj. Patientenanteil = 0,357 95 %-KI = [0,247; 0,484]	OR = 0,511 95 %-KI = [0,238; 1,101]	–	–	
Verwirrtheit						
ALXN1210-PNH-301	Adj. Patientenanteil = 0,082 95 %-KI = [0,041; 0,160]	Adj. Patientenanteil = 0,098 95 %-KI = [0,049; 0,185]	OR = 0,828 95 %-KI = [0,314; 2,182]	–	–	Nicht quantifizierbar
ALXN1210-PNH-302	Adj. Patientenanteil = 0,168 95 %-KI = [0,072; 0,344]	Adj. Patientenanteil = 0,200 95 %-KI = [0,096; 0,372]	OR = 0,805 95 %-KI = [0,225; 2,880]	–	–	
Gelbverfärbung der Augen						
ALXN1210-PNH-301	Adj. Patientenanteil = 0,220 95 %-KI = [0,147; 0,315]	Adj. Patientenanteil = 0,073 95 %-KI = [0,038; 0,136]	OR = 3,550 95 %-KI = [1,647; 7,652]	–	–	Geringerer Nutzen
ALXN1210-PNH-302	Adj. Patientenanteil = 0,286 95 %-KI = [0,151; 0,475]	Adj. Patientenanteil = 0,140 95 %-KI = [0,062; 0,287]	OR = 2,462 95 %-KI = [0,738; 8,212]	–	–	
Verfärbung des Urins						
ALXN1210-PNH-301	Adj. Patientenanteil = 0,167 95 %-KI = [0,107; 0,251]	Adj. Patientenanteil = 0,167 95 %-KI = [0,107; 0,251]	OR = 0,996 95 %-KI = [0,529; 1,872]	–	–	Kein Zusatznutzen
ALXN1210-PNH-302	Adj. Patientenanteil = 0,198 95 %-KI = [0,109; 0,334]	Adj. Patientenanteil = 0,207 95 %-KI = [0,115; 0,345]	OR = 0,944 95 %-KI = [0,371; 2,402]	–	–	
Fatigue						
ALXN1210-PNH-301	Adj. Patientenanteil = 0,187 95 %-KI = [0,111; 0,296]	Adj. Patientenanteil = 0,239 95 %-KI = [0,149; 0,362]	OR = 0,729 95 %-KI = [0,421; 1,260]	–	–	Nicht quantifizierbar

Studie	Ravulizumab	Eculizumab	Behandlungseffekt	NIM	Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab[a]	Ausmaß des Zusatznutzens
ALXN1210-PNH-302	Adj. Patientenanteil = 0,475 95 %-KI = [0,351; 0,602]	Adj. Patientenanteil = 0,505 95 %-KI = [0,374; 0,635]	OR = 0,887 95 %-KI = [0,430; 1,829]	–	–	
Einschätzung durch den Prüfarzt: Anteil der Patienten mit Symptom[d]						
Dyspnoe						
ALXN1210-PNH-301	Adj. Patientenanteil = 0,145 95 %-KI = [0,090; 0,226]	Adj. Patientenanteil = 0,148 95 %-KI = [0,091; 0,233]	OR = 0,972 95 %-KI = [0,454; 2,081]	–	–	Nicht quantifizierbar
ALXN1210-PNH-302	Adj. Patientenanteil = 0,158 95 %-KI = [0,067; 0,330]	Adj. Patientenanteil = 0,403 95 %-KI = [0,240; 0,589]	OR = 0,279 95 %-KI = [0,088; 0,887]	–	–	
Roter/dunkler Urin bzw. Hämoglobinurie						
ALXN1210-PNH-301	Adj. Patientenanteil = 0,075 95 %-KI = [0,039; 0,140]	Adj. Patientenanteil = 0,076 95 %-KI = [0,039; 0,143]	OR = 0,992 95 %-KI = [0,417; 2,358]	–	–	Kein Zusatznutzen
ALXN1210-PNH-302	–	–	–	–	–	
Fatigue						
ALXN1210-PNH-301	Adj. Patientenanteil = 0,226 95 %-KI = [0,156; 0,315]	Adj. Patientenanteil = 0,240 95 %-KI = [0,166; 0,332]	OR = 0,925 95 %-KI = [0,522; 1,642]	–	–	Kein Zusatznutzen
ALXN1210-PNH-302	Adj. Patientenanteil = 0,562 95 %-KI = [0,438; 0,679]	Adj. Patientenanteil = 0,404 95 %-KI = [0,294; 0,526]	OR = 1,888 95 %-KI = [0,937; 3,801]	–	–	
Fatigue						
Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert[e]						Nicht quantifizierbar
ALXN1210-PNH-301	LS-Mittelwert = 7,07 SEM = 0,773 95 %-KI = [5,55; 8,60]	LS-Mittelwert = 6,40 SEM = 0,789 95 %-KI = [4,85; 7,96]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 0,67 SEM = 0,955 95 %-KI = [–1,21; 2,55]	−5	Ja	
ALXN1210-	LS-Mittelwert = 2,01	LS-Mittelwert = 0,54	Differenz Ravulizumab –	−3	Ja	

Studie	Ravulizumab	Eculizumab	Behandlungseffekt	NIM	Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab[a]	Ausmaß des Zusatznutzens
PNH-302	SEM = 0,697 95 %-KI = [0,64; 3,39]	SEM = 0,704 95 %-KI = [−0,84; 1,93]	Eculizumab = 1,47 SEM = 0,853 95 %-KI = [–0,21; 3,15]			
Anteil an Respondern im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert[f]						
ALXN1210-PNH-301	61,6 % 95 %-KI = [53,07; 70,13]	58,7 % 95 %-KI = [50,85; 68,48]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 2,2 % 95 %-KI = [–9,93; 14,27]	–	–	
ALXN1210-PNH-302	37,1 % 95 %-KI = [27,82; 47,18]	33,7 % 95 %-KI = [25,16; 44,31]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 2,6 % 95 %-KI = [–10,83; 15,97]	–	–	
Hämoglobin-Stabilisierung						
Patientenanteil mit Hämoglobin-Stabilisierung						Kein Zusatznutzen
ALXN1210-PNH-301	68,0 % 95 %-KI = [59,82; 76,18]	64,5 % 95 %-KI = [55,93; 72,99]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 2,9 % 95 %-KI = [–8,80; 14,64]	–20	Ja	
ALXN1210-PNH-302	76,3 % 95 %-KI = [67,82; 84,75]	75,5 % 95 %-KI = [67,00; 84,02]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 1,4 % 95 %-KI = [–10,41; 13,31]	–20	Ja	
Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse						
Patienten mit MAVE, n (%)						Kein Zusatznutzen
ALXN1210-PNH-301	2 (1,6)	1 (0,8)	–	–	–	
ALXN1210-PNH-302	0 (0,0)	0 (0,0)	–	–	–	
Lebensqualität						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						

Studie	Ravulizumab	Eculizumab	Behandlungseffekt	NIM	Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab[a]	Ausmaß des Zusatznutzens
Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität						
Veränderung zur Baseline im EORTC QLQ-C30[g]						Nicht quantifizierbar
ALXN1210-PNH-301	LS-Mittelwert = 12,91 SEM = 1,639 95 %-KI = [9,68; 16,14]	LS-Mittelwert = 12,84 SEM = 1,665 95 %-KI = [9,56; 16,12]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 0,07 SEM = 2,224 95 %-KI = [–4,31; 4,45]	–	–	
ALXN1210-PNH-302	LS-Mittelwert = 1,79 SEM = 1,705 95 %-KI = [–1,57; 5,15]	LS-Mittelwert = –2,73 SEM = 1,716 95 %-KI = [–6,11; 0,65]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 4,52 SEM = 2,205 95 %-KI = [0,17; 8,87]	–	–	
Anteil an Respondern im EORTC QLQ-C30[g, h]						
ALXN1210-PNH-301	51,2 % 95 %-KI = [42,82; 60,41]	45,5 % 95 %-KI = [37,61; 55,61]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 4,8 % 95 %-KI = [–7,70; 17,13]	–	–	
ALXN1210-PNH-302	18,6 % 95 %-KI = [11,07; 26,83]	14,3 % 95 %-KI = [7,61; 21,86]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 4,2 % 95 %-KI = [–6,61; 14,95]	–	–	
Körperliche Funktion						
Veränderung zur Baseline im EORTC QLQ-C30[g]						Nicht quantifizierbar
ALXN1210-PNH-301	LS-Mittelwert = 13,46 SEM = 1,193 95 %-KI = [11,11; 15,81]	LS-Mittelwert = 11,39 SEM = 1,210 95 %-KI = [9,01; 13,78]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 2,07 SEM = 1,604 95 %-KI = [–1,09; 5,23]	–	–	
ALXN1210-PNH-302	LS-Mittelwert = 4,02 SEM = 0,987 95 %-KI = [2,08; 5,97]	LS-Mittelwert = 1,78 SEM = 0,999 95 %-KI = [–0,19; 3,75]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 2,24 SEM = 1,186 95 %-KI = [–0,10; 4,58]	–	–	

Studie	Ravulizumab	Eculizumab	Behandlungseffekt	NIM	Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab[a]	Ausmaß des Zusatznutzens
Anteil an Respondern im EORTC QLQ-C30[g, h]						
ALXN1210-PNH-301	48,0 % 95 %-KI = [39,24; 56,76]	43,8 % 95 %-KI = [35,61; 53,47]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 3,7 % 95 %-KI = [–8,68; 16,00]	–	–	
ALXN1210-PNH-302	21,6 % 95 %-KI = [13,61; 30,14]	12,2 % 95 %-KI = [6,02; 19,51]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 9,1 % 95 %-KI = [–1,87; 19,74]	–	–	
Rollenfunktion						
Veränderung zur Baseline im EORTC QLQ-C30[g]						
ALXN1210-PNH-301	LS-Mittelwert = 17,52 SEM = 1,629 95 %-KI = [14,31; 20,73]	LS-Mittelwert = 16,27 SEM = 1,655 95 %-KI = [13,01; 19,53]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 1,25 SEM = 2,195 95 %-KI = [–3,08; 5,57]	–	–	Kein Zusatznutzen
ALXN1210-PNH-302	LS-Mittelwert = 5,10 SEM = 1,892 95 %-KI = [1,37; 8,83]	LS-Mittelwert = 0,69 SEM = 1,916 95 %-KI = [–3,09; 4,46]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 4,41 SEM = 2,413 95 %-KI = [–0,35; 9,17]	–	–	
Emotionale Funktion						
Veränderung zur Baseline im EORTC QLQ-C30[g]						
ALXN1210-PNH-301	LS-Mittelwert = 16,24 SEM = 1,375 95 %-KI = [13,53; 18,94]	LS-Mittelwert = 13,54 SEM = 1,397 95 %-KI = [10,78; 16,29]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 2,70 SEM = 1,859 95 %-KI = [–0,96; 6,36]	–	–	Kein Zusatznutzen
ALXN1210-PNH-302	LS-Mittelwert = 3,83 SEM = 1,653 95 %-KI = [0,57; 7,09]	LS-Mittelwert = 4,19 SEM = 1,658 95 %-KI = [0,92; 7,45]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = –0,35 SEM = 2,035 95 %-KI = [–4,37; 3,66]	–	–	

Studie	Ravulizumab	Eculizumab	Behandlungseffekt	NIM	Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab[a]	Ausmaß des Zusatznutzens
Kognitive Funktion						
Veränderung zur Baseline im EORTC QLQ-C30[g]						Kein Zusatznutzen
ALXN1210-PNH-301	LS-Mittelwert = 10,28 SEM = 1,433 95 %-KI = [7,45; 13,10]	LS-Mittelwert = 11,67 SEM = 1,459 95 %-KI = [8,79; 14,54]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = –1,39 SEM = 1,942 95 %-KI = [–5,22; 2,44]	–	–	
ALXN1210-PNH-302	LS-Mittelwert = 3,55 SEM = 1,545 95 %-KI = [0,50; 6,59]	LS-Mittelwert = 1,20 SEM = 1,553 95 %-KI = [–1,86; 4,26]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 2,34 SEM = 1,844 95 %-KI = [–1,29; 5,98]	–	–	
Soziale Funktion						
Veränderung zur Baseline im EORTC QLQ-C30[g]						Kein Zusatznutzen
ALXN1210-PNH-301	LS-Mittelwert = 15,38 SEM = 1,694 95 %-KI = [12,04; 18,71]	LS-Mittelwert = 11,49 SEM = 1,723 95 %-KI = [8,10; 14,89]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 3,88 SEM = 2,300 95 %-KI = [–0,65; 8,41]	–	–	
ALXN1210-PNH-302	LS-Mittelwert = 8,29 SEM = 1,708 95 %-KI = [4,92; 11,65]	LS-Mittelwert = 8,70 SEM = 1,720 95 %-KI = [5,31; 12,09]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = –0,41 SEM = 2,131 95 %-KI = [–4,62; 3,79]	–	–	
Fatigue						
Veränderung zur Baseline im EORTC QLQ-C30[g]						Nicht quantifizierbar
ALXN1210-PNH-301	LS-Mittelwert = –19,65 SEM = 1,794 95 %-KI = [–23,18; –16,12]	LS-Mittelwert = –18,62 SEM = 1,821 95 %-KI = [–22,21; –15,03]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = –1,03 SEM = 2,429 95 %-KI = [–5,82; 3,75]	–	–	

Studie	Ravulizumab	Eculizumab	Behandlungseffekt	NIM	Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab[a]	Ausmaß des Zusatznutzens
ALXN1210-PNH-302	LS-Mittelwert = –5,41 SEM = 1,780 95 %-KI = [–8,92; –1,91]	LS-Mittelwert = –0,67 SEM = 1,799 95 %-KI = [–4,22; 2,87]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = –4,74 SEM = 2,192 95 %-KI = [–9,07; –0,42]	–	–	
Anteil an Respondern im EORTC QLQ-C30[g, h]						
ALXN1210-PNH-301	73,6 % 95 %-KI = [65,87; 81,33]	63,6 % 95 %-KI = [56,12; 73,29]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 9,1 % 95 %-KI = [–2,51; 20,46]	–	–	
ALXN1210-PNH-302	42,3 % 95 %-KI = [32,81; 52,60]	31,6 % 95 %-KI = [23,47; 42,48]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 9,6 % 95 %-KI = [–4,10; 22,88]	–	–	
Übelkeit und Erbrechen						
Veränderung zur Baseline im EORTC QLQ-C30[g]						Kein Zusatznutzen
ALXN1210-PNH-301	LS-Mittelwert = –5,18 SEM = 0,767 95 %-KI = [–6,69; –3,67]	LS-Mittelwert = –4,12 SEM = 0,781 95 %-KI = [–5,65; –2,58]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = –1,06 SEM = 1,057 95 %-KI = [–3,15; 1,02]	–	–	
ALXN1210-PNH-302	LS-Mittelwert = 0,50 SEM = 1,026 95 %-KI = [–1,52; 2,53]	LS-Mittelwert = 0,65 SEM = 1,038 95 %-KI = [–1,40; 2,70]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = –0,15 SEM = 1,399 95 %-KI = [–2,91; 2,61]	–	–	
Schmerzen						
Veränderung zur Baseline im EORTC QLQ-C30[g]						Kein Zusatznutzen
ALXN1210-PNH-301	LS-Mittelwert = –10,00 SEM = 1,479 95 %-KI = [–12,91; –7,09]	LS-Mittelwert = –8,24 SEM = 1,505 95 %-KI = [–11,21; –5,28]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = –1,76 SEM = 2,002 95 %-KI = [–5,70; 2,18]	–	–	

Studie	Ravulizumab	Eculizumab	Behandlungseffekt	NIM	Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab[a]	Ausmaß des Zusatznutzens
ALXN1210-PNH-302	LS-Mittelwert = –0,37 SEM = 1,761 95 %-KI = [–3,84; 3,10]	LS-Mittelwert = 1,19 SEM = 1,775 95 %-KI = [–2,31; 4,68]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = –1,56 SEM = 2,256 95 %-KI = [–6,01; 2,89]	–	–	
Dyspnoe						
Veränderung zur Baseline im EORTC QLQ-C30[g]						Kein Zusatznutzen
ALXN1210-PNH-301	LS-Mittelwert = –14,75 SEM = 1,784 95 %-KI = [–18,26; –11,23]	LS-Mittelwert = –16,06 SEM = 1,814 95 %-KI = [–19,63; –12,48]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 1,31 SEM = 2,430 95 %-KI = [–3,48; 6,10]	–	–	
ALXN1210-PNH-302	LS-Mittelwert = –2,19 SEM = 2,059 95 %-KI = [–6,25; 1,86]	LS-Mittelwert = 1,30 SEM = 2,091 95 %-KI = [–2,82; 5,42]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = –3,50 SEM = 2,617 95 %-KI = [–8,66; 1,66]	–	–	
Schlaflosigkeit						
Veränderung zur Baseline im EORTC QLQ-C30[g]						Kein Zusatznutzen
ALXN1210-PNH-301	LS-Mittelwert = –12,27 SEM = 1,867 95 %-KI = [–15,95; –8,60]	LS-Mittelwert = –12,81 SEM = 1,899 95 %-KI = [–16,55; –9,07]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 0,54 SEM = 2,528 95 %-KI = [–4,44; 5,52]	–	–	
ALXN1210-PNH-302	LS-Mittelwert = –5,86 SEM = 2,051 95 %-KI = [–9,90; –1,82]	LS-Mittelwert = –1,04 SEM =2,073 95 %-KI = [–5,12; 3,05]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = –4,82 SEM = 2,565 95 %-KI = [–9,88; 0,24]	–	–	
Appetitverlust						
Veränderung zur Baseline im EORTC QLQ-C30[g]						Kein

Studie	Ravulizumab	Eculizumab	Behandlungseffekt	NIM	Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab[a]	Ausmaß des Zusatznutzens
ALXN1210-PNH-301	LS-Mittelwert = –8,69 SEM = 1,512 95 %-KI = [–11,67; –5,71]	LS-Mittelwert = –6,94 SEM = 1,544 95 %-KI = [–9,98; –3,89]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = –1,76 SEM = 2,089 95 %-KI = [–5,87; 2,36]	–	–	Zusatznutzen
ALXN1210-PNH-302	LS-Mittelwert = –1,45 SEM = 1,757 95 %-KI = [–4,91; 2,01]	LS-Mittelwert = 1,07 SEM = 1,774 95 %-KI = [–2,42; 4,57]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = –2,52 SEM = 2,200 95 %-KI = [–6,86; 1,82]	–	–	
Verstopfung						
Veränderung zur Baseline im EORTC QLQ-C30[g]						Kein Zusatznutzen
ALXN1210-PNH-301	LS-Mittelwert = –3,90 SEM = 1,310 95 %-KI = [–6,48; –1,32]	LS-Mittelwert = –5,07 SEM = 1,342 95 %-KI = [–7,71; –2,43]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 1,17 SEM = 1,810 95 %-KI = [–2,40; 4,74]	–	–	
ALXN1210-PNH-302	LS-Mittelwert = –0,65 SEM = 1,721 95 %-KI = [–4,04; 2,74]	LS-Mittelwert = –3,24 SEM = 1,740 95 %-KI = [–6,66; 0,19]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 2,59 SEM = 2,173 95 %-KI = [–1,70; 6,87]	–	–	
Diarrhö						
Veränderung zur Baseline im EORTC QLQ-C30[g]						Kein Zusatznutzen
ALXN1210-PNH-301	LS-Mittelwert = –5,47 SEM = 1,266 95 %-KI = [–7,96; –2,97]	LS-Mittelwert = –3,02 SEM = 1,289 95 %-KI = [–5,55; –0,48]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = –2,45 SEM = 1,733 95 %-KI = [–5,86; 0,97]	–	–	
ALXN1210-PNH-302	LS-Mittelwert = –3,15 SEM = 1,255 95 %-KI = [–5,62; –0,67]	LS-Mittelwert = –3,15 SEM = 1,262 95 %-KI = [–5,64; –0,66]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 0,01 SEM = 1,571	–	–	

Studie	Ravulizumab	Eculizumab	Behandlungseffekt	NIM	Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab[a]	Ausmaß des Zusatznutzens
			95 %-KI = [–3,09; 3,10]			
Finanzielle Schwierigkeiten						
Veränderung zur Baseline im EORTC QLQ-C30[g]						Kein Zusatznutzen
ALXN1210-PNH-301	LS-Mittelwert = –13,32 SEM = 1,872 95 %-KI = [–17,01; –9,63]	LS-Mittelwert = –12,79 SEM = 1,908 95 %-KI = [–16,54; –9,03]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = –0,53 SEM = 2,536 95 %-KI = [–5,53; 4,46]	–	–	
ALXN1210-PNH-302	LS-Mittelwert = –3,65 SEM = 1,636 95 %-KI = [–6,88; –0,43]	LS-Mittelwert = –2,18 SEM = 1,637 95 %-KI = [–5,40; 1,05]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = –1,48 SEM = 2,006 95 %-KI = [–5,44; 2,48]	–	–	

Für die Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 sind die Ergebnisse für Tag 183 dargestellt.

a: Die Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab wurde nach einer hierarchischen Closed-Testing-Prozedur für die (co-)primären und wichtigen sekundären Endpunkte getestet.

b: Geschätzter p-Wert für Überlegenheit von Ravulizumab. Falls für alle wichtigen sekundären Endpunkte Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab demonstriert wurde, wurde die Überlegenheit von Ravulizumab unter Anwendung einer Closed-Testing-Prozedur mit einer a priori definierten Reihenfolge und einem zweiseitigen statistischen Test mit einem Signifikanzniveau von 0,05 getestet.

c: Anhand des PNH-Symptomfragebogens berichteten die Patienten das Vorhandensein der folgenden Symptome: Brustschmerzen, Kopfschmerzen, abdominelle Schmerzen, Kurzatmigkeit (Dyspnoe), Schluckbeschwerden, Verwirrtheit, Gelbverfärbung der Augen, Verfärbung des Urins, Fatigue, erektile Dysfunktion. Die logistische Regression zur Schätzung des adjustierten Patientenanteils pro Behandlungsgruppe sowie die Berechnung des OR konnte nur für Symptome vorgenommen werden, die von mindestens 20 Patienten berichtet wurden.

d: Der Prüfarzt schätzte das Vorhandensein der folgenden Symptome ein: Brustschmerzen, abdominelle Schmerzen, Dyspnoe, Dysphagie, roter/dunkler Urin bzw. Hämoglobinurie, Fatigue, erektile Dysfunktion. Die logistische Regression zur Schätzung des adjustierten Patientenanteils pro Behandlungsgruppe sowie die Berechnung des OR konnte nur für Symptome vorgenommen werden, die bei mindestens 20 Patienten vorlagen.

e: Die Gesamtskalenwerte liegen im Bereich von 0 bis 52 Punkten, wobei höhere Werte eine Verbesserung der Fatigue anzeigen.

f: Responder waren alle Patienten, die zur jeweiligen Studienvisite eine Verbesserung des FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwertes von mindestens 3 Punkten erreicht hatten.

g: Jede Skala hat eine Spanne von 0 – 100 Punkte. Für die Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion) zeigt ein hoher Wert einen hohen Funktionsgrad an. Für Symptomskalen (Fatigue, Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit,

Studie	Ravulizumab	Eculizumab	Behandlungseffekt	NIM	Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab[a]	Ausmaß des Zusatznutzens
Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö, finanzieller Schwierigkeiten) stehen hohe Werte für einen hohen Grad der Symptomatik bzw. der Schwierigkeit. h: Responder waren alle Patienten, die zur jeweiligen Studienvisite eine Verbesserung der jeweiligen Subskala des EORTC QLQ-C30 von mindestens 10 Punkten erreicht hatten.						

Die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für patientenrelevante Endpunkte der Morbidität und Lebensqualität aus den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 sind in Tabelle 4-3 dargestellt.

Ergebnisse zu Mortalität

Die Mortalität wurde in den im Nutzendossier dargestellten klinischen Studien nicht als Endpunkt untersucht, da PNH-Patienten unter der Behandlung mit Eculizumab eine ähnliche Lebenserwartung wie die durchschnittliche Bevölkerung haben (4). Während der 26-wöchigen randomisierten Behandlungsphasen (PEP) der beiden Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 sind keine Todesfälle aufgetreten. Während der EP verstarb ein Patient der Studie ALXN1210-PNH-301 an einem Adenokarzinom der Lunge, welches jedoch als nicht therapieassoziiert eingestuft wurde. In den beiden Studien ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 der Phasen 1b und 2 wurden in der Behandlungsphase jeweils keine Todesfälle dokumentiert.

Ergebnisse zu Morbidität

Hämolyse

Das Ausmaß der Hämolyse wurde in den klinischen Studien anhand des LDH-Spiegels erhoben. Die Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab wurde in den beiden Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 sowohl für den Anteil der Patienten mit LDH-N als auch für die prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline demonstriert.

Der Anteil der Patienten mit LDH-N war in der PEP der beiden Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 zu fast allen Studienvisiten unter der Behandlung mit Ravulizumab größer als unter der Behandlung mit Eculizumab. Damit zeigte sich im Hinblick auf den Anteil der Patienten mit LDH-N eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab. Die OR für den Vergleich der adjustierten Prävalenz von LDH-N der beiden Behandlungsgruppen lag in der Studie ALXN1210-PNH-301 bei 1,187 (95 %-KI = [0,796; 1,769]). Damit hatten Patienten mit einer Ravulizumab-Behandlung eine um fast 19 % erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Erreichen von LDH-N als Patienten, die eine Behandlung mit Eculizumab erhalten hatten. Für die Studie ALXN1210-PNH-302 ergab sich eine OR für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen von 1,179 (95 %-KI = [0,737; 1,887]). Damit hatten auch die mit Eculizumab vorbehandelten Patienten mit einer Ravulizumab-Behandlung eine um fast 18 % erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Erreichen von LDH-N als Patienten, die weiterhin eine Behandlung mit Eculizumab erhalten hatten (siehe Tabelle 4-3).

In der Studie ALXN1210-PNH-301 war bei der Komplementinhibitor-naiven Studienpopulation zu allen Studienvisiten und im Studienverlauf in beiden Behandlungsgruppen im Vergleich zur Baseline eine prozentuale Verringerung des LDH-Spiegels und damit eine Verbesserung der Hämolyse zu beobachten. Bei den mit Eculizumab vorbehandelten Patienten der Studie ALXN1210-PNH-302 zeigten sich in beiden Behandlungsgruppen im Vergleich zur Baseline keine wesentlichen Veränderungen des LDH-Spiegels im Studienverlauf. Jedoch waren unter der fortgeführten Behandlung mit

Eculizumab tendenziell häufiger Anstiege des LDH-Spiegels zu beobachten als unter der Behandlung mit Ravulizumab. Am Ende der PEP lag die Differenz zwischen den Behandlungsarmen für die mittlere prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline in der Studie ALXN1210-PNH-301 bei –0,8 % und in der Studie ALXN1210-PNH-302 bei –9,2 %, jeweils zugunsten von Ravulizumab. Damit zeigte sich auch im Hinblick auf die prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline in der PEP in beiden Studien, insbesondere jedoch in der Studie ALXN1210-PNH-302, eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab (siehe Tabelle 4-3).

Auch die durchgehende 52-wöchige Behandlung mit Ravulizumab war im Hinblick auf das Erreichen einer LDH-N in den beiden Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 der initialen Behandlung mit Eculizumab mit anschließender Umstellung auf Ravulizumab numerisch überlegen. In der Studie ALXN1210-PNH-301 zeigte sich eine geringfügige numerische Überlegenheit auch bei der prozentualen Verringerung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline. In der Studie ALXN1210-PNH-302 war die prozentuale Verringerung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline an Tag 365 in beiden Behandlungsarmen ähnlich.

In den beiden Studien ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 der Phasen 1b und 2 zeigte sich unter der Behandlung mit Ravulizumab ebenfalls eine rapide Verbesserung des LDH-Spiegels. Am Ende der Behandlungsphase hatten 61,5 % bzw. 57,7 % der Patienten LDH-N erreicht. Eine annähernde Normalisierung des LDH-Spiegels von ≤ 1,5-fach ULN wurde sogar bei 92,3 % bzw. 88,5 % der Patienten erzielt. Des Weiteren war zu allen Visiten unter der Behandlung mit Ravulizumab eine statistisch signifikante Verringerung des mittleren LDH-Spiegels im Vergleich zur Baseline und damit eine Verbesserung der Hämolyse der Patienten zu beobachten ($p \leq 0{,}0313$).

Durchbruchhämolyse

Durchbruchhämolyse wurde definiert als mindestens ein neu auftretendes oder sich verschlechterndes Symptom oder Anzeichen einer intravaskulären Hämolyse. Darunter zählten Fatigue, Hämoglobinurie, abdominelle Schmerzen, Kurzatmigkeit (Dyspnoe), Anämie (definiert als ein Hämoglobinwert < 10 g/dL), ein schweres unerwünschtes vaskuläres Ereignis, Dysphagie oder erektile Dysfunktion. Gleichzeitig musste bei den Patienten ein um das ≥ 2-fache der oberen Normgrenze erhöhter LDH-Spiegel vorliegen, nachdem unter der Therapie zuvor eine Reduktion des LDH-Spiegels auf das < 1,5-fache der oberen Normgrenze zu beobachten gewesen war.

In der Studie ALXN1210-PNH-301 war in der randomisierten Behandlungsphase bis Woche 26 unter der Behandlung mit Ravulizumab der Anteil der Patienten, die trotz der Behandlung mit dem Komplementinhibitor eine potenziell lebensbedrohliche Durchbruchhämolyse erlebten, um 6,7 % geringer als unter der Behandlung mit Eculizumab (Differenz Ravulizumab – Eculizumab = –6,7 %, 95 %-KI = [–14,21; 0,18]). Damit war die Häufigkeit einer Durchbruchhämolyse in der Ravulizumab-Gruppe um mehr als das 2-fache geringer als in der Eculizumab-Gruppe. Diese deutliche numerische Überlegenheit von

Ravulizumab gegenüber Eculizumab spiegelte sich in einem statistischen Trend wider (p = 0,0558). In einer post-hoc durchgeführten Analyse der Prävalenz von Ereignissen einer Durchbruchhämolyse pro 100 Patientenjahre zeigte sich die Behandlung mit Ravulizumab auch statistisch signifikant überlegen gegenüber der Behandlung mit Eculizumab (p = 0,0337) (siehe Tabelle 4-3). Zudem traten unter der Behandlung mit Eculizumab wiederholt Durchbruchhämolysen auf, während es sich in der Ravulizumab-Gruppe um einmalige Ereignisse handelte. 46,7 % der Ereignisse einer Durchbruchhämolyse, die unter der Behandlung mit Eculizumab auftraten, waren auf eine suboptimale C5-Inhibition zurückzuführen. In der Ravulizumab-Gruppe traten Durchbruchhämolysen jedoch ausschließlich aufgrund von transienten Ereignissen wie Infektionen auf.

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in der Studie ALXN1210-PNH-302. Dort traten in der randomisierten Behandlungsphase bis Woche 26 unter der Behandlung mit Ravulizumab keine Durchbruchhämolysen auf. In der Eculizumab-Gruppe erlitten jedoch 5,1 % der Patienten Durchbruchhämolysen (Differenz Ravulizumab – Eculizumab = –5,1 %, 95 %-KI = [–18,99; 8,89]). Die post-hoc durchgeführte Analyse der Prävalenz von Ereignissen einer Durchbruchhämolyse pro 100 Patientenjahre bestätigte diese numerische Überlegenheit von Ravulizumab (siehe Tabelle 4-3). Bei einem Patienten führte das wiederholte Auftreten von Durchbruchhämolysen unter Eculizumab sogar zum vorzeitigen Ausscheiden aus der Studie aufgrund von mangelnder Wirksamkeit. Auch in der Studie ALXN1210-PNH-302 war bei 57,1 % der unter der Behandlung mit Eculizumab aufgetretenen Ereignisse einer Durchbuchhämolyse eine suboptimale C5-Inhibition der Grund für das Auftreten der Durchbruchhämolyse. Somit war auch bei Patienten, die vor Studienbeginn mit Eculizumab behandelt worden waren, eine deutliche numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab im Hinblick auf das Auftreten einer potenziell lebensbedrohlichen Durchbruchhämolyse zu verzeichnen.

Zusätzlich konnte in beiden randomisierten Studien im Hinblick auf den prozentualen Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse die Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab statistisch demonstriert werden. Außerdem zeigten sich im Hinblick auf das Auftreten von Durchbruchhämolysen numerisch positive Effekte der Umstellung von einer Behandlung mit Eculizumab auf die Behandlung mit Ravulizumab. So traten in der Studie ALXN1210-PNH-301 unter der durchgehenden 52-wöchigen Behandlung mit Ravulizumab bei 95,2 % der Patienten sowohl in der PEP als auch in der EP keine Durchbruchhämolysen auf, während von den Patienten, die erst während der EP Ravulizumab erhalten hatten, nur 88,2 % in beiden Phasen keine Durchbruchhämolyse erlitten.

Transfusionsvermeidung

Eine Transfusionsvermeidung wurde in den Studien ALXN1210-PNH-301, ALXN1210-PNH-302, ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 als der Anteil der Patienten, die transfusionsfrei blieben und bis Studienende keine Transfusion nach den im Studienprotokoll spezifizierten Richtlinien benötigten, definiert. Es wurde jeweils der Anteil der Patienten, die Transfusionsvermeidung erreichten, sowie die Gesamtzahl transfundierter EK-Einheiten bestimmt.

In der Studie ALXN1210-PNH-301 erreichten in der PEP bis Woche 26 unter der Behandlung mit Ravulizumab im Vergleich zur Behandlung mit Eculizumab 6,8 % (95 %-KI = [–4,66; 18,14]) mehr Patienten Transfusionsvermeidung. Bei den mit Eculizumab vorbehandelten Patienten der Studie ALXN1210-PNH-302 erreichten unter der Behandlung mit Ravulizumab 5,5 % (95 %-KI = [–4,27; 15,68]) mehr Patienten Transfusionsvermeidung als unter der fortgeführten Behandlung mit Eculizumab. Damit war im Hinblick auf das Erreichen von Transfusionsvermeidung in beiden Studien eine deutliche numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab zu verzeichnen (siehe Tabelle 4-3). Zudem wurde in beiden Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 die Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab für den prozentualen Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung demonstriert.

Im Hinblick auf die durchschnittlich pro transfundiertem Patienten verabreichte Anzahl an EK-Einheiten wurden in den beiden Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 bis zum Ende der randomisierten Behandlungsphase (PEP) keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt (siehe Tabelle 4-3). Jedoch wurden in der Studie ALXN1210-PNH-301 in der Ravulizumab-Gruppe insgesamt etwa ein Viertel weniger Transfusionen verabreicht als in der Eculizumab-Gruppe. Folglich war die Gesamtzahl transfundierter EK-Einheiten unter der Behandlung mit Ravulizumab um nahezu ein Drittel geringer als unter Eculizumab.

In der EP der Studie ALXN1210-PNH-301 erreichten bis Woche 52 58,0 % der Patienten, die erst in der EP auf eine Behandlung mit Ravulizumab umgestellt wurden, eine Transfusionsvermeidung. Unter der durchgehenden 52-wöchigen Behandlung mit Ravulizumab blieben mit 66,9 % der Patienten jedoch deutlich mehr Patienten transfusionsfrei. In der EP der Studie ALXN1210-PNH-302 erreichten bis Woche 52 unter der durchgehenden Ravulizumab-Behandlung 2,4 % mehr Patienten Transfusionsvermeidung als bei den Patienten, die erst in der EP auf eine Behandlung mit Ravulizumab umgestellt wurden.

Auch in den beiden Studien ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 der Phasen 1b und 2 zeigten sich positive Effekte der Behandlung mit Ravulizumab im Hinblick auf das Erreichen von Transfusionsvermeidung. In der Studie ALXN1210-PNH-103 konnte unter der Behandlung mit Ravulizumab bei 60 % der Patienten, die im Jahr vor Studienbeginn mindestens eine Transfusion benötigt hatten, eine Transfusionsvermeidung erzielt werden. Lediglich 2 Patienten (15,4 %) benötigten im Studienverlauf unter der Behandlung mit Ravulizumab eine bzw. zwei Transfusionen. In der Studie ALXN1210-PNH-201 erreichte fast die Hälfte der Patienten (42,9 %) mit Transfusionsbedarf im Jahr vor Studienbeginn unter der Behandlung mit Ravulizumab Transfusionsvermeidung und nur 5 der insgesamt 26 Patienten (19,2 %) benötigten im Behandlungsverlauf Transfusionen.

Klinische Manifestationen der PNH

Von den Patienten berichtete Symptomatik (PNH-Symptomfragebogen)

Klinische Manifestationen der PNH wurden in den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 anhand eines patientenberichteten PNH-Symptomfragebogens erfasst. Dabei berichteten die Patienten vom Vorhandensein der Symptome Brustschmerzen, Kopfschmerzen, abdominelle Schmerzen, Kurzatmigkeit (Dyspnoe), Verwirrtheit, Gelbverfärbung der Augen, Verfärbung des Urins, Fatigue, Schluckbeschwerden, erektile Dysfunktion, sonstige Symptome.

Bei den Komplementinhibitor-naiven Patienten der Studie ALXN1210-PNH-301 traten zum Ende der PEP unter der Behandlung mit Ravulizumab weniger häufig Brustschmerzen auf als unter der Behandlung mit Eculizumab. Die OR für den Vergleich der adjustierten Prävalenz von Brustschmerzen der beiden Behandlungsgruppen betrug 0,830 (95 %-KI = [0,344; 1,999]). Eine ähnliche geringfügige numerische Überlegenheit von Ravulizumab zeigte sich beim Vorhandensein von Verwirrtheit. Hier lag die OR für den Vergleich der adjustierten Prävalenz der beiden Behandlungsgruppen bei 0,828 (95 %-KI = [0,314; 2,182]). Für das Vorliegen von Fatigue betrug die OR für den Vergleich der adjustierten Prävalenz 0,729 (95 %-KI = [0,421; 1,260]). Damit war die Behandlung mit Ravulizumab im Hinblick auf das Auftreten von Fatigue der Behandlung mit Eculizumab deutlich numerisch überlegen. Lediglich eine Gelbverfärbung der Augen wurde von den Patienten der Ravulizumab-Gruppe deutlich häufiger berichtet als in der Eculizumab-Gruppe (OR = 3,550, 95 %-KI = [1,647; 7,652]) (siehe Tabelle 4-3).

Die mit Eculizumab vorbehandelten Patienten der Studie ALXN1210-PNH-302 berichteten zum Ende der PEP unter der Behandlung mit Ravulizumab weniger häufig von Kurzatmigkeit (Dyspnoe) als die Patienten, die weiterhin mit Eculizumab behandelt wurden. Die OR für den Vergleich der adjustierten Prävalenz von Kurzatmigkeit (Dyspnoe) lag bei 0,511 (95 %-KI = [0,238; 1,101]). Somit zeigte sich die Behandlung mit Ravulizumab hinsichtlich des Auftretens von Kurzatmigkeit (Dyspnoe) der Behandlung mit Eculizumab deutlich numerisch überlegen. Eine geringfügige numerische Überlegenheit von Ravulizumab zeigte sich auch im Hinblick auf das Auftreten der Symptome Verwirrtheit und Fatigue. Der Vergleich der adjustierten Prävalenzen ergab für diese Symptome eine OR von 0,805 (95 %-KI = [0,225; 2,880]) bzw. 0,887 (95 %-KI = [0,430; 1,829]). Auch in der Studie ALXN1210-PNH-302 wurde lediglich eine Gelbverfärbung der Augen unter der Behandlung mit Ravulizumab deutlich häufiger von den Patienten berichtet als unter der Behandlung mit Eculizumab (OR = 2,462, 95 %-KI = [0,738; 8,212]) (siehe Tabelle 4-3).

Einschätzung der Symptomatik durch den Prüfarzt

Das Vorhandensein der folgenden Symptome wurde in allen im Nutzendossier dargestellten Studien auch vom Prüfarzt eingeschätzt: Brustschmerzen, abdominelle Schmerzen, Dyspnoe, roter/dunkler Urin (Hämoglobinurie), Fatigue, Dysphagie, erektile Dysfunktion. In der PEP der Studie ALXN1210-PNH-301 zeigten sich hier zwischen den Behandlungsgruppen keine wesentlichen Unterschiede in der Prävalenz dieser Symptome. Bei den mit Eculizumab

vorbehandelten Patienten der Studie ALXN1210-PNH-302 trat zum Ende der PEP laut Einschätzung durch den Prüfarzt – in Übereinstimmung mit der von den Patienten selbst berichteten Symptomatik – Dyspnoe unter der Behandlung mit Ravulizumab jedoch deutlich seltener auf als unter der Behandlung mit Eculizumab. Die OR für den Vergleich der adjustierten Prävalenz von Dyspnoe betrug 0,279 (95 %-KI = [0,088; 0,887]) (siehe Tabelle 4-3).

Auch in den beiden Studien ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 der Phasen 1b und 2 war unter der Behandlung eine Verbesserung der vom Prüfarzt eingeschätzten Symptomatik zu beobachten. In der Studie ALXN1210-PNH-103 war bei der Mehrheit der Patienten, bei denen die Symptome Brustschmerzen, abdominelle Schmerzen und Dysphagie zur Baseline vorlagen, das jeweilige Symptom zum Ende der Studie nicht mehr vorhanden. In der Studie ALXN1210-PNH-201 waren die Symptome Brustschmerzen, abdominelle Schmerzen und Dysphagie zum Ende der Studie bei keinem Patienten mehr vorhanden, bei denen diese Symptome zur Baseline zu beobachten gewesen waren. Auch die Symptome Dyspnoe, Fatigue und erektile Dysfunktion lagen zum Studienende bei der Mehrheit der zur Baseline davon betroffenen Patienten nicht mehr vor.

Fatigue

Fatigue wurde in den im Nutzendossier dargestellten klinischen Studien anhand der FACIT-Fatigue-Skala gemessen. Der Anteil an Respondern, d.h. der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert um mindestens 3 Punkte, lag bei den Komplementinhibitor-naiven Patienten der Studie ALXN1210-PNH-301 zum Ende der PEP für die Behandlung mit Ravulizumab bei 61,6 % und für die Behandlung mit Eculizumab bei 58,7 %. Die geschätzte Differenz zwischen den Behandlungsarmen betrug 2,2 % (95 %-KI = [−9,93; 14,27]). Von den mit Eculizumab vorbehandelten Patienten der Studie ALXN1210-PNH-302 hatten zum Ende der PEP unter der Behandlung mit Ravulizumab 37,1 % und unter der Behandlung mit Eculizumab 33,7 % der Patienten im Vergleich zur Baseline eine Verbesserung im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert um mindestens 3 Punkte erreicht. Hier wurde die Differenz zwischen den Behandlungsarmen auf 2,6 % (95 %-KI = [−10,83; 15,97]) geschätzt (siehe Tabelle 4-3). Somit war in beiden Studien hinsichtlich klinisch relevanter Verbesserungen der Fatigue die Behandlung mit Ravulizumab der Behandlung mit Eculizumab numerisch überlegen.

In der Studie ALXN1210-PNH-302 zeigte sich mit einer geschätzten mittleren Differenz zwischen den Behandlungsarmen von 1,47 Punkten (95 %-KI = [−0,21; 3,15]) auch im Hinblick auf die Veränderung im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert relativ zur Baseline eine geringfügige numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab. Zudem wurde in Bezug auf die Veränderung im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert in den beiden Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 die Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab demonstriert (siehe Tabelle 4-3).

An Tag 365 der EP der Studie ALXN1210-PNH-301 betrug der Anteil an Respondern hinsichtlich einer Verbesserung des FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert um mindestens 3

Punkte bei den Patienten, die insgesamt 52 Wochen mit Ravulizumab behandelt worden waren, 64,5 %. Von den Patienten, die in der EP von einer Behandlung mit Eculizumab auf eine Behandlung mit Ravulizumab umgestellt worden waren, zeigten 57,1 % der Patienten eine Response. In der Studie ALXN1210-PNH-302 lagen die Anteile an Respondern unter der Behandlung mit Ravulizumab bzw. Eculizumab bei 30,2 % bzw. 31,6 %.

In den beiden Studien ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 der Phasen 1b und 2 wurden unter der Behandlung mit Ravulizumab ebenfalls Verbesserungen der Fatigue beobachtet. So waren jeweils für alle Studienvisiten signifikante Verbesserungen der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte zu verzeichnen.

Hämoglobin-Stabilisierung

In den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 war Hämoglobin-Stabilisierung definiert als das Vermeiden eines Absinkens des Hämoglobin-Spiegels um ≥ 2 g/dL relativ zur Baseline bei gleichzeitigem Fehlen von Transfusionen bis zum Studienende. Es wurde jeweils der Anteil der Patienten, die Hämoglobin-Stabilisierung erreichten, berechnet.

In der Studie ALXN1210-PNH-301 erreichten in der randomisierten Behandlungsphase bis Tag 183 (Woche 26) unter der Behandlung mit Ravulizumab 68,0 % der Patienten und unter der Behandlung mit Eculizumab 64,5 % der Patienten eine Hämoglobin-Stabilisierung. Die geschätzte Differenz zwischen den Behandlungsarmen betrug 2,9 % (95 %-KI = [–8,8; 14,6]) zugunsten von Ravulizumab. In der Studie ALXN1210-PNH-302 wurde bis zum Ende der randomisierten Behandlungsphase an Tag 183 (Woche 26) unter der Behandlung mit Ravulizumab bei 76,3 % der Patienten und unter der Behandlung mit Eculizumab bei 75,5 % der Patienten eine Hämoglobin-Stabilisierung erzielt. Dabei betrug die geschätzte Differenz zwischen den Behandlungsarmen 1,4 % (95 %-KI = [–10,4; 13,3]), zugunsten von Ravulizumab (siehe Tabelle 4-3). Damit zeigte sich in beiden Studien eine geringfügige numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab. Zudem wurde in beiden Studien die Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab demonstriert.

In der EP der Studie ALXN1210-PNH-301 erreichten in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe 61,3 % der Patienten unter der durchgehenden Behandlung mit Ravulizumab bis Woche 52 eine Hämoglobin-Stabilisierung und damit 5,8 % mehr Patienten als in der Eculizumab-Behandlungsgruppe, in der die Patienten erst in der EP auf die Behandlung mit Ravulizumab umgestellt wurden. In der Studie ALXN1210-PNH-302 erreichten in der EP 67,6 % der Patienten unter der durchgehenden Behandlung mit Ravulizumab bis Woche 52 eine Hämoglobin-Stabilisierung, was jedoch 1,9 % weniger Patienten als in der Eculizumab-zu-Ravulizumab-Gruppe entsprach.

Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse

Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (Major Adverse Vascular Events, MAVE) wurden in den Studien ALXN1210-PNH-301, ALXN1210-PNH-302, ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 im Rahmen der Erfassung unerwünschter Ereignisse dokumentiert.

In allen im Nutzendossier dargestellten klinischen Studien traten nur bei wenigen Patienten MAVE auf. In der Studie ALXN1210-PNH-301 kam es während der PEP bei insgesamt drei Patienten zu je einem MAVE (siehe Tabelle 4-3). Alle drei Ereignisse wurden vom Prüfarzt als nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend beurteilt. In der Studie ALXN1210-PNH-302 wurden in der PEP in beiden Behandlungsarmen keine MAVE beobachtet.

In der EP der Studie ALXN1210-PNH-301 wurde in beiden Behandlungsgruppen bei jeweils einem Patienten ein MAVE festgestellt. In der Studie ALXN1210-PNH-302 trat in den ersten 6 Monaten der EP in beiden Behandlungsgruppen bei jeweils einem Patienten ein MAVE auf. In der Studie ALXN1210-PNH-103 der Phase 1b kam es bei keinem Patienten zu einem MAVE. In der ALXN1210-PNH-201 traten bei insgesamt drei Patienten MAVE auf.

Ergebnisse zu Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Studien ALXN1210-PNH-301, ALXN1210-PNH-302, ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 anhand des EORTC QLQ-C30 erfasst. Für alle Subskalen wurde die Veränderung der Skalenwerte relativ zur Baseline ermittelt. In den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 wurden für die für PNH besonders bedeutsamen Subskalen *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität, Körperliche Funktion* und *Fatigue* zusätzlich Responder-Analysen durchgeführt. Dabei waren alle Patienten Responder, die im Vergleich zur Baseline eine Verbesserung des jeweiligen Skalenwertes um mindestens 10 Punkte erreicht hatten.

Am Ende der PEP der Studie ALXN1210-PNH-301 betrug der Anteil an Respondern für die Subskala *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität* unter der Behandlung mit Ravulizumab 51,2 % und unter der Behandlung mit Eculizumab 45,5 %. Die Differenz zwischen den Behandlungsarmen lag bei 4,8 % (95 %-KI = [–7,70; 17,13]) zugunsten von Ravulizumab. In der Studie ALXN1210-PNH-302 war der Anteil der Responder aufgrund der Vorbehandlung mit Eculizumab generell geringer. Dennoch waren auch hier im Hinblick auf die Subskala *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität* unter der Behandlung mit Ravulizumab 4,2 % (95 %-KI = [–6,61; 14,95]) mehr Patienten Responder als unter der Behandlung mit Eculizumab. Auch hinsichtlich der Veränderung des Skalenwertes relativ zur Baseline ergab sich mit einer Differenz zwischen den Behandlungsarmen von 4,52 Punkten (95 %-KI = [0,17; 8,87]) eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab (siehe Tabelle 4-3).

Für die Subskala *Körperliche Funktion* zeigten in der Studie ALXN1210-PNH-301 in der Ravulizumab-Gruppe 48,0 % der Patienten eine Response, während in der Eculizumab-Gruppe bei 43,8 % der Patienten eine Response beobachtet wurde. Die Differenz zwischen den Behandlungsarmen betrug für diese Subskala 3,7 % (95 %-KI = [–8,68; 16,00]) zugunsten von Ravulizumab. Auch hinsichtlich der Veränderung des Skalenwertes relativ zur Baseline wurde mit einer Differenz zwischen den Behandlungsarmen von 2,07 Punkten (95 %-KI = [–1,09; 5,23]) eine geringfügige numerische Überlegenheit von Ravulizumab

gegenüber Eculizumab beobachtet. In der Studie ALXN1210-PNH-302 zeigte sich mit einer Differenz im Anteil der Responder zwischen den Behandlungsarmen von 9,1 % (95 %-KI = [–1,87; 19,74]) für die Subskala *Körperliche Funktion* eine noch deutlichere numerische Überlegenheit von Ravulizumab. Für diese Studie betrug die Differenz der Skalenwerte *Körperliche Funktion* zwischen den Behandlungsarmen 2,24 Punkten (95 %-KI = [–0,10; 4,58]) zugunsten von Ravulizumab (siehe Tabelle 4-3).

Eine deutliche numerische Überlegenheit von Ravulizumab zeigte sich auch für die Subskala *Fatigue*. In der Studie ALXN1210-PNH-301 waren bei diesem Symptom unter der Behandlung mit Ravulizumab 73,6 % der Patienten Responder, während der Anteil der Responder unter der Behandlung mit Eculizumab 63,6 % betrug. Die Differenz im Anteil der Responder zwischen den Behandlungsarmen lag bei 9,1 % (95 %-KI = [–2,51; 20,46]). Auch für die Veränderung des Skalenwertes relativ zur Baseline wurde mit einer Differenz zwischen den Behandlungsarmen von –1,03 Punkten (95 %-KI = [–5,82; 3,75]) unter der Ravulizumab-Behandlung eine geringfügig stärkere Verbesserung der Fatigue beobachtet als unter Eculizumab. In der Studie ALXN1210-PNH-302 zeigte sich mit einer Differenz im Anteil der Responder für Fatigue zwischen den Behandlungsarmen von 9,6 % (95 %-KI = [–4,10; 22,88]) ebenfalls eine deutliche numerische Überlegenheit von Ravulizumab. Für die Veränderung des Skalenwertes Fatigue relativ zur Baseline betrug die Differenz zwischen den Behandlungsarmen –4,74 Punkte (95 %-KI = [–9,07; –0,42]), was ebenfalls eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab anzeigt (siehe Tabelle 4-3).

Bei den Komplementinhibitor-naiven Patienten der Studie ALXN1210-PNH-301 zeigte sich auch die durchgehende 52-wöchige Behandlung mit Ravulizumab im Vergleich zur Umstellung auf Ravulizumab numerisch überlegen. An Tag 365 betrug der Anteil der Responder für die Subskala *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität* unter der durchgehenden Behandlung mit Ravulizumab 50,8 %, während von den Patienten, die erst in der EP auf die Behandlung mit Ravulizumab umgestellt wurden, 39,5 % eine Response zeigten. Für die Subskala *Körperliche Funktion* waren 46,0 % der Patienten mit durchgehender Ravulizumab-Behandlung und 38,7 % der Patienten mit Umstellung auf eine Behandlung mit Ravulizumab Responder. Hinsichtlich des Symptoms *Fatigue* lag der Anteil der Responder unter der 52-wöchigen Ravulizumab-Behandlung bei 64,5 % und bei Umstellung auf die Ravulizumab-Behandlung bei 38,7 %. In der Studie ALXN1210-PNH-302 zeigten sich bei den Ergebnissen der Responder-Analysen keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Auch in den beiden Studien ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 der Phasen 1b und 2 wurden anhand der Skalen des EORTC QLQ-C30 im Studienverlauf signifikante Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, des Funktionsniveaus sowie der Symptomatik der Patienten beobachtet.

Ergebnisse zu Sicherheit

Tabelle 4-4: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für die Inzidenz unerwünschter Ereignisse und Immunogenität bis zum Ende der PEP (Woche 26) aus RCT (Safety Set) mit Ravulizumab

Inzidenz unerwünschter Ereignisse	ALXN1210-PNH-301						ALXN1210-PNH-302						Ausmaß des Zusatznutzens
	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)		Total (N = 246)		Ravulizumab (N = 97)		Eculizumab (N = 98)		Total (N = 195)		
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	
Überblick über alle UE													Kein Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse (UE)	110 (88,0)	566	105 (86,8)	556	215 (87,4)	1.122	85 (87,6)	366	86 (87,8)	366	171 (87,7)	732	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	11 (8,8)	15	9 (7,4)	13	20 (8,1)	28	4 (4,1)	7	8 (8,2)	8	12 (6,2)	15	
UE, die zum Tod führten	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)[a]	1	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	
UE, die zum Behandlungsabbruch führten	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	
SUE, die zum Behandlungsabbruch führten	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	
UE nach Kausalität													
Therapieassoziiert	**51 (40,8)**	**118**	**50 (41,3)**	**117**	**101 (41,1)**	**235**	**24 (24,7)**	**61**	**14 (14,3)**	**31**	**38 (19,5)**	**92**	
Definitiver Zusammenhang	3 (2,4)	3	7 (5,8)	15	10 (4,1)	18	3 (3,1)	3	0 (0,0)	0	3 (1,5)	3	
Zusammenhang wahrscheinlich	17 (13,6)	27	22 (18,2)	35	39 (15,9)	62	9 (9,3)	16	1 (1,0)	1	10 (5,1)	17	
Möglicherweise	38	88	30	67	68	155	21	42	13 (13,3)	30	34	72	

Inzidenz unerwünschter Ereignisse	ALXN1210-PNH-301						ALXN1210-PNH-302						Ausmaß des Zusatznutzens
	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)		Total (N = 246)		Ravulizumab (N = 97)		Eculizumab (N = 98)		Total (N = 195)		
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	
Zusammenhang	(30,4)		(24,8)		(27,6)		(21,6)				(17,4)		
Nicht therapieassoziiert	**103 (82,4)**	**448**	**101 (83,5)**	**439**	**204 (82,9)**	**887**	**82 (84,5)**	**305**	**86 (87,8)**	**335**	**168 (86,2)**	**640**	
Zusammenhang unwahrscheinlich	32 (25,6)	78	37 (30,6)	77	69 (28,0)	155	16 (16,5)	37	19 (19,4)	35	35 (17,9)	72	
Kein Zusammenhang	94 (75,2)	370	94 (77,7)	362	188 (76,4)	732	80 (82,5)	268	82 (83,7)	300	162 (83,1)	568	
UE nach Schweregrad													
Grad 1	98 (78,4)	379	94 (77,7)	388	192 (78,0)	767	74 (76,3)	272	75 (76,5)	256	149 (76,4)	528	
Grad 2	65 (52,0)	149	56 (46,3)	130	121 (49,2)	279	52 (53,6)	79	50 (51,0)	88	102 (52,3)	167	
Grad 3	21 (16,8)	33	19 (15,7)	35	40 (16,3)	68	7 (7,2)	11	14 (14,3)	22	21 (10,8)	33	
Grad 4	5 (4,0)	5	2 (1,7)	2	7 (2,8)	7	2 (2,1)	4	0 (0,0)	0	2 (1,0)	4	
Grad 5	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	
SUE nach Kausalität													
Therapieassoziiert	**4 (3,2)**	**5**	**1 (0,8)**	**1**	**5 (2,0)**	**6**	**1 (1,0)**	**3**	**1 (1,0)**	**1**	**2 (1,0)**	**4**	
Definitiver Zusammenhang	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	
Zusammenhang wahrscheinlich	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	
Möglicherweise Zusammenhang	4 (3,2)	5	1 (0,8)	1	5 (2,0)	6	1 (1,0)	3	1 (1,0)	1	2 (1,0)	4	

Inzidenz unerwünschter Ereignisse	ALXN1210-PNH-301						ALXN1210-PNH-302						Ausmaß des Zusatznutzens
	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)		Total (N = 246)		Ravulizumab (N = 97)		Eculizumab (N = 98)		Total (N = 195)		
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	
Nicht therapieassoziiert	**7 (5,6)**	**10**	**8 (6,6)**	**12**	**15 (6,1)**	**22**	**4 (4,1)**	**5**	**8 (8,1)**	**8**	**12 (6,1)**	**13**	
Zusammenhang unwahrscheinlich	2 (1,6)	2	3 (2,5)	3	5 (2,0)	5	3 (3,1)	4	7 (7,1)	7	10 (5,1)	11	
Kein Zusammenhang	5 (4,0)	8	5 (4,1)	9	10 (4,1)	17	1 (1,0)	1	1 (1,0)	1	2 (1,0)	2	
UE von besonderem Interesse													
Meningokokken-Infektionen	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	
Aspergillose	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	(0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	
Weitere schwere Infektionen	2 (1,6)	2	4 (3,3)	5	6 (2,4)	7	2 (2,1)	2	1 (1,0)	1	3 (1,5)	3	
Sepsis	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	
Infusionsreaktionen	11 (8,8)	12	10 (8,3)	10	21 (8,5)	22	8 (8,2)	10	3 (3,1)	3	11 (5,6)	13	
Schwere Nebenwirkungen der Haut	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	
Herzerkrankungen	2 (1,6)	2	0 (0,0)	0	2 (0,8)	2	0 (0,0)	0	1 (1,0)	1	1 (0,5)	1	
Angioödem	3 (2,4)	4	0 (0,0)	0	3 (1,2)	4	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1	
Immunogenität													
ADA	1 (0,8)	–	0 (0,0)	–	–	–	0 (0,0)	–	0 (0,0)	–	–	–	Kein Zusatznutzen
Neutralisierende ADA	0 (0,0)	–	0 (0,0)	–	–	–	0 (0,0)	–	0 (0,0)	–	–	–	
Antikörper mit	0 (0,0)	–	–	–	–	–	0 (0,0)	–	–	–	–	–	

Inzidenz unerwünschter Ereignisse	ALXN1210-PNH-301						ALXN1210-PNH-302						Ausmaß des Zusatznutzens
	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)		Total (N = 246)		Ravulizumab (N = 97)		Eculizumab (N = 98)		Total (N = 195)		
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	
Kreuzreaktivität mit Eculizumab													

Therapieassoziierte UE schließen alle Ereignisse ein, die vom Prüfarzt als möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv mit der Studienmedikation zusammenhängend eingeschätzt wurden. Nicht therapieassoziierte UE umfassen alle Ereignisse, die vom Prüfarzt als nicht oder unwahrscheinlich mit der Studienmedikation zusammenhängend eingeschätzt wurden.

Wenn Patienten mehrere Ereignisse aufweisen, werden diese sowohl für die mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehende Kategorie als auch für den Schweregrad erfasst.

% = n/N*100. E = Anzahl der Ereignisse.

Therapieassoziierte UE schließen alle UE ein, die während oder nach der Verabreichung der ersten Studienmedikation aufgetreten sind.

Der Schweregrad von UE wurde anhand der CTCAE Version 4.03 oder neuer beurteilt. Dabei wurden folgende Definitionen angewandt: Grad 1 = mild; Grad 2 = moderat; Grad 3 = schwerwiegend; Grad 4 = lebensbedrohlich; Grad 5 = tödlich.

Alle UE wurden anhand der MedDRA Version 20.1 codiert.

a: Patient 0694-304 erhielt während der PEP alle Infusionen der Studienmedikation. Zum Behandlungsabbruch und Tod des Patienten kam es erst in der EP.

Unerwünschte Ereignisse

Während der PEP der Studie ALXN1210-PNH-301 kam es unter Behandlung mit Ravulizumab bei 88,0 % der Patienten und unter der Behandlung mit Eculizumab bei 86,8 % der Patienten zu UE. Bei 40,8 % der Patienten der Ravulizumab-Gruppe traten mit der Therapie assoziierte UE auf. In der Eculizumab-Gruppe traten therapieassoziierte UE bei 41,3 % der Patienten auf. In beiden Behandlungsgruppen war die Mehrheit der UE vom Schweregrad 1 oder 2. SUE wurden bei insgesamt 20 Patienten (8,1 %) berichtet: 11 (8,8 %) Patienten in der Ravulizumab-Gruppe und 2 (1,7 %) Patienten in der Eculizumab-Gruppe. Bei insgesamt 5 (2,0 %) Patienten standen diese SUE in Zusammenhang mit der Studienmedikation: 4 (3,2 %) Patienten in der Ravulizumab-Gruppe und 1 (0,8 %) Patient in der Eculizumab-Gruppe. Während der PEP kam es weder zu Behandlungsabbrüchen aufgrund von UE noch zu Todesfällen (siehe Tabelle 4-4). Patient 0694-304, der mit Eculizumab behandelt wurde, verstarb im Laufe der EP an einem Adenokarzinom der Lunge, welches jedoch als nicht therapieassoziiert eingestuft wurde und bereits während der PEP aufgetreten war.

In der PEP der Studie ALXN1210-PNH-302 kam es unter Behandlung mit Ravulizumab bei 87,6 % der Patienten und unter der Behandlung mit Eculizumab bei 87,8 % der Patienten zu UE. Unter der Behandlung mit Ravulizumab traten bei 4,1 % der Patienten SUE auf. In der Eculizumab-Gruppe betrug der Anteil der Patienten mit SUE 8,2 %. In der Ravulizumab-Gruppe erlebten 24,7 % der Patienten mit der Therapie assoziierte UE. Unter der Behandlung mit Eculizumab traten bei 14,3 % der Patienten therapieassoziierte UE auf. Auch in der Studie ALXN1210-PNH-302 war die Mehrheit der UE vom Schweregrad 1 oder 2. Während der PEP wurden keine Todesfälle oder Behandlungsabbrüche aufgrund von UE berichtet (siehe Tabelle 4-4).

Insgesamt gab es in der PEP im Hinblick auf die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Damit weist Ravulizumab ein ähnlich gutes Sicherheitsprofil wie Eculizumab auf. Die Daten zum Auftreten unerwünschter Ereignisse bei 52-wöchiger Therapie mit Ravulizumab unterstützen diese Beobachtung zusätzlich. In den ersten 6 Monaten der EP der Studie ALXN1210-PNH-301 bzw. ALXN1210-PNH-302 erlebten unter der durchgehenden Behandlung mit Ravulizumab 63,7 % bzw. 79,2 % der Patienten ein UE. Von den Patienten, die in der EP auf die Behandlung mit Ravulizumab umgestellt worden waren, erlebten 74,8 % bzw. 74,7 % der Patienten ein UE. Damit traten in beiden Behandlungsgruppen in der EP weniger UE auf als während der PEP.

In den beiden Studien ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 der Phasen 1b und 2 erlebten bis zum Ende der PEP 92,3 % bzw. 100 % aller Patienten UE. Auch hier war die Mehrheit der UE vom Schweregrad 1 oder 2 und nicht mit der Therapie assoziiert. Es wurden keine UE, die zum Behandlungsabbruch oder Tod führten, beobachtet. In der Studie ALXN1210-PNH-103 traten keine SUE auf. In der Studie ALXN1210-PNH-201 traten bei insgesamt acht Patienten (30,8 %) SUE auf, die jedoch alle während der Studiendauer behoben werden konnten. Somit zeigte sich die Behandlung mit Ravulizumab als gut

verträglich und Ravulizumab wies auch in den beiden Studien ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 ein gutes Sicherheitsprofil auf.

Immunogenität

In den im Nutzendossier dargestellten Studien wurden Serumproben der Patienten hinsichtlich des Vorhandenseins von gegen Ravulizumab gerichteten ADA, neutralisierenden ADA sowie ADA mit Kreuzreaktivität mit Eculizumab getestet.

In der Studie ALXN1210-PNH-301 wurden an Tag 183 lediglich bei einem Patienten (0,8 %) unter Ravulizumab-Behandlung, bei dem zur Baseline noch keine ADA vorlagen, ADA nachgewiesen. Die verbleibenden 99,2 % der Patienten entwickelten bis Tag 183 keine ADA (siehe Tabelle 4-4). Neutralisierende ADA wurden bis Tag 183 lediglich bereits an Tag 1 vor Gabe der Studienmedikation bei einem Patienten der Eculizumab-Gruppe nachgewiesen. Gegen Ravulizumab gerichtete Antikörper mit einer Kreuzreaktivität mit Eculizumab wurden ebenfalls lediglich bereits an Tag 1 vor Gabe der Studienmedikation bei einem mit Ravulizumab behandelten Patienten nachgewiesen. An Tag 365 der EP wurde keiner der Studienteilnehmer positiv auf ADA getestet.

In der Studie ALXN1210-PNH-302 wurde sowohl an Tag 183 (siehe Tabelle 4-4) als auch an Tag 365 keiner der Studienteilnehmer positiv auf ADA getestet. Lediglich bei einem Patienten der Eculizumab-Gruppe, bei dem zur Baseline keine ADA nachgewiesen worden waren, lag an Tag 127 ein positiver Nachweis für ADA vor. Auch hier handelte es sich um einen singulären Befund zu einer einzelnen Studienvisite. Neutralisierende ADA wurden in der Studie ALXN1210-PNH-302 bis Tag 183 bei keinem Studienteilnehmer nachgewiesen. Gegen Ravulizumab gerichtete Antikörper mit einer Kreuzreaktivität mit Eculizumab wurden lediglich an Tag 127 bei einem mit Ravulizumab behandelten Patienten nachgewiesen.

In den beiden Studien ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 der Phasen 1b und 2 wurden im Studienverlauf bei keinem der Patienten ADA nachgewiesen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

PNH ist eine sehr seltene, schwerwiegende und chronisch verlaufende Erkrankung, für die immer noch ein erheblicher medizinischer Bedarf für eine zuverlässige und individualisierte Therapie besteht, die die alltäglichen Aktivitäten der Patienten weniger beeinträchtigt. Dabei ist eine zuverlässige C5-Komplementinhibition für den Behandlungsverlauf ein wesentlicher Bestandteil, um Durchbruchhämolysen vorzubeugen und eine dauerhafte Symptomkontrolle zu erzielen sowie Komplikationen und Folgeschäden zu verhindern.

Trotz der Seltenheit der Erkrankung und der damit einhergehenden limitierten Patientenzahl wurden zwei randomisierte, aktiv kontrollierte Studien der Phase 3 (ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302) der besten verfügbaren Evidenzstufe Ib durchgeführt, die einen direkten Vergleich von Ravulizumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab über einen Behandlungszeitraum von 26 Wochen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte der Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit ermöglichten. Die Behandlungsdauer von 26

Wochen wurde auch vom G-BA im Rahmen der Beratung vom 22. Februar 2019 als angemessen erachtet. Nach Empfehlung des G-BA wurden zusätzlich Daten zur Beurteilung von Langzeiteffekten der Behandlung mit Ravulizumab für einen Behandlungszeitraum von weiteren 26 Wochen vorgelegt (5).

Bei der Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ravulizumab ist zu berücksichtigen, dass die Generierung klinischer Evidenz aufgrund der Seltenheit der Erkrankung PNH deutlich erschwert ist. Aus diesem Grund wurden die beiden randomisierten, aktiv kontrollierten Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 als Nicht-Unterlegenheitsstudien geplant und durchgeführt, sodass eine statistische Testung der Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab a priori nicht für alle Endpunkte geplant war. Bei der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens ist daher insbesondere die numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab zu berücksichtigen. Eine Quantifizierung des Zusatznutzens ist auf Basis der Daten aus den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 nicht möglich. Unterstützende Evidenz für einen Zusatznutzen von Ravulizumab liefern die Studien ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 der Phasen 1b und 2, die als weitere Untersuchungen im Nutzendossier dargestellt sind.

Im Hinblick auf die Morbidität zeigte sich insbesondere bei den patientenrelevanten Endpunkten Hämolyse, Durchbruchhämolyse und Transfusionsvermeidung eine deutliche numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab. Auch hinsichtlich des Vorhandenseins der von den Patienten berichteten Symptome Kurzatmigkeit (Dyspnoe), Verwirrtheit und Fatigue war eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab zu beobachten. Ebenso zeigte sich Ravulizumab beim Endpunkt Fatigue, gemessen anhand der etablierten, validierten FACIT-Fatigue-Skala, numerisch überlegen.

Die Lebensqualität der Patienten wurde mithilfe des etablierten und validierten EORTC QLQ-C30 erhoben. Hier zeigten sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, insbesondere im Hinblick auf den globalen Gesundheitsstatus und die Lebensqualität, die körperliche Funktion sowie die Fatigue, unter der Behandlung mit Ravulizumab bei deutlich mehr Patienten klinisch relevante Verbesserungen als unter der Behandlung mit Eculizumab.

Ravulizumab weist hinsichtlich der Inzidenz unerwünschter Ereignisse und der Entwicklung von gegen das Arzneimittel gerichteten Antikörpern ein vergleichbares Sicherheitsprofil wie Eculizumab auf. Durch die Verlängerung der Infusionsintervalle auf 8 Wochen (im Vergleich zu Intervallen von 2 Wochen bei Eculizumab) ergibt sich in der jährlichen Erhaltungstherapie eine Reduktion der Anzahl der notwendigen Infusionen um ca. 75 %. Hierdurch kann das Gesamtrisiko für infusionsassoziierte Komplikationen gesenkt werden. Außerdem führt die reduzierte Häufigkeit von Infusionen zu einer geringeren Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten im Leben der Patienten (6).

Aufgrund der numerischen Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab bei patientenrelevanten Endpunkten der Morbidität und Lebensqualität sowie aufgrund des guten Sicherheitsprofils von Ravulizumab und der von den

Patienten selbst berichteten geringeren Beeinträchtigung bei alltäglichen Aktivitäten wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Ravulizumab als nicht quantifizierbar eingeschätzt. Dieser Zusatznutzen von Ravulizumab besteht für erwachsene Patienten mit PNH.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

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

Das vorliegende Nutzendossier stellt das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzen von Ravulizumab (Ultomiris®) dar.

Patientenpopulation

Ravulizumab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH):

- Bei Patienten mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität,

- Bei Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden.

PNH ist eine sehr seltene und potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, die durch fehlende Komplementinhibitoren auf der Zellmembran aller Blutzellen, wie Erythrozyten und Leukozyten, gekennzeichnet ist. Dadurch sind die Zellen schutzlos dem Angriff des Komplementsystems ausgesetzt (1, 2) und es kommt zu einer chronischen Hämolyse, der Zerstörung von Erythrozyten. Die hierdurch bedingte klinische Präsentation ist

gekennzeichnet durch eine Trias aus hämolytischer Anämie, Thrombophilie und Zytopenie und führt unbehandelt zu einer signifikant erhöhten Morbidität und Mortalität (1, 3).

Zu den am häufigsten auftretenden Symptomen gehören Fatigue (80–81 %), Dyspnoe (45–64 %), Kopfschmerzen (63 %), Hämoglobinurie (45–62 %), abdominelle Schmerzen (35–44 %) und Brustschmerzen (33 %) (3 , 7). Weitere PNH-assoziierte Symptome sind erektile Dysfunktion (24–38 % der männlichen Patienten) und Dysphagie (16 %) sowie Schwäche, Thoraxschmerzen und Übelkeit. Zudem haben 13–16 % der Patienten mit PNH eine Vorgeschichte von Thrombosen und 14–42 % der Patienten sind von einer Nierenfunktionseinschränkung betroffen (3 , 7, 8).

Intervention

Ravulizumab gehört zur Antikörperklasse IgG und bindet spezifisch und mit hoher Affinität an den Komplementfaktor C5. Durch diese Bindung wird C5 inhibiert und Ravulizumab verhindert die enzymatische Aktivierung und Spaltung von C5 durch C5-Konvertasen. Die verhinderte C5-Spaltung wirkt einer Freisetzung des entzündungsfördernden C5a sowie der Ausbildung des terminalen Membranangriffskomplex durch C5b entgegen. Die Komplement-vermittelte intravaskuläre Hämolyse von PNH-Erythrozyten und die damit verbundene chronische Hämolyse kann somit verhindert werden. Gleichzeitig bleibt durch die selektive Inhibition der Komplementkaskade auf Höhe von C5 die Aktivität der vorgeschalteten (proximalen) Komplementkaskade erhalten. Dies ist von Bedeutung, da die dort entstehenden Produkte, z.B. C3b und C4b, u.a. eine wichtige Rolle für die Opsonisierung von Mikroorganismen spielen, welche eine Aktivierung des Immunsystems durch Anbindung an die Zelloberfläche bewirkt (9-12).

Die Verabreichung von Ravulizumab erfolgt intravenös als Infusionslösung. Zu Behandlungsbeginn wird eine Induktionsdosis verabreicht. Zwei Wochen später folgt die erste intravenöse Erhaltungsdosis, die anschließend alle 8 Wochen weitergeführt wird. Die Dosierung von Ravulizumab erfolgt körpergewichtsabhängig, wodurch eine individualisierte Behandlung ermöglicht wird (siehe Tabelle 4-5).

Tabelle 4-5: Körpergewichtsabhängige Dosierung von Ravulizumab

Körpergewicht in kg	Induktionsdosis in mg	Erhaltungsdosis in mg
≥ 40 bis < 60	2.400	3.000
≥ 60 bis < 100	2.700	3.300
≥ 100	3.000	3.600

Die mittlere terminale Halbwertszeit von Ravulizumab beträgt 49,7 ± 8,9 Tage und ist somit im Vergleich zu Eculizumab (11,3 ± 3,4 Tage) deutlich verlängert. Durch die lange Halbwertszeit sowie die individualisierte Dosierung kann Ravulizumab nachweislich eine vollständige C5-Inhibition über längere Dosierungsintervalle hinweg gewährleisten (9, 13-15). Aufgrund der vollständigen C5-Inhibition sowie der erwarteten gesteigerten

Patientencompliance vermag die Therapie mit Ravulizumab außerdem das Risiko einer Durchbruchhämolyse zu senken.

Damit kann Ravulizumab den therapeutischen Bedarf nach einer patientenindividuellen Therapie, die eine zuverlässige C5-Komplementinhibition und damit die Vermeidung von hämolysebedingten Komplikationen bei gleichzeitig längeren Dosierungsintervallen gewährleistet, decken.

Vergleichstherapie

Die derzeit einzige zugelassene medikamentöse Behandlungsmöglichkeit für PNH ist Eculizumab (Soliris®, Alexion Europe SAS, Frankreich). Die aktuelle Leitlinie der DGHO empfiehlt Eculizumab als Standardtherapie in Kombination mit supportiven Maßnahmen zur Behandlung aller Patienten mit symptomatischer PNH, insbesondere bei Komplikationen wie hämolysebedingtem Transfusionsbedarf, stattgehabten thromboembolischen Ereignissen, PNH-assoziierter Niereninsuffizienz, abdominellen Schmerzkrisen oder anderen schwerwiegenden PNH-bedingten Symptomen (8).

Eculizumab wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), atypischem Hämolytisch-Urämischen Syndrom (aHUS) sowie zur Behandlung von Erwachsenen mit refraktärer generalisierter Myasthenia gravis (gMG) bei Acetylcholinrezeptor (AChR)-Antikörper–positiven Patienten. In einer Behandlung der PNH ist der klinische Nutzen unabhängig von der Transfusionshistorie bei Patienten mit Hämolyse, zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität, nachgewiesen, (16).

Die Verabreichung von Eculizumab erfolgt als intravenöse Infusion. Bedingt durch die terminale Halbwertszeit des Antikörpers von 11,3 ± 3,4 Tagen sind Dosierungsintervalle von zwei Wochen notwendig (11, 17, 18). Das Dosierungsschema besteht aus einer vierwöchigen Induktionsphase, an die sich eine Erhaltungsphase anschließt. Während der Induktionsphase werden erwachsenen PNH-Patienten (≥ 18 Jahre) 600 mg Eculizumab einmal wöchentlich verabreicht. In der anschließenden Erhaltungsphase werden in Woche 5 und hiernach alle 14 ± 2 Tage 900 mg Eculizumab unter gleichen Infusionsbedingungen verabreicht. Die Behandlung ist als lebenslange Behandlung empfohlen und erfolgt gewichtsunabhängig (16).

Endpunkte

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ravulizumab werden folgende patientenrelevante Endpunkte herangezogen:

Mortalität

Die Mortalität wurde in den Studien nicht untersucht, da PNH-Patienten unter der Behandlung mit Eculizumab eine ähnliche Lebenserwartung wie die durchschnittliche Bevölkerung haben (4).

Morbidität

- Hämolyse
- Durchbruchhämolyse
- Transfusionsvermeidung
- Klinische Manifestationen der PNH
- Fatigue
- Hämoglobin-Stabilisierung
- Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (MAVE)

Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Sicherheit

- Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE) und schweren unerwünschten Ereignissen (SUE)
- Immunogenität (*anti drug antibodies*, gegen den Wirkstoff oder das Arzneimittel gerichtete Antikörper, ADA)

Studientypen

Bei der Studie ALXN1210-PNH-301 handelt es sich um eine offene, randomisierte, aktiv kontrollierte Studie der Phase 3 zur Bestimmung der Sicherheit und der klinischen Wirksamkeit von Ravulizumab als intravenöse Infusion im Vergleich zu Eculizumab in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit PNH, die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren therapiert wurden. Insgesamt wurden 285 Patienten gescreent, wovon 246 zu der Randomisierungspopulation gehörten, 244 Patienten haben die PEP (randomisierte Behandlung) abgeschlossen und 243 Patienten haben mit der EP begonnen. Die unterschiedlichen Studienabschnitte gliederten sich in eine Screeningphase von vier Wochen, eine Randomisierung an Tag 1, eine 26-wöchige randomisierte Behandlungsphase und eine Extensionsphase von zwei Jahren, in der alle Patienten mit Ravulizumab behandelt werden.

Bei der Studie ALXN1210-PNH-302 handelt es sich um eine offene, randomisierte, aktiv kontrollierte Studie der Phase 3 zur Bestimmung der Sicherheit und der klinischen Wirksamkeit von Ravulizumab als intravenöse Infusion im Vergleich zu Eculizumab in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit PNH, die zuvor bereits mit Eculizumab therapiert wurden. Insgesamt wurden 208 Patienten gescreent, wovon 197 zu der Randomisierungspopulation gehörten, 191 Patienten haben die PEP (randomisierte Behandlung) abgeschlossen und mit der EP begonnen. Die unterschiedlichen Studienabschnitte gliederten sich in eine Screeningphase von vier Wochen, eine Randomisierung an Tag 1, eine 26-wöchige randomisierte Behandlungsphase sowie eine EP von zwei Jahren, während der alle Patienten mit Ravulizumab behandelt werden.

Bei der Studie ALXN1210-PNH-103 handelt es sich um eine offene, nicht randomisierte, intra-individuelle Dosis-Eskalationsstudie der Phase 1b zur Bestimmung der Sicherheit, Verträglichkeit, klinischen Wirksamkeit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von intravenös verabreichtem Ravulizumab bei erwachsenen Patienten mit PNH, die zuvor nicht Komplementinhibitoren behandelt wurden. Insgesamt wurden 13 Patienten in die Studie eingeschlossen und analysiert (2 Kohorten mit jeweils 6 bzw. 7 Patienten). Die unterschiedlichen Studienabschnitte gliederten sich in eine Screeningphase von vier Wochen, eine 24-wöchige Behandlungsphase sowie eine bis zu zwei Jahre andauernde Extensionsphase.

Bei der Studie ALXN1210-PNH-201 handelt es sich um eine offene, nicht randomisierte, multizentrische Studie der Phase 2 mit steigenden Mehrfachdosen zur Bestimmung der klinischen Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit, Immunogenität, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von intravenös verabreichtem Ravulizumab bei Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren therapiert wurden. Von insgesamt 33 Patienten gescreenten Patienten wurden 26 behandelt und konnten die Evaluationsphase abschließen. Alle Patienten wurden nach unterschiedlichen Kriterien einer von vier Kohorten zugewiesen, in der sich jeweils sechs bis sieben Patienten befanden. Auf eine 30 Tage andauernde Screeningphase folgte eine 253 bzw. 281 tägige Behandlungsphase (Dauer war abhängig von der Kohorte). Die Extensionsphase dauerte etwa zwei Jahre.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Im vorliegenden Dossier soll das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens für das Arzneimittel Ravulizumab, das zur Behandlung der sehr seltenen Erkrankung PNH eingesetzt wird, auf Grundlage der zur Zulassung eingereichten Studien beschrieben werden. Eine systematische Literaturrecherche wurde durchgeführt, um einen vollständigen Studienpool auch außerhalb der Zulassungsstudien sicherzustellen. Die Ein- und Ausschlusskriterien zur

Selektion dieser Studien sind im Folgenden dargestellt. Es wurden Studien eingeschlossen, die alle Einschlusskriterien, aber keines der Ausschlusskriterien erfüllen.

Zur Selektion von Studien wurden die in der Verfahrensordnung des G-BA vorgegebenen Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen und für das zugelassene Anwendungsgebiet von Ravulizumab spezifiziert.

Studienpopulation

Die Studienpopulation umfasst erwachsene Patienten mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) (auch bekannt als Marchiafava-Micheli-Syndrom).

Intervention

Die Intervention, für die das Ausmaß eines Zusatznutzen dargestellt werden soll, ist die intravenöse Gabe von Ravulizumab.

Vergleichstherapie

Als Vergleichstherapie wurde die erste und einzige für PNH zugelassene medikamentöse Behandlung mit Eculizumab (Soliris®) gewählt. Darüber hinaus wurden auch Studien ohne Vergleichstherapie ins Dossier eingeschlossen.

Endpunkte

Laut Verfahrensordnung des G-BA sind zum Nachweis eines Zusatznutzens patientenrelevante Endpunkte heranzuziehen. Diese umfassen Endpunkte zur Mortalität, zur Morbidität, zur Lebensqualität und zur Sicherheit.

Studientyp

Zur Bewertung des Ausmaßes eines medizinischen Zusatznutzens sind gemäß Verfahrensordnung des G-BA randomisierte kontrollierte Studien (RCT) am besten geeignet. Da es sich jedoch bei der PNH um eine sehr seltene Erkrankung handelt, wurden in das Dossier auch Studien mit einem niedrigeren Evidenzgrad eingeschlossen. Damit soll der gesamte Wissensstand zur PNH abgebildet werden.

Studiendauer

Da es sich bei der PNH um eine chronische, sehr seltene Erkrankung handelt, wurde keine Einschränkung hinsichtlich der Studiendauer vorgenommen.

Die nachfolgende Tabelle fasst die Ein- und Ausschlusskriterien zusammen.

Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studiensuche für Ravulizumab (Ultomiris®)

Kürzel	Kriterium	Einschlussgrund	Ausschlussgrund
A0	Dublette	Publikation mit Zusatzinformation	Publikation ohne Zusatzinformation
A1	Studienpopulation	Patienten und Patientinnen (Alter ≥ 18 Jahre) mit einer Diagnose der PNH (auch bekannt als Marchiafava-Micheli-Syndrom)	Patienten und Patientinnen ohne PNH-Diagnose oder Alter < 18 Jahre
A2	Intervention	Intravenöse Gabe von Ravulizumab	Andere Applikationsformen, keine Intervention
A3	Vergleichstherapie	Intravenöse Gabe von Eculizumab (Soliris®) als Vergleichstherapie	Andere Vergleichstherapie
A4	Endpunkte	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes: • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Verträglichkeit	Keine patientenrelevanten Endpunkte werden erhoben
A5	Studientyp	Klinische Studien, Beobachtungsstudien am Menschen	Tierexperimentelle Studien, *in vitro*-Studien, Fallstudie, nicht systematische Reviews, *Disease Monitoring Program*
A6	Studiendauer	Keine Einschränkungen	
A7	Sprache	Englische oder deutsche Sprache	Keine englische oder deutsche Sprache
A8	Publikationstyp	Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister verfügbar	Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister verfügbar (z.B. Kommentare, Poster, Abstracts, Briefe, Editorials)

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die

Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Um einen vollständigen Studienpool zu gewährleisten, wurde eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt. Die Suche diente der Identifizierung von Studien mit Ravulizumab (Ultomiris®) zur Behandlung der PNH. Daher beschränkte sich die Suche auf publizierte Ergebnisse mit Ravulizumab (Ultomiris®) zur Behandlung der PNH. Die Recherche erfolgte am 08.05.2019. Nach Maßgabe der Dossiervorlage des G-BA wurde die Suche in den Literaturdatenbanken Medline und Embase über die Suchoberfläche Ovid sowie in der Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) über die Suchoberfläche Cochrane Library durchgeführt.

Für jede Datenbank wurden die Suchstrategien und Suchbegriffe angewendet, die in Anhang 4-A beschrieben sind. Die Suchstrategien wurden unter Verwendung eines Pools von verwandten Suchbegriffen in Bezug auf die Einschlusskriterien der jeweiligen Recherche für jede Datenbank angepasst. Die Suchstrategien beinhalten jeweils eine Kombination von Freitext- und Schlagwörtern.

Es wurden zunächst keinerlei Einschränkungen in den jeweiligen Datenbanken Medline, Embase und CENTRAL vorgenommen. Für die Datenbanken Medline und Embase wurde zusätzlich die Studiensuche auf publizierte Ergebnisse aus RCT mit Ravulizumab eingeschränkt. Die Studiensuche für RCT wurde zudem im Voraus auf humane/nicht-tierische sowie auf englisch- und deutschsprachige Studien eingeschränkt.

Für die Suche nach RCT und nach weiteren Untersuchungen wurde jeweils dieselbe Suchstrategie angewandt. Alle Ergebnisse der Studiensuche in Embase und Medline, die nach der Einschränkung auf humane/nicht-tierische sowie englisch- und deutschsprachige Studien nicht als RCT identifiziert wurden, wurden als weitere Untersuchungen in Betracht gezogen.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: http://apps.who.int/trialsearch/) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

Für die Identifikation von relevanten Studien wurde die Studiensuche in Studienregistern gemäß den Vorgaben zur Dossiervorlage des G-BA durchgeführt. Die Recherche in Studienregistern erfolgte am 02.05.2019 in den Studienregistern clinicaltrials.gov (http:///www.clinicaltrials.gov), Europäisches Register klinischer Studien (EU-CTR, https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: http://apps.who.int/trialsearch/) sowie in Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm)

Die Suche beschränkte sich auf Studien mit Ravulizumab (Ultomiris®) zur Behandlung der PNH. Weitere Einschränkungen der Suche wurden nicht vorgenommen.

Die Suchstrategien für die jeweiligen Studienregister sowie die Treffer je Studienregister sind in Anhang 4-B hinterlegt. Alle identifizierten, ausgeschlossenen Studien sowie die jeweiligen Ausschlussgründe sind im Anhang 4-D hinterlegt, die gesamte Recherche ist in Modul 5 dokumentiert.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das

Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Bibliografische Literaturrecherche

Die gesamten Treffer der bibliografischen Literaturrecherche wurden in das Literaturarchivierungsprogramm Endnote (Version X9) exportiert und dort gespeichert. Zunächst wurden alle Duplikate gekennzeichnet und entfernt.

Die Auswahl der für die Nutzenbewertung relevanten Studien wurde auf ihre potenzielle Relevanz zur Beantwortung der Fragestellung unter Verwendung der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Abschnitt 4.2.2) bewertet und wurde von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Eine eventuelle Abweichung der Bewertung wurde durch Diskussion durch beide Personen geklärt, es wurde ein Konsens gebildet und entsprechend dokumentiert.

Die Selektion der relevanten Studien erfolgte in mehreren Schritten: Im ersten Schritt wurden nicht relevante Treffer mittels Screening der Titel und Abstracts ausgeschlossen. Treffer, die über das Titel- und Abstract-Screening nicht ausgeschlossen werden konnten, wurden im Volltext gesichtet. Nach dem Volltextscreening wurde eine vollständige Liste der relevanten eingeschlossenen Treffer/Studien erstellt.

Suche in Studienregistern

Die Ergebnisse der einzelnen Studienregister wurden zunächst anhand von bestimmten Identifizierungsmerkmalen (z.B. NCT-Nummer) identifiziert und bezeichnet. Im Anschluss wurden Duplikate ausgeschlossen und die verbleibenden Studien von zwei voneinander unabhängigen Reviewern anhand der oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien bewertet. Diskrepanzen bei den Bewertungen der einzelnen Studien wurden im Konsens gelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*
– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*

– Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Um die Aussagekraft der vorgelegten Nachweise im Dossier zu bewerten, wurden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene und für jeden einzelnen patientenrelevanten Endpunkt beschrieben. Dabei basieren die jeweiligen Angaben auf den klinischen Studienberichten.

Randomisierte kontrollierte Studien

Es wurden zur Beurteilung des Verzerrungspotenzials der randomisierten kontrollierten Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 die vom G-BA in der Verfahrensordnung genannten Kriterien zur Beurteilung von RCT berücksichtigt:

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

Dabei wurde das Verzerrungspotenzial entweder als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial weist darauf hin, dass die Ergebnisse der Studien mit einer hohen Wahrscheinlichkeit nicht relevant verzerrt waren. Ein hohes Verzerrungspotenzial deutet im Gegenzug darauf hin, dass sich die Grundaussage der Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte verändern würde. Randomisierte Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial verfügen über eine hohe qualitative Ergebnissicherheit.

Für die Bewertung eines Endpunkts wurde zunächst das Verzerrungspotenzial auf Studienebene und endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte in „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung mit „niedrig“ erfolgte, und die unter B genannten Punkte ebenfalls eine Einstufung mit „niedrig“ ergab, wurde das Verzerrungspotenzial für den jeweiligen Endpunkt auch mit „niedrig“ bewertet. Falls die Einstufung auf Studienebene als „hoch“ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den jeweiligen Endpunkt auch als „hoch“ bewertet. Die Feststellung eines hohen Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt führte jedoch nicht zum Ausschluss dieses Endpunktes aus dem Nutzendossier.

Weitere Untersuchungen

Da es sich bei den Studien ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 um offene, einarmige Interventionsstudien handelt, die mit einem hohen Risiko der Verzerrung einhergehen, muss generell von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden. Nicht

randomisierten vergleichenden Studien wird eine geringe qualitative Ergebnissicherheit zugeschrieben.

Dennoch wurden auf Endpunktebene für die beiden Studien einzelne Aspekte wie zum Beispiel die Einhaltung des ITT-Prinzips bewertet. Auf Endpunktebene wurden außerdem Aspekte u. a. zur Verblindung der Endpunkterheber, Analyse der Daten, zur Berichterstattung und weitere potenziell verzerrende Punkte berücksichtigt.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[1]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[2] bzw. STROBE-Statements[3] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Beurteilung der für die Nutzenbewertung relevanten Studien erfolgt für RCT (ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302) anhand des CONSORT-Statements und für die weiteren Untersuchungen (ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201) nach dem TREND-Statement.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die

[1] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[2] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[3] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

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

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

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ravulizumab erfolgt anhand der randomisierten, aktiv kontrollierten Phase 3-Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 sowie der offenen Dosis-Eskalationsstudien ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201. Die Ergebnisse dieser Studien werden in den Abschnitten 4.3.1.3 bzw. 4.3.2.3.3 separat beschrieben. Für alle Studien war das Unternehmen Alexion Pharmaceutical Inc. Sponsor.

Patientencharakteristika

Für die in der Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien werden folgende Baseline-Charakteristika dargestellt:

Demografische Charakteristika der Studienpopulation

In den Studien ALXN1210-PNH-301, ALXN-PNH-302, ALXN1210-PNH-103 und ALXN-PNH-201 wurden folgende demografische Charakteristika berichtet:

- Geschlecht,
- Ethnizität,
- Alter bei erster Infusion der Studienmedikation,
- Körpergewicht zur Baseline,
- Body Mass Index zur Baseline.

In den Studien ALXN1210-PNH-103 und ALXN-PNH-201 wurde zusätzlich die Körpergröße zur Baseline berichtet.

Krankheitscharakteristika der Studienpopulation

In den Studien ALXN1210-PNH-301, ALXN-PNH-302, ALXN1210-PNH-103 und ALXN-PNH-201 wurden folgende Krankheitscharakteristika berichtet:

- Alter bei PNH-Diagnose,
- Zeitraum zwischen Diagnose und Einverständniserklärung zur Studienteilnahme,
- Methode der initialen PNH-Diagnose,
- PNH- Klongröße zur Baseline,
- Transfusion von EK innerhalb der letzten 12 Monate vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

In den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN-PNH-302 wurden zusätzlich die folgenden Charakteristika dargestellt:

- Alter bei erster Infusion mit Eculizumab,
- Dauer der Eculizumab-Behandlung vor erster Infusion in der Studie,
- LDH-Spiegel zur Baseline,
- LDH-Spiegel-Stratifizierungsgruppe bei Randomisierung,
- Stratifizierung nach Transfusionsvorgeschichte bei Randomisierung anhand von EK-Einheiten bzw. Transfusionsvorgeschichte im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation,
- Beobachtete Stratifizierung nach Transfusionsvorgeschichte anhand von EK-Einheiten bzw. Transfusionsvorgeschichte im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation,
- PNH-assoziierte Beschwerden, die zu einem beliebigen Zeitpunkt vor Einverständniserklärung zur Studienteilnahme diagnostiziert wurden,
- Hospitalisierung und Aufnahme in die Notfallambulanz aufgrund von PNH vor Einverständniserklärung zur Studienteilnahme,
- PNH-assoziierte Symptome zu einem beliebigen Zeitpunkt vor Einverständniserklärung zur Studienteilnahme,
- Vorgeschichte von schweren unerwünschten vaskulären Ereignissen (MAVE).

Patientenrelevante Endpunkte

Tabelle 4-7: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte aus RCT und weiteren Untersuchungen mit Ravulizumab

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	ALXN1210-PNH-301	ALXN1210-PNH-302	ALXN1210-PNH-103	ALXN1210-PNH-201
Mortalität	–		–	–	–	–
Morbidität	Hämolyse	Prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels	X[2]	X[1]	X[1]	X[1]
		Patientenanteil mit LDH-N (≤ 1-fach ULN)	X[1]	X*	X	X
		Patientenanteil mit LDH ≤ 1,5-fach ULN	–	–	X	X
		Zeit bis LDH-N	X*	–	–	–
	Durchbruchhämolyse	Patientenanteil mit Durchbruchhämolyse	X[2]	X[2]	–	–
	Transfusionsvermeidung	Patientenanteil mit Transfusionsvermeidung	X[1]	X[2]	X[E]	X[E]
		Anzahl transfundierter EK-Einheiten	X*	X*	X	X
	Klinische Manifestationen der PNH	Veränderung klinischer Manifestationen, vom Patienten berichtet (PNH-Symptomfragebogen)	X[E]	X[E]	–	–
		Veränderung klinischer Manifestationen, Einschätzung durch den Prüfarzt	X*	X*	X[2]	X[2]
	Fatigue	FACIT-Fatigue-Skala	X[2]	X[2]	X[E]	X[E]
	Hämoglobin-Stabilisierung	Patientenanteil mit Hämoglobin-Stabilisierung (kein Absinken um ≥ 2 g/dL relativ zur Baseline, Transfusionsvermeidung)	X[2]	X[2]	–	–
	Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse	Inzidenz von MAVE	X*	X*	X[E]	X[E]
Lebensqualität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	EORTC QLQ-C30	X*	X*	X[E]	X[E]

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	ALXN1210-PNH-301	ALXN1210-PNH-302	ALXN1210-PNH-103	ALXN1210-PNH-201
Sicherheit	UE und SUE	Inzidenz von UE und SUE	X	X	X	X
	Immunogenität	ADA	X	X	X	X
X[1]: (Co-)Primärer Endpunkt		X*: Weiterer sekundärer Endpunkt	X: Endpunkt wurde erhoben			
X[2]: Wichtiger sekundärer Endpunkt		X[E]: Explorativer Endpunkt				

Tabelle 4-7 stellt eine Übersicht über alle im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte aus RCT und weiteren Untersuchungen mit Ravulizumab dar. Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ravulizumab werden folgende patientenrelevante Endpunkte herangezogen:

Mortalität

Die Mortalität wurde in den Studien nicht untersucht, da PNH-Patienten unter der Behandlung mit Eculizumab eine ähnliche Lebenserwartung wie die durchschnittliche Bevölkerung haben (4).

Morbidität

- Hämolyse
  - Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline
  - Patientenanteil mit normalisiertem LDH-Spiegel von ≤ 1-fach ULN (LDH-Normalisierung, LDH-N)
  - Patientenanteil mit annähernd normalisiertem LDH-Spiegel von ≤ 1,5-fach ULN (nur erhoben in den Studie ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201)
  - Zeit bis LDH-N (nur erhoben in Studie ALXN1210-PNH-301)
- Durchbruchhämolyse (nur erhoben in den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN-PNH-302)
  - Patientenanteil mit Durchbruchhämolyse, definiert als ein Neuauftreten oder eine Verschlimmerung von mindestens einem Symptom oder Anzeichen von intravaskulärer Hämolyse (Fatigue, Hämoglobinurie, abdominelle Schmerzen, Kurzatmigkeit [Dyspnoe], Anämie [Hämoglobin <10 g/dL], schweres unerwünschtes vaskuläres Ereignis [MAVE] einschließlich Thrombose, Dysphagie oder erektile Dysfunktion) und einem LDH-Spiegel ≥2-fach ULN nach vorheriger LDH-Reduktion auf < 1,5-fach ULN unter Therapie
- Transfusionsvermeidung
  - Patientenanteil, der gemäß der im Studienprotokoll spezifizierten Richtlinien keine Transfusion benötigte
  - Anzahl transfundierter EK-Einheiten
  - Anzahl der Transfusionen
- Klinische Manifestationen der PNH
  - Von den Patienten berichtete Veränderung klinischer Manifestationen der PNH (Gelbverfärbung der Augen, Verfärbung des Morgenurins, Brustschmerzen, Kurzatmigkeit [Dyspnoe], Kopfschmerzen, Müdigkeit, abdominelle Schmerzen, Verwirrtheit, Schluckbeschwerden und Erektile Dysfunktion) relativ zur Baseline (PNH-Symptomfragebogen; nur erhoben in den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN-PNH-302)

  - Vom Prüfarzt eingeschätzte Veränderung klinischer Manifestationen der PNH (Fatigue, Hämoglobinurie abdominelle Schmerzen, Kurzatmigkeit [Dyspnoe], Brustschmerzen, Dysphagie und erektile Dysfunktion) relativ zur Baseline

- Fatigue
  - FACIT-Fatigue-Skala: Veränderung der Fatigue relativ zur Baseline, bewertet auf Basis der Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue-Skala, Version 4
- Hämoglobin-Stabilisierung (nur erhoben in den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN-PNH-302)
  - Patientenanteil mit stabilisiertem Hämoglobin-Spiegel, definiert als kein Absinken des Hämoglobin-Spiegels um ≥ 2 g/dL relativ zur Baseline bei gleichzeitiger Transfusionsfreiheit
- Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (MAVE)
  - Inzidenz von MAVE

Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - EORTC QLQ-C30: Veränderung in der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire-Core 30-Skala (QLQ-C30), Version 3.0, relativ zur Baseline

Sicherheit

- Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE) und schweren unerwünschten Ereignissen (SUE)
- Immunogenität (*anti drug antibodies*, gegen den Wirkstoff oder das Arzneimittel gerichtete Antikörper, ADA)

Morbidität

Hämolyse

Bei einer Hämolyse werden neben Hämoglobin andere Zellkomponenten einschließlich der Laktatdehydrogenase (LDH) in die Blutgefäße freigesetzt. Aus diesem Grund dient das Enzym LDH als ein biochemischer Marker für das Vorliegen einer Hämolyse (19). Im diagnostischen Kontext ist in den deutschen Leitlinien (DGHO) die LDH-Konzentration ebenfalls als Hämolyse-Parameter festgesetzt (8). Dementsprechend wurde Hämolyse in den Studien ALXN1210-PNH-301, ALXN1210-PNH-302, ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 anhand des LDH-Spiegels der Patienten untersucht.

Im gesunden Menschen liegt der Serumspiegel von LDH im Bereich von 105 bis 333 IE/l (20, 21). In den klinischen Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab wurde in den Studien ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 eine obere Grenze des Normbereichs von 234 U/l und in den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-

302 von 246 U/l verwendet (13-15, 22). Eine klassische PNH geht bedingt durch die Hämolyse mit einem erhöhten LDH-Spiegel einher (1, 17), wobei ein um das ≥ 1,5-fache der oberen Normgrenze erhöhter LDH-Wert charakteristisch für eine Hämolyse ist. Das Ausmaß der LDH-Erhöhung kann bei PNH-Patienten im Zusammenhang mit einem vorliegenden Knochenmarkversagen (bestimmt anhand der PNH-Klongröße) unterschiedlich ausfallen (19, 20).

LDH-Spiegel von ≥ 1,5-fach der oberen Normgrenze sind assoziiert mit einem erhöhten Thrombose- und Mortalitätsrisiko. Zudem konnte bei PNH-Patienten mit einem um das ≥ 1,5-fache der oberen Normgrenze erhöhten LDH-Spiegel eine signifikant höhere Prävalenz an Dyspnoe, Hämoglobinurie, abdominelle und Brustschmerzen, skleralem Ikterus und Dysphagie als bei Patienten mit niedrigerem LDH-Spiegel gezeigt werden. Ebenso wurde bei einem höheren Anteil an Patienten mit einem erhöhten LDH-Spiegel eine zurückliegende Thrombose festgestellt als bei Patienten mit einem LDH-Spiegel von ≤ 1,5-fach der oberen Normgrenze (3). Außerdem konnte eine direkte Korrelation zwischen einem erhöhten LDH-Spiegel und einem erhöhtem Mortalitätsrisiko sowie einem Risiko für schwerwiegende Komplikationen, wie Thrombosen, nachgewiesen werden (3 , 23, 24). Daher stellt Hämolyse, gemessen anhand des LDH-Serumspiegels, einen validen und patientenrelevanten Endpunkt zur Erfassung der Morbidität bei PNH dar.

Durchbruchhämolyse

In den Studien ALXN120-PNH-301 und ALXN120-PNH-302 wurde eine Durchbruchhämolyse definiert als mindestens ein neu auftretendes oder sich verschlechterndes Symptom oder Anzeichen einer intravaskulären Hämolyse. Darunter zählten Fatigue, Hämoglobinurie, abdominelle Schmerzen, Kurzatmigkeit (Dyspnoe), Anämie (definiert als ein Hämoglobinwert < 10 g/dL), ein schweres unerwünschtes vaskuläres Ereignis, Dysphagie oder erektile Dysfunktion. Gleichzeitig musste bei den Patienten ein um das ≥ 2-fache der oberen Normgrenze erhöhter LDH-Spiegel vorliegen, nachdem unter der Therapie zuvor eine Reduktion des LDH-Spiegels auf das < 1,5-fache der oberen Normgrenze zu beobachten gewesen war. Diese Definition wurde anhand von publizierter Fachliteratur und Konsultation mit Experten im Bereich der PNH-Therapie etabliert (10). Bestimmt wurde schließlich der Anteil an Patienten, bei denen im Studienverlauf trotz Behandlung mit einem Komplementinhibitor eine Durchbruchhämolyse auftrat. Damit repräsentiert der Endpunkt Durchbruchhämolyse eine krankheitsspezifische Komplikation, die in dieser Form nur bei PNH-Patienten unter Behandlung mit einem Komplementinhibitor auftreten kann.

Eine unvollständige C5-Inhibition trotz Behandlung mit einem Komplementinhibitor kann das Risiko einer potenziell lebensbedrohlichen Durchbruchhämolyse erhöhen (23, 25). Diese ist per Definition mit mindestens einem hämolysebedingten Symptom verbunden, kann jedoch noch weitere unerwünschte klinische Symptome verursachen und erhöht zudem das Risiko einer Thrombose (10, 23), der häufigsten Todesursache bei Patienten mit PNH (26, 27). Tritt bei PNH-Patienten unter Therapie eine Durchbruchhämolyse auf, bedeutet dies somit gleichzeitig die Rückkehr der PNH-bedingten Symptome (1), die mit einer hohen Krankheitslast einhergehen. Das Auftreten einer oder mehrerer Symptome einer

intravaskulären Hämolyse ist zudem auch ein Grund für die bei PNH verminderte Lebensqualität (28). Auch laut Einschätzung des G-BA im Rahmen der Beratung vom 22. Februar 2019 sind die Symptome einer Hämolyse patientenrelevant (5).

Eine Durchbruchhämolyse wird außerdem von einem Spike, d.h. einem kurzfristigen starken Anstieg des LDH-Spiegels begleitet (1). Dabei liegt der LDH-Spiegel bei PNH-Patienten, die Anzeichen und Symptome einer intravaskulären Hämolyse zeigen, bei dem 2- bis 10-fachen der oberen Normgrenze (29). Durch die Kombination von Symptomatik mit dem physiologischen Parameter der Hämolyse (LDH) dient der Endpunkt Durchbruchhämolyse der Erfassung erkrankungsspezifischer Symptome der PNH, die trotz Behandlung mit einem Komplementinhibitor auftreten. Nur anhand dieser spezifischen Kombination können in der klinischen Praxis valide Entscheidungen über einen zusätzlichen patientenindividuellen Therapiebedarf getroffen werden (1, 8). Durch eine geringere Häufigkeit von Durchbruchhämolysen kann das Auftreten von schwerwiegenden Symptomen und Folgeschäden vermieden und somit der durch diese Komplikationen bedingte Therapiebedarf verringert werden. Damit stellt der Endpunkt Durchbruchhämolyse einen validen und patientenrelevanten Endpunkt zur Bewertung der Wirksamkeit von Ravulizumab dar.

Transfusionsvermeidung

Transfusionsvermeidung wurde in den Studien ALXN1210-PNH-301, ALXN1210-PNH-302, ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 definiert als der Anteil der Patienten, die transfusionsfrei blieben und bis Studienende keine Transfusion nach den im Studienprotokoll spezifizierten Richtlinien benötigten. Eine Transfusion mit EK wurde verabreicht, wenn ein Patient einen Hämoglobinwert von ≤ 9 g/dL aufwies und gleichzeitig Anzeichen oder Symptome eines Schweregrads zeigte, der eine Transfusion rechtfertigte. Typische Symptome waren Angina, Veränderungen des mentalen Zustands (z.B. Ohnmacht, Benommenheit, Verwirrtheit, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke), schwere oder verschlechterte Kurzatmigkeit und schwere oder verschlechterte Fatigue. Patienten mit einem Hämoglobinwert von ≤ 7 g/dL wurde unabhängig von der Präsentation klinischer Anzeichen oder Symptome eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentraten verabreicht (30, 31).

Die Transfusion von EK ist ein Bestandteil der allgemeinen supportiven Therapie der PNH (8). PNH ist durch die chronisch verlaufende Hämolyse, die in einer Anämie resultieren kann, charakterisiert. Die Transfusion von Blutprodukten birgt auch heute noch verschiedene Risiken. Obwohl das Risiko von transfusionsbedingten Infektionen heutzutage drastisch gesunken ist, ist eine bakterielle Kontamination von Erythrozytenkonzentraten ein immer noch bestehender Risikofaktor (32). So werden in Deutschland regelmäßig verschiedene bakterielle Erreger in Erythrozytenkonzentraten nachgewiesen und daraus resultierende bakterielle Infektionen bei den Empfängern dokumentiert. Betroffene zeigen meist Fieber, begleitet von Schüttelfrost und Tachykardie. Auch das Auftreten transfusionsassoziierter Übertragungen von Viren (HBV, HIV, HCV) ist wie vor möglich. In Einzelfällen kann es in Folge der Gabe von Erythrozytenkonzentraten auch zu einer transfusionsassoziierten Lungeninsuffizienz kommen (33).

Weit häufiger treten nach Gabe von Erythrozytenkonzentraten dagegen akute allergische Transfusionsreaktionen auf, die in der Mehrzahl der Fälle vom Schweregrad III/IV sind und in einzelnen Fällen sogar zum Tod führen können. Bei solchen allergischen Reaktionen leiden die Patienten unter Hautausschlag, Juckreiz, Hitzewallung mit Hautrötung, Urtikaria, Angioödem, Nausea, Krämpfen, Dyspnoe, Arrhythmie, Abfall des systolischen Blutdrucks und Tachykardie. Bei Reaktionen des Grades III/IV können zusätzlich Erbrechen, Defäkation, Bronchospasmus, Zyanose, Larynxödem, Schock bis hin zu Atemstillstand und Kreislaufstillstand auftreten. In solchen Fällen mit schwerem Verlauf kann sogar eine intensivmedizinische Betreuung notwendig werden (33, 34).

Eine weitere in Deutschland regelmäßig dokumentierte Komplikation der Gabe von Erythrozytenkonzentraten ist die hämolytische Transfusionsreaktion, verursacht durch gegen Erythrozyten gerichtete Antikörper. Eine akute Reaktion wird begleitet von Fieber und anderen Symptomen wie Atemnot, Hypotension, Tachykardie und Schmerzen in der Nierengegend. Zudem zeigen sich Veränderungen in verschiedenen Laborparametern wie z.B. ein Abfall des Hämoglobinwertes und ein Anstieg des LDH-Wertes. Auch hier können eine intensivmedizinische Betreuung sowie die Durchführung eines Nierenschutzes notwendig sein (33, 34). Bei einer verzögerten hämolytischen Transfusionsreaktion, die Tage bis Wochen nach der Transfusion durch die Boosterung eines vorbestehenden Antikörpers ausgelöst wird, ist meist keine akute Behandlung, jedoch oft die erneute Gabe von Erythrozytenkonzentraten notwendig (34).

Weitere Risiken einer Gabe von Erythrozytenkonzentraten sind eine transfusionsassoziierte Volumenüberladung, welche Atemnot, Tachykardie und Hypertonie hervorrufen kann, transfusionsbedingte Dyspnoe (Atemnot) und eine Transfusionshämosiderose, insbesondere bei einer Gabe von mehr als 20 Erythrozytenkonzentraten pro Jahr (33, 34).

Aufgrund der genannten Risiken der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten und den damit verbundenen, teils schwerwiegenden Symptomen bis hin zum Tod ist die Transfusionsvermeidung als patientenrelevanter Endpunkt einzuschätzen. Zudem ist die Unabhängigkeit von Transfusionen bei Patienten mit MDS, einer ebenfalls hämatologischen Erkrankung, mit einer besseren gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert. Diese Patienten legen großen Wert auf die Freiheit von Transfusionen und sind bereit, eine Vielzahl von Opfern für die Transfusionsunabhängigkeit zu erbringen. Einige Patienten würden zur Erreichung von Transfusionsunabhängigkeit sogar eine kürzere Lebensdauer in Kauf nehmen (35). Diese Daten sind auf Patienten mit PNH übertragbar, da bei beiden Erkrankungen die Transfusion von EK Hauptbestandteil der supportiven Therapie ist (8, 36). Außerdem hatten in der Studie ALXN1210-PNH-301 82 % der Patienten im Jahr vor Studienbeginn Transfusionen erhalten und viele der Patienten sind abhängig von Transfusionen (37). Diese Zahl ist vergleichbar mit der Zahl der MDS-Patienten mit Transfusionen in der Vorgeschichte (87 %). Wie auch bei Szende et al. (2009), war zudem das Geschlechterverhältnis der Patienten nahezu ausgeglichen und die betrachteten Patientenpopulationen weisen ein ähnliches Altersspektrum auf. Basierend auf diesen Ähnlichkeiten kann davon ausgegangen

werden, dass die Vermeidung von Transfusionen auch bei PNH-Patienten einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität und einen bedeutsamen Gesundheitsnutzen darstellt.

Des Weiteren ist laut der Richtlinie Hämotherapie der Bundesärztekammer im Rahmen des *Patient Blood Managements* vor der Substitutionsbehandlung mit Blutprodukten patientenindividuell anhand jeweils aktueller Befunde zu prüfen, ob andere Maßnahmen geeignet sind, chronische oder akute Mangelzustände zu beheben und so Transfusionen mit Blutprodukten zu vermeiden. Dazu zählen die Optimierung des Erythrozytenvolumens, die Minimierung von Blutungen und Blutverlusten sowie die Erhöhung und Ausschöpfung der Anämietoleranz (38). Außerdem sollte laut den Querschnitts-Leitlinien der Bundesärztekammer zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten bei jedem Patienten mit einer akuten oder chronischen Anämie der Versuch unternommen werden, die Ursache der Anämie zu klären und gegebenenfalls eine kausale Therapie einzuleiten. Durch eine restriktive Indikationsstellung zur Erythrozytentransfusion soll die Exposition mit Fremdblut vermindert werden (39).

Damit handelt es sich aus Sicht von Alexion bei der Transfusionsvermeidung für die Patienten der PNH um einen patientenrelevanten Endpunkt. Auch laut Einschätzung des G-BA im Rahmen der Beratung vom 22. Februar 2019 ist die langfristige Vermeidung von Bluttransfusionen patientenrelevant (5).

Klinische Manifestationen der PNH

In den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 schätzten die Patienten selbst das Vorhandensein bzw. Nichtvorhandensein der folgenden Symptome anhand eines PNH-Symptomfragebogens ein: Gelbfärbung der Augen, Verfärbung des Urins, Brustschmerzen, Kurzatmigkeit (Dyspnoe), Kopfschmerzen, Fatigue, abdominelle Schmerzen, Verwirrtheit, erektile Dysfunktion, Probleme beim Schlucken und sonstige Symptome, die jeweils von den Patienten spezifiziert wurden. Dabei gaben die Patienten zunächst für jedes Symptom an, ob es in der vergangenen Woche aufgetreten war. Wenn ja, schätzten die Patienten zusätzlich die Häufigkeit des jeweiligen Symptoms in der vergangenen Woche mithilfe einer 4-Punkte-Skala von „selten“ (engl. „*rarely“*) bis „fast durchgehend“ (engl. „*almost constantly*“) ein. Außerdem schätzten die Patienten den Schweregrad jedes vorhandenen Symptoms anhand einer 4-Punkte-Skala von „leicht“ (engl. „*slight*“) bis „sehr schwer“ (engl. „*very severe*“) sowie das damit verbundene Leiden (engl. „*distress/bother*“) mithilfe einer 5-Punkte-Skala von „überhaupt keins“ (engl. „*not at all*“) bis „sehr groß“ (engl. „*very much*“) ein (14, 40).

Um den durch die Datensammlung entstehenden Aufwand für die Patienten zu reduzieren, wurde der Fragebogen zur Erfassung der vom Patienten berichteten Symptome im Zuge von Protokolländerungen ab dem 23. Oktober 2017 nicht mehr erhoben. Die bis zu diesem Zeitpunkt gesammelten Daten wurden jedoch für die Erstellung des Nutzendossiers post-hoc analysiert. Dabei wurden auch hier für jede Studienvisite die Veränderungen im Vorhandensein der einzelnen Symptome im Vergleich zur Baseline deskriptiv nach Behandlungsgruppe zusammengefasst (31, 41).

Klinische Manifestationen der PNH wurden in den klinischen Studien ALXN1210-PNH-301, ALXN1210-PNH-302, ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 außerdem vom Prüfarzt eingeschätzt. Dabei wurde vom Prüfarzt das Vorhandensein bzw. Nichtvorhandensein der folgenden Anzeichen und Symptome dokumentiert: Fatigue, Brustschmerzen, abdominelle Schmerzen, Dyspnoe, Dysphagie, erektile Dysfunktion, rotem/dunklem Urin und Hämoglobinurie (13, 30, 31, 40).

Die im Endpunkt klinische Manifestationen der PNH erfassten Symptome sind laut der Leitlinien der DGHO und führenden Experten in diesem Gebiet charakteristisch für die Erkrankung PNH (3 , 8, 28, 37, 42) und gehen mit einer hohen Krankheitslast einher. Insbesondere die Symptome der Brustschmerzen, abdominelle Schmerzen, Fatigue, Verwirrtheit, Kurzatmigkeit sowie Erektile Dysfunktion gehen mit einer deutlichen Verringerung der Lebensqualität der Patienten einher (3 , 37). Daher handelt es sich aus Sicht von Alexion bei klinischen Manifestationen der PNH um einen patientenrelevanten Endpunkt. Auch laut Einschätzung des G-BA im Rahmen der Beratung vom 22. Februar 2019 sind die Symptome einer Hämolyse patientenrelevant (5).

Fatigue

Zu den typischen Symptomen einer PNH gehört das Auftreten von Fatigue (8), was die allgemeine Lebensqualität der Patienten deutlich verringert (3). Daher stellt Fatigue aus Sicht von Alexion einen patientenrelevanten Endpunkt der Kategorie Morbidität dar. Auch der G-BA schätzte im Rahmen der Beratung vom 22. Februar 2019 Fatigue als einen patientenrelevanten Endpunkt der Morbidität ein (5).

Fatigue wurde in den Studien ALXN1210-PNH-301, ALXN1210-PNH-302, ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 anhand der FACIT-Fatigue-Skala erhoben. Die FACIT-Fatigue-Skala (Version 4.0) beinhaltet eine Sammlung an Fragen in Bezug zur Lebensqualität, die den Umgang mit Fatigue-Symptomen aufgrund einer chronischen Erkrankung betreffen. Der Fragebogen umfasst 13 Items, die die vom Patienten selbst berichtete Fatigue und deren Einfluss auf alltägliche Aktivitäten und das Funktionsniveau innerhalb der letzten 7 Tage erfassen.

Die Patienten bewerten jedes Item auf einer 5-Punkte-Likert-Skala von 0 (überhaupt nicht) bis 7 (sehr stark). Die Gesamtskalenwerte liegen im Bereich von 0 bis 52 Punkten, wobei höhere Werte eine bessere Lebensqualität anzeigen. Zur Berechnung der Gesamtskalenwerte wurde die Richtlinie zur Wertung der FACIT-Fatigue-Subskala angewendet: Alle negativ formulierten Items wurden umgepolt, indem die jeweilige Antwort von 4 subtrahiert wurde. Nach der Umpolung der betreffenden Items wurden alle Items aufsummiert. Der Fatigue-Subskalenwert wurde dann berechnet, indem die Summe aller Items zunächst mit 13 multipliziert und dann durch die Anzahl aller beantworteten Items dividiert wurde. Diese Berechnung ist valide, solange mehr als 50 % der Items vom Patienten beantwortet wurden.

Nach Einschätzung des G-BA ist der FACIT-Fatigue-Fragebogen dazu geeignet, das Symptom Fatigue in der hier vorliegenden chronischen Erkrankung PNH zu erfassen (5). Des Weiteren wurde der Fragebogen für zahlreiche chronische Krankheiten wie systemische

Lupus erythematodes, HIV/AIDS, Multiple Sklerose, Rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Parkinsonkrankheit und Eisenmangelanämie validiert (43-46). Zudem konnte gezeigt werden, dass die FACIT-Fatigue-Skala relevante und wichtige Symptome, das alltägliche Funktionsniveau sowie den Gesundheitszustand und die Lebensqualität von PNH-Patienten adäquat abbildet (47). Außerdem wurde die FACIT-Fatigue-Skala bereits erfolgreich in den Studien TRIUMPH und SHEPHERD zur Erfassung der Fatigue unter einer Behandlung mit Eculizumab verwendet (48, 49).

Bei der Nutzenbewertung der Wirkstoffe Tofacitinib, Sarilumab und Sebelipase alfa wurde die anhand der FACIT-Fatigue-Skala erhobene Fatigue vom G-BA bereits in den Anwendungsgebieten rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis sowie Mangel an lysosomaler saurer Lipase (LAL-Mangel) als patientenrelevant anerkannt (50-59).

Für die Responderanalyse der FACIT-Fatigue-Skalenwerte ist für die Beurteilung der klinischen Relevanz ein Schwellenwert (*Minimal Important Difference, MID*) von 3 etabliert (44, 60-63). Aus diesem Grund wurde die Responderanalyse für die FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte mit einer MID von 3 durchgeführt.

Damit handelt es sich insgesamt aus Sicht von Alexion beim Endpunkt Fatigue, gemessen anhand der FACIT-Fatigue-Skala, um einen validen und patientenrelevanten Endpunkt.

Hämoglobin-Stabilisierung

In den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 war Hämoglobin-Stabilisierung definiert als das Vermeiden eines Absinkens des Hämoglobin-Spiegels von ≥ 2 g/dL von der Baseline bei gleichzeitigem Fehlen von Transfusionen bis zum Studienende (64, 65).

Anämie ist ein charakteristisches Symptom von PNH (1, 17) und etwa 88 % aller Patienten haben zum Zeitpunkt der PNH Diagnose Anzeichen einer Anämie (66). Die Symptome einer Anämie reichen von kalter Haut, Benommenheit, Atemnot, Herzklopfen und Fatigue bis zu Lungenödemen, Herzversagen, Depression sowie starken Einschränkungen kognitiver Funktionen. Somit beeinträchtigt das Vorhandensein einer Anämie die Lebensqualität erheblich (43, 67).

Nach der deutschen Leitlinie wird der Hämoglobinspiegel als diagnostischer Parameter für Anämie herangezogen (68). Dabei kann ein rapides Absinken des Hämoglobinspiegels mit schweren Symptomen einhergehen (67). Daher ist aus der Sicht von Alexion die Hämoglobin-Stabilisierung ein valider und patientenrelevanter Endpunkt der Kategorie Morbidität.

Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse

Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (*Major Adverse Vascular Events*, MAVE) wurden im Rahmen der Erhebung unerwünschter Ereignisse in den Studien ALXN1210-PNH-301, ALXN1210-PNH-302, ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 dokumentiert. Dabei wurden Informationen zu Diagnosemethode (z.B.

Magnetresonanztomographie, Ultraschall oder Angiografie), Datum der Diagnose und Datum des Verschwindens des Ereignisses (oder Kennzeichnung als noch bestehend) aufgezeichnet. Die Analysen bezogen sich auf den Anteil der Patienten, bei denen bis zum Studienende MAVE auftraten.

Ein MAVE wurde als eines der folgenden Ereignisse definiert:

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

Die häufigste und am meisten gefürchtete Komplikation bei PNH ist die Thrombose. Eine Thromboembolie ist die häufigste Todesursache bei Patienten mit PNH. Ungefähr 40-67 % der Todesfälle mit bekannter Ursache werden durch Thromboembolie verursacht. 29-44 % der PNH-Patienten erleiden im Krankheitsverlauf mindestens ein thromboembolisches Ereignis, wobei thromboembolische Ereignisse sehr plötzlich auftreten können (26). Selbst unter einer effektiven Antikoagulanzientherapie besteht ein Rezidivrisiko für thromboembolische Ereignisse (8). Thromboembolische Komplikationen sind zudem mit einer geringen Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert. So ist das relative Mortalitätsrisiko um das 5- bis 15,4-fache erhöht, 4 Jahre nach der Diagnose einer Thrombose beträgt die Überlebensrate nur 40 % und das relative Risiko 8 Jahre nach Diagnose beträgt 10,2 (26).

Thrombosen können bei Patienten mit PNH auch subklinisch verlaufen und zu Langzeitschäden an den Organen führen. Die Mehrheit der Patienten mit subklinischen Thrombosen weist eine beeinträchtigte kardiale Funktion auf (26, 69).

Thrombosen treten bei Patienten mit PNH in vielen verschiedenen anatomischen Regionen auf (1, 70). Häufige Orte des Auftretens sind die intra-abdominellen und die zerebralen Venen, wodurch Thrombosen eine hauptsächliche Ursache für Morbidität und Mortalität bei PNH sind. In mehr als einem Fünftel der Patienten treten Thrombosen an mehreren Stellen auf (26). Einer der häufigsten Orte des Auftretens von Thrombosen ist die

Lebervenenthrombose (Budd-Chiari-Syndrom), welche bei 7,5-25 % der Patienten auftritt und zu Leberversagen und damit häufig zum Tod führen kann (26, 71). Betroffene Patienten leiden unter akuten oder chronischen abdominellen Schmerzen, Hepatomegalie, Ikterus, Aszitesbildung und Gewichtszunahme. In manchen Fällen verläuft die Lebervenenthrombose jedoch asymptomatisch (8, 26). Portalvenenthrombosen, welche ebenfalls vermehrt bei PNH-Patienten auftreten, kündigen sich durch klinische Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen und eine Leberdysfunktion an (8).

Die häufigste neurologische Komplikation der PNH ist eine Thrombose im Sinus sagittalis superior, die in mehr als einem Drittel der Fälle tödlich endet. Sinusvenenthrombosen können neurologische Symptome wie z.B. starke Kopfschmerzen, Erbrechen, Krämpfe, veränderter Bewusstseinsgrad, Papillenödem, Lähmung der Gehirnnerven und Thrombose der zentralen Netzhautvene verursachen. Zerebrovaskuläre Ereignisse sind mit einer hohen Mortalitätsrate verbunden (8, 26).

Wenn dermale Venen von einer Thrombose betroffen sind, leiden die Patienten unter schmerzhaften, verfärbten Hautläsionen. In Folge dessen können größere Hautareale von einer Nekrose betroffen sein. Auch ein Darminfarkt mit Symptomen eines Darmverschlusses kann bei Patienten mit PNH auftreten. Schmerzhafte mesenteriale Venenthrombosen, die zum Teil auch kleine periphere Venen betreffen und eine transiente Ischämie verursachen können, gehen mit abdominellen Schmerzen, Fieber, Verstopfung und rektalen Blutungen einher. Duodenale Venenthrombosen können ebenfalls bei PNH-Patienten auftreten. Als Folge von Thrombosen im Darmbereich können sich Strikturen entwickeln, sodass bei manchen Patienten sogar Teile des Darms entfernt werden müssen. Nierenvenen- und Nierenarterienthrombosen sind zwar selten bei Patienten mit PNH, können aber eine eingeschränkte Nierenfunktion zur Folge haben (26).

Bei ca. einem Drittel der Patienten mit PNH treten tiefe Venenthrombosen in den unteren Gliedmaßen auf (26). Lungenembolien treten ebenso bei PNH auf und sind mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden (70). PNH ist zudem mit einem verstärkten Auftreten von arteriellen Thrombosen verbunden, die häufig die zerebralen und koronaren Arterien betreffen. Bei ca. 50 % der PNH-Patienten, die einen Schlaganfall erleiden, ist eine arterielle Thrombose das erste Anzeichen (26).

Aufgrund des verstärkten Auftretens von Thrombosen in verschiedenen anatomischen Regionen bei Patienten mit PNH und den daraus resultierenden Symptomen und Komplikationen sind schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse aus Sicht von Alexion ein patientenrelevanter Endpunkt der Kategorie Morbidität. Auch laut Einschätzung des G-BA im Rahmen der Beratung vom 22. Februar 2019 werden die genannten schweren unerwünschten vaskulären Ereignisse im vorliegenden Anwendungsgebiet PNH als patientenrelevant erachtet (5).

Aufgrund der geringen Häufigkeit von MAVE bei PNH-Patienten unter Behandlung mit einem Komplementinhibitor (72) wurden die oben genannten MAVE sowohl einzeln als auch

als kombinierter Endpunkt erhoben. Auch laut Leitlinie der DGHO sollen im diagnostischen Kontext thromboembolische Ereignisse im Ganzen betrachtet werden (8).

Validität der definierten Nicht-Unterlegenheitsgrenzen

Die Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab wurde in den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 nach einer hierarchischen Closed-Testing-Prozedur für die (co-)primären und wichtigen sekundären Endpunkte getestet. Dafür wurde für jeden dieser Endpunkte a priori eine Nicht-Unterlegenheitsgrenze (NIM) definiert. Wenn die obere bzw. untere Grenze des 95 %-KI der Differenz zwischen den Behandlungsarmen oberhalb bzw. unterhalb der a priori definierten NIM lag, wurde Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab angenommen.

Primäre Endpunkte

Um die Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab für die beiden coprimären Endpunkte Hämolyse und Transfusionsvermeidung zu demonstrieren, wurden in der Studie **ALXN1210-PNH-301** a priori NIM definiert.

Für den Endpunkt LDH-N basierte die NIM auf einer vorangegangenen randomisierten PNH-Studie mit Eculizumab (TRIUMPH) (48), die eine relative Überlegenheit von Eculizumab über Placebo mit einem Odds Ratio von 6,5 zeigte. Da der LDH-Spiegel zur Baseline ein Prädiktor der LDH-Normalisierungsrate ist, wurde die Rate an LDH-N an die beobachte Rate des LDH-Spiegels in den Studien ALXN1210-PNH-103 und ALXN-PNH-201 adjustiert. Die geschätzten Werte von LDH-N für Eculizumab wurden als gewichtetes Mittel der Anteile von LDH-N von Tag 29 bis Tag 183 berechnet. Da der Anteil an LDH-N für die mit Placebo behandelten Patienten zu allen Visiten 0 % war, wurde die obere Grenze des 95 %-KI genutzt, um ein Odds Ratio zu berechnen. Die finale Schätzung basierte auf dem LDH-N-Anteil von 42 % für die mit Eculizumab behandelten Patienten und 10 % für die mit Placebo behandelten Patienten. Es wurde eine übliche Berechnung der NIM mit einem Nutzenverlust von ≤ 50 % gewählt, woraus eine NIM mit einem Odds Ratio von 0,39 resultierte.

Für den Endpunkt Transfusionsvermeidung wurde die NIM anhand von Daten des globalen PNH-Registers für mit Eculizumab behandelte Patienten definiert, die 2012 oder später in das Register eingeschlossen wurden. Die Transfusionsvorgeschichte ist ein Prädiktor für Transfusionen unter einer Behandlung. Die NIM wurde basierend auf den verfügbaren Daten von behandelten wie auch unbehandelten Patienten im Verhältnis zu den Erwartungen hinsichtlich des Studieneinschlusses in der vorliegenden Studie bemessen. Patienten, die mit Eculizumab behandelt wurden (Anteil der Patienten, die Transfusionsvermeidung erreichten, von 57,1 %), zeigten im Vergleich zu nicht behandelten Patienten (Anteil der Patienten, die Transfusionsvermeidung erreichten, von 18,6 %) einen Vorteil mit einer Differenz von etwa 40 % (38,5 %) nach Adjustierung für die Transfusionsvorgeschichte 12 Monate vor dem Studieneinschluss. Die Adjustierung erfolgte anhand des erwarteten Anteils der Patienten ohne eine Transfusionsvorgeschichte von 20 % oder weniger. Der Anteil der Patienten ohne Transfusionsvorgeschichte wurde in dieser Studie auf 20 % begrenzt, um dieser Annahme

gerecht zu werden. Bei der Wahl einer üblichen NIM mit einem Nutzenverlust ≤ 50 % resultiert eine NIM von etwa –20 %.

Um die Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab für den primären Endpunkt Hämolyse zu demonstrieren, wurde in der Studie **ALXN1210-PNH-302** ebenfalls a priori eine NIM definiert.

Für den primären Endpunkt der prozentualen Veränderung des LDH-Spiegels von der Baseline bis Tag 183 basierte die NIM auf Daten des PNH-Registers. Die mittlere prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels der Patienten, bei denen die Behandlung mit Eculizumab beendet wurde, lag bei +134 % und repräsentiert den relativen Nutzenverlust im Vergleich zu den Patienten, bei denen die Behandlung mit Eculizumab fortgeführt wurde. Bei diesen Patienten wurde angenommen, dass der LDH-Spiegel konstant bleibt. Eine Beibehaltung von 50 % des Nutzens hätte eine NIM von 67 % ergeben. Es wurde jedoch eine konservativere und klinisch relevantere NIM von 15 % gewählt, um einen wesentlichen Behandlungseffekt zu bewahren (89 %).

Wichtige sekundäre Endpunkte

Um die Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab für die sekundären Endpunkte Hämolyse, Fatigue, Durchbruchhämolyse und Hämoglobin-Stabilisierung zu demonstrieren, wurden in der Studie **ALXN1210-PNH-301** ebenfalls NIM definiert.

Für den Endpunkt der prozentualen Veränderung des LDH-Spiegels basierte die NIM auf einer vorangegangenen randomisierten PNH-Studie mit Eculizumab (TRIUMPH) (48). Hier konnte ein Vorteil von Eculizumab über Placebo mit einer Differenz in der prozentualen Veränderung von der Baseline bis Woche 26 von −101 % (95 %-KI = [−114; −88]) beobachtet werden. Mit der oberen Grenze des KI von −88 % als konservativ geschätztem Vorteil und einer üblichen Wahl der NIM mit einem Nutzenverlust von ≤ 50 % ergab sich eine NIM von etwa 44 %. Da der Vorteil von Eculizumab über Placebo so groß war, wurde eine konservativere und klinisch relevantere NIM mit einem Nutzenverlust von ≤ 25 % gewählt, sodass sich schließlich eine NIM von 22 %, gerundet 20 %, ergab.

Für den Endpunkt FACIT-Fatigue basierte die NIM ebenfalls auf einer vorangegangenen randomisierten PNH-Studie mit Eculizumab (TRIUMPH) (48). Hier konnte ein Vorteil von Eculizumab über Placebo mit einer Differenz in der FACIT-Fatigue-Skala von Baseline zur Woche 26 von 10,4 Punkten beobachtet werden. Mit der üblichen Wahl einer NIM mit einem Nutzenverlust von ≤ 50 % ergab sich eine NIM von −5.

Für den Endpunkt Durchbruchhämolyse basierte die NIM auch auf einer vorangegangenen randomisierten PNH-Studie mit Eculizumab (TRIUMPH) (48). Es wurde nur der Teil der Definition einer Durchbruchhämolyse, der den LDH-Spiegel betrifft, verwendet, da in der TRIUMPH-Studie nicht die übrigen notwendigen Parameter der Definition einer Durchbruchhämolyse erfasst worden waren. Diese Studie zeigte für die Durchbruchhämolyse einen Vorteil von Eculizumab über Placebo mit einer Differenz von −81,4 % (95 %-KI = [−69,8; −92,96]). Mit der unteren Grenze des KI von −69,8 % als ein konservativ geschätzter

Vorteil und einer üblichen Wahl der NIM mit einem Nutzenverlust von ≤ 50 % ergab sich eine NIM von etwa 35 %. Es wurde jedoch eine konservativere und klinisch relevantere NIM von 20 % gewählt.

Für den Endpunkt Hämoglobin-Stabilisierung basierte die NIM auch auf einer vorangegangenen randomisierten PNH-Studie mit Eculizumab (TRIUMPH) (48). Hier konnte nach 26 Wochen der Behandlung ein Vorteil von Eculizumab über Placebo mit einer Differenz in dem Anteil an Patienten mit stabilisiertem Hämoglobinspiegel beobachtet werden. Eine übliche Wahl einer NIM mit einem Nutzenverlust von ≤ 50 % ergab eine NIM von etwa −20 %.

Um die Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab in der Studie **ALXN1210-PNH-302** für die sekundären Endpunkte Durchbruchhämolyse, Fatigue, Transfusionsvermeidung und Hämoglobin-Stabilisierung zu demonstrieren, wurden ebenfalls entsprechende NIM definiert.

Für den Endpunkt Durchbruchhämolyse basierte die NIM auf einer vorangegangenen randomisierten PNH-Studie mit Eculizumab (TRIUMPH) (48). Es wurde nur der Teil der Definition einer Durchbruchhämolyse, der den LDH-Spiegel betrifft, verwendet, da in der TRIUMPH-Studie nicht die übrigen notwendigen Parameter der Definition einer Durchbruchhämolyse erfasst worden waren. In Woche 26 hatten 0 % der mit Eculizumab behandelten Patienten eine Durchbruchhämolyse (LDH ≥ 2 x ULN). Basierend auf Daten des PNH-Registers erlitten 47 % der Patienten, bei denen die Behandlung mit Eculizumab beendet wurde, eine Durchbruchhämolyse. Eine übliche Wahl einer NIM mit einem Nutzenverlust von ≤ 50 % resultierte in einer NIM von 23 % und wurde zu einem klinisch konservativeren Wert von 20 % gerundet.

Für den Endpunkt FACIT-Fatigue wurde die NIM von −3 ausgewählt, ebenfalls basierend auf einer vorangegangenen randomisierten PNH-Studie mit Eculizumab (TRIUMPH) (48), in der Patienten, die mit Eculizumab behandelt wurden, zur Baseline einen mittleren (SD) FACIT-Fatigue-Skalenwert von 36,7 (10,5) und in Woche 26 einen mittleren (SD) FACIT-Fatigue-Skalenwert von 42,9 (7,5) aufwiesen. Die Baseline der TRIUMPH-Studie wurde gewählt, um eine NIM zu ermitteln, da nur von wenigen Patienten im PNH-Register, bei denen die Behandlung mit Eculizumab beendet wurde, Daten zur FACIT-Fatigue-Skala vorlagen (N = 4). Eine übliche Wahl einer NIM mit einem Nutzenverlust von ≤ 50 % ergab eine NIM von −3.

Für den Endpunkt Transfusionsvermeidung wurde die NIM von −20 % gewählt, basierend auf Daten des PNH-Registers. Der Nutzenverlust für Patienten, bei denen die Therapie mit Eculizumab beendet wurde, wurde mit dem Nutzenverlust für Patienten verglichen, die die Eculizumab-Behandlung fortsetzten. Der durchschnittliche Anteil der Patienten, die unter der Therapie mit Eculizumab Transfusionsvermeidung erreichten, betrug 87 %. Der Anteil der Patienten, die nach Abbruch der Behandlung mit Eculizumab Transfusionsvermeidung erreichten, betrug 37 %. Unter Verwendung der üblichen NIM, welche von einem

Nutzenverlust von ≤ 50 % ausgeht, resultiert eine NIM von −25 %. Es wurde jedoch eine klinisch konservativere NIM von −20 % gewählt.

Für den Endpunkt Hämoglobin-Stabilisierung wurde eine NIM von −20 % definiert, ebenfalls basierend auf dem anhand von Daten aus dem PNH-Register ermittelten Nutzenverlust für Patienten mit abgebrochener Eculizumab-Behandlung im Vergleich zu Patienten mit fortgeführter Eculizumab-Behandlung. Die Stabilisierungsrate des Hämoglobinspiegels betrug 91 % für die mit Eculizumab behandelten Patienten und 46 % für die Patienten, bei denen die Behandlung abgebrochen wurde. Eine übliche Wahl einer NIM mit einem Nutzenverlust von ≤ 50 % ergab eine NIM von −22,5 %. Es wurde schließlich eine klinisch konservativere NIM von −20 % gewählt.

Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Studien ALXN1210-PNH-301, ALXN1210-PNH-302, ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 anhand des EORTC QLQ-C30 erfasst. Der EORTC QLQ-C30 (Version 3.0) besteht aus Single und Multi-Item-Skalen und umfasst unterschiedliche Subskalen, deren Inhalte vom Patienten selbst berichtet werden: 5 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion), eine Skala, die der Erfassung des globalen Gesundheitsstatus und der Lebensqualität dient, drei Symptomskalen (Fatigue, Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen) sowie einzelne Items zur Bewertung weiterer Symptome (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö) sowie finanzieller Schwierigkeiten. Der Fragebogen beinhaltet insgesamt 30 Fragen (Items) mit Bezug zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Patienten bewerten jedes der ersten 28 Items auf Basis einer 5-Punkte-Likert-Skala von 0 (überhaupt nicht) bis 4 (sehr). Die Bewertung der letzten beiden Items, die die allgemeine Gesundheit und Lebensqualität eines Patienten erfassen, erfolgt anhand einer Skala von 1 (sehr schlecht) bis 7 (ausgezeichnet).

Der EORTC QLQ-C30 wird primär bei der Einschätzung der Lebensqualität bei Krebspatienten durchgeführt. Das Funktionsniveau und die Lebensqualität sind jedoch auch bei PNH-Patienten eingeschränkt und die im EORTC QLQ-C30 abgefragten Symptome, insbesondere Fatigue, Schmerzen und Dyspnoe, sind auch für PNH-Patienten charakteristisch (3 , 8). Es konnte durch Patientenbefragungen weiterhin gezeigt werden, dass der EORTC QLQ-C30 relevante und wichtige Symptome, das alltägliche Funktionsniveau sowie den Gesundheitszustand und die Lebensqualität von PNH-Patienten adäquat abbildet (47). Darüber hinaus wurde der EORTC QLQ-C30 bereits in den pivotalen Studien TRIUMPH und SHEPHERD zur Zulassung von Eculizumab im Anwendungsgebiet PNH erfolgreich zur Messung der Lebensqualität angewendet (48, 49) und wurde auch bei der Nutzenbewertung des Wirkstoffes Ruxolitinib in der Indikation Polycythaemia vera vom G-BA als patientenrelevant anerkannt (73, 74).

Der G-BA schätzte im Rahmen der Beratung vom 22. Februar 2019 eine Änderung der Skalenwerte der Symptom- und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 von 5 bis 10 Punkten

als klinisch relevant ein. Es wurde darauf hingewiesen, dass für Responderanalysen bislang im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V im Sinne einer konservativen Auswertung eine MID von 10 Punkten verwendet wurde (5). In Übereinstimmung mit der Einschätzung des G-BA und den in der Fachliteratur etablierten MID wurden die im Nutzendossier dargestellten Responderanalysen anhand der konservativen MID von 10 Punkten durchgeführt (75-77).

Damit ist aus Sicht von Alexion die Anwendung des EORTC QLQ-C30 zur Erfassung des Funktionsniveaus, der Symptomatik und der Lebensqualität von Patienten mit PNH valide und es handelt sich bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30, um einen patientenrelevanten Endpunkt der Kategorie Lebensqualität. Auch der G-BA schätzte im Rahmen der Beratung vom 22. Februar 2019 das Messinstrument EORTC QLQ-C30 als geeignet ein, um patientenrelevante Effekte in den Domänen Morbidität und Lebensqualität in der vorliegenden Indikation PNH zu erfassen (5).

Sicherheit

Inzidenz von unerwünschten Ereignissen

Gemäß 5. Kapitel § 3 Nr. 1 VerfO des G-BA ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich […] der Verringerung von Nebenwirkungen“ (78). Somit sind therapiebedingte, aufgetretene unerwünschte Ereignisse (UE) patientenrelevant.

In den Studien ALXN1210-PNH-301, ALXN1210-PNH-302, ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 wurden alle UE gemäß MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) eingestuft und dokumentiert. Der Schweregrad eines UE wurde anhand der CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) beurteilt. Damit erfolgte die Erhebung von unerwünschten Ereignissen nach den allgemein anerkannten Standards.

Da die Hemmung von C5 die Anfälligkeit für Infektionen erhöht, die insbesondere durch Meningokokken verursacht werden, wurden folgende Ereignisse als UE von besonderem Interesse betrachtet:

- Meningokokken-Infektionen,
- Sepsis,
- Schwere Infektionen,
- Aspergillose,
- Infusionsreaktionen.

Daneben wurden weitere UE von besonderem Interesse erfasst:

- Schwere Nebenwirkungen der Haut,
- Herzerkrankungen (einschließlich Kammerflimmern),
- Angioödem.

Immunogenität

Es konnte für verschiedene Erkrankungen gezeigt werden, dass bei der Behandlung mit monoklonalen Antikörpern das Vorliegen von körpereigenen Antikörpern gegen den monoklonalen Antikörper Einfluss auf die Konzentration des monoklonalen Antikörpers im Serum des Patienten sowie auf die Wirksamkeit der Therapie hat (79, 80). Aus diesem Grund wurde die Bildung von Antikörpern gegen die Studienmedikation (Anti drug antibodies, ADA), inklusive neutralisierender Antikörper (Neutralizing antibodies, NAB), mittels Bluttests (Bestimmung des Serumtiters) erfasst (81).

Die Proben der Studienteilnehmer wurden in den Laboren des Unternehmens PPD® analysiert. Die Immunogenität von Ravulizumab wurde zunächst in einem Screening-Test durch die Quantifizierung der gesamten ADA in der humanen Serumprobe mithilfe eines dreistufigen Vorgehens und anschließender Elektrochemilumineszenz bestimmt, wobei bei vorliegenden ADA eine Chemilumineszenz gemessen werden konnte. Ein Testergebnis wurde als potenziell positiv angesehen, wenn der Messwert der Probe höher war als ein Grenzwert, der aus den negativen Kontrollen und einem Normalisierungsfaktor ermittelt wurde. War der Messwert der Probe niedriger als der Grenzwert, wurde das Ergebnis als negativ angesehen.

Für Proben, die ein potenziell positives Ergebnis in diesem Screening-Test zeigten, wurde ein Bestätigungstest durchgeführt. Hierbei wurde der Screening-Test für die entsprechenden Proben mit einer niedrigen und einer stark erhöhten Konzentration an Ravulizumab wiederholt, um damit die prozentuale Inhibition von Ravulizumab durch den ADA zu berechnen. Um zu beurteilen, ob der ADA spezifisch für Ravulizumab war, wurde eine Grenze der prozentualen Inhibition von 39,3 % definiert. Proben, die eine prozentuale Inhibition größer oder gleich dem Grenzwert aufwiesen, wurden als positiv angesehen. Proben, die eine prozentuale Inhibition kleiner als den Grenzwert aufwiesen, wurden als negativ angesehen.

Bei Proben, die ein positives Ergebnis im Bestätigungstest gezeigt hatten, wurden zur Verifizierung der positiven Ergebnisse die entsprechenden Titer bestimmt. Bei diesen Proben wurde außerdem der Bestätigungstest mit Eculizumab wiederholt, um die Kreuzreaktivität der ADA zu beurteilen. Hier wurde eine Grenze der prozentualen Inhibition von 50,5 % definiert. Proben, die eine prozentuale Inhibition größer oder gleich dem Grenzwert aufwiesen, wurden hinsichtlich der Kreuzreaktivität mit Eculizumab als positiv angesehen. Proben, die eine prozentuale Inhibition kleiner als der Grenzwert aufwiesen, wurden hinsichtlich der Kreuzreaktivität mit Eculizumab als negativ angesehen. Des Weiteren wurde durch Alexion selbst mit validierten Tests das Vorhandensein von NAB untersucht. Dazu wurde eine ELISA mit gelabeltem C5 durchgeführt, um NAB über eine Chemolumineszenz zu detektieren und die prozentuale Inhibition zu berechnen. Um zu beurteilen, ob ein NAB vorlag, wurde eine Grenze der prozentualen Inhibition von 8,59 % definiert. Proben, die eine prozentuale Inhibition größer oder gleich dem Grenzwert aufwiesen, wurden hinsichtlich des Vorhandenseins von NAB als positiv angesehen. Proben, die eine prozentuale Inhibition kleiner als der Grenzwert aufwiesen, wurden hinsichtlich des Vorhandenseins von NAB als negativ angesehen.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten[4] erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[5] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[6] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

[4] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*
[5] *Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.*
[6] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da die Krankheitscharakteristika zur Baseline der in Studie ALXN1210-PNH-301 untersuchten Komplementinhibitor-naiven Patienten nicht ausreichend mit den Krankheitscharakteristika der in Studie ALXN1210-PNH-302 untersuchten bereits mit Eculizumab behandelten Patienten vergleichbar waren.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Zur Bewertung der Robustheit der Ergebnisse wurden in den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 für die primären Endpunkte Hämolyse und Transfusionsvermeidung sowie für die sekundären Endpunkte Fatigue und Hämoglobin-Stabilisierung im Rahmen von Sensitivitätsanalysen MMRM- und GEE-Analysen sowie die Newcombe-Methode und die exakte Common Risk Difference-Methode unter Variation verschiedener Parameter angewendet. Alle Sensitivitätsanalysen wurden für die Daten der PEP durchgeführt.

Die Wirksamkeitsanalysen für kontinuierliche Endpunkte wurden für beide Studien und für beide Behandlungsgruppen mithilfe eines gemischten Modells für wiederholte Messungen (MMRM) (82, 83) mit den fixen, kategorialen Effekten der Behandlung, der Stratifizierungsmerkmale, der Studienvisite sowie der Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe als auch dem jeweiligen Messwert zur Baseline als kontinuierliche fixe Kovariate durchgeführt. Zur Modellierung des intraindividuellen Fehlers wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. Wenn diese Analyse fehlschlug, wurden die folgenden Strukturen getestet und die finale Kovarianzstruktur anhand des Informationskriteriums nach Akaike und anhand der autoregressiven, zusammengesetzten Symmetrie erster Ordnung und der Toeplitz-Methode bestimmt. Die Kenward-Roger-Approximation wurde für die Schätzung der Nennerfreiheitsgrade verwendet (84).

Für die Wirksamkeitsanalyse binärer Endpunkte wurde die Methode *Generalized Estimating Equation* (GEE) angewendet. GEE wurde benutzt, um die Parameter eines allgemeinen linearen Modells zu schätzen, wobei eine Korrelation zwischen den Studienvisiten und

anderer Baseline-Faktoren berücksichtigt wurde. Dabei wurden OR und 95 %-Konfidenzintervalle berechnet. Dafür wurde u.a. die stratifizierte Newcombe-Methode angewendet(85). Wenn mit diesen Methoden keine 95 %-KI geschätzt werden konnten, wurde die exakte Common Risk Difference-Methode verwendet.

Hämolyse

In der Studie ALXN1210-PNH-301 wurde im Rahmen von Sensitivitätsanalysen das Erreichen von LDH-N für das FAS mithilfe einer GEE-Analyse untersucht und die GEE-Wirksamkeitsanalyse für folgende Parameter wiederholt:

- für das PP-Set;
- für das FAS mit Transfusionsvorgeschichte als kategoriale Variable mit den folgenden vier Kategorien: 0, 1 – 4, > 4 – 14 und > 14 transfundierte EK-Einheiten im Jahr vor Studienbeginn;
- für das FAS ohne Adjustierung für weitere Faktoren, sondern nur mit der Variable Behandlungsgruppe;
- für das FAS mit Transfusionsvorgeschichte (Anzahl transfundierter EK-Einheiten im Jahr vor Studienbeginn) als kontinuierliche Variable;
- für das FAS mithilfe einer gewichteten GEE.

Außerdem wurden die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit Median-LDH ≤ 1-fach ULN von Tag 29 bis Tag 183 sowie das 95 %-KI berechnet. Zur Berechnung des 95 %-KI wurde die stratifizierte Newcombe-Methode verwendet mit den Stratifizierungsmerkmalen Transfusionsvorgeschichte und Screening-LDH-Spiegel.

In der Studie ALXN1210-PNH-302 wurde die Wirksamkeitsanalyse für die prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline anhand des MMRM im Rahmen von Sensitivitätsanalysen wie folgt wiederholt:

- MMRM-Analyse für das PP-Set;
- MMRM-Analyse für das FAS unter Ausschluss der Stratifizierungsfaktoren Baseline-LDH-Spiegel und Transfusionsvorgeschichte als erklärende Variablen aus dem Modell.

Transfusionsvermeidung

Für die Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 wurden die deskriptiven Analysen zum Patientenanteil mit Transfusionsvermeidung (einschließlich 95 %-KI anhand der stratifizierten Newcombe-Methode) zunächst für beide Behandlungsgruppen für das FAS durchgeführt und im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse für das PP-Set wiederholt.

Zusätzlich dazu wurde in der Studie ALXN1210-PNH-301 die Wirksamkeitsanalyse im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse für den Zeitraum der PEP mit folgender abweichender Kategorisierung des Stratifizierungsmerkmals Transfusionsvorgeschichte wiederholt: 0, 1–4, > 4–14 oder > 14 EK-Einheiten. Des Weiteren wurde die Wirksamkeitsanalyse mit einer veränderten Definition von Transfusionsvermeidung wiederholt: Patienten erreichten

Transfusionsvermeidung, solange sie keine Transfusion erhielten, d.h. unabhängig von den im Protokoll spezifizierten Transfusionskriterien. Zusätzlich wurden die 95 %-KI der Differenz des Patientenanteils mit Transfusionsvermeidung zwischen den Behandlungsgruppen unter Vernachlässigung der Stratifizierungsgruppen bei Randomisierung mithilfe der Newcombe-Methode berechnet.

Fatigue

Für den Endpunkt Fatigue wurde in den beiden Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 die Wirksamkeitsanalyse anhand des MMRM im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse jeweils für das PP-Set wiederholt.

Hämoglobin-Stabilisierung

Im Rahmen der Wirksamkeitsanalysen wurden für die Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 für das FAS für jede Behandlungsgruppe der prozentuale Anteil der Patienten, die bis Tag 183 (Woche 26) eine Hämoglobin-Stabilisierung erreichten, sowie das 95 %-KI berechnet. Außerdem wurde die Differenz dieses Anteils zwischen den Behandlungsarmen ermittelt. Die 95 %-KI wurden mithilfe der stratifizierten Newcombe-Methode berechnet. Wenn mit dieser Methode die Schätzung der 95 %-KI nicht möglich war, wurde die exakte Common Risk Difference-Methode für die Berechnung der 95 %-KI angewendet. Diese Analyse wurde im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse jeweils für das PP-Set wiederholt.

Die verschiedenen Sensitivitätsanalysen ergaben insgesamt für die untersuchten primären Endpunkte Hämolyse und Transfusionsvermeidung sowie die wichtigen sekundären Endpunkte Fatigue und Hämoglobin-Stabilisierung eine hohe Robustheit der Ergebnisse.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

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

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302

Subgruppenanalysen wurden in den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 jeweils für die PEP nach den folgenden Subgruppenmerkmalen durchgeführt:

- Geschlecht (männlich, weiblich),
- Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation (18-65 Jahre, >65 Jahre),
- Region (Nordamerika, Europa, Japan, Restliche Region Asien-Pazifik, Lateinamerika; für ALXN1210-PNH-302 kein Lateinamerika)
- Ethnizität (asiatisch, kaukasisch, sonstige)
- Transfusionsvorgeschichte im Zeitraum von 12 Monaten vor Studienbeginn (ALXN1210-PNH-301: 0, 1–14, > 14 Einheiten; ALXN1210-PNH-302: ja/nein)

In der Studie ALXN1210-PNH-301 wurde zusätzlich eine Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere, definiert anhand des LDH-Spiegels zum Zeitpunkt des Screenings (1,5-fach ULN < LDH < 3-fach ULN, LDH ≥ 3-fach ULN) durchgeführt. LDH-Spiegel von ≥ 1,5-fach der oberen Normgrenze sind assoziiert mit einem erhöhten Thrombose- und Mortalitätsrisiko. Zudem konnte bei PNH-Patienten mit einem um das ≥ 1,5-fache der oberen Normgrenze erhöhten LDH-Spiegel eine signifikant höhere Prävalenz an Dyspnoe, Hämoglobinurie, abdominelle und Brustschmerzen, skleralem Ikterus und Dysphagie als bei Patienten mit niedrigerem LDH-Spiegel gezeigt werden. Ebenso wurde bei einem höheren Anteil an Patienten mit einem so erhöhten LDH-Spiegel eine zurückliegende Thrombose festgestellt als bei Patienten mit einem LDH-Spiegel von < 1,5-fach der oberen Normgrenze (3). Damit ist der LDH-Spiegel ein Parameter, der die Krankheitsschwere bei PNH-Patienten widerspiegelt. Auch nach Einschätzung des G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs vom

22. Februar 2019 erscheine „das Heranziehen eines Schwellenwertes des LDH-Wertes insgesamt plausibel.“(5).

Aufgrund der durch die Vorbehandlung mit Eculizumab und das Einschlusskriterium eines LDH-Spiegels von ≤ 1,5-fach ULN bedingten Homogenität des Patientenkollektivs der Studie ALXN1210-PNH-302 hinsichtlich der Krankheitsschwere wurde bei dieser Studie auf eine Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere verzichtet. Des Weiteren gab es in der Studie ALXN1210-PNH-302 keine lateinamerikanischen Zentren, sodass in der Subgruppenanalyse nach Region Lateinamerika nicht mit einbezogen wurde.

Auf Subgruppenanalysen nach Studienzentrum wurde aufgrund der geringen Patientenzahlen pro Zentrum generell verzichtet. In der Studie ALXN1210-PNH-301 wurden ≤ 11 Patienten pro Zentrum behandelt (86). In der Studie ALXN1210-PNH-302 wurden in einem Zentrum 26 und in einem anderen Zentrum 20 Patienten behandelt. In den restlichen Zentren betrug die Zahl behandelter Patienten jedoch ≤ 10 (87). Detaillierte Beschreibungen der Methodik der durchgeführten Subgruppenanalysen sind in Abschnitt 4.3.1.3.10 zu finden.

Bei den im Dossier dargestellten Subgruppenanalysen handelt es sich in der Regel um explorative, post-hoc, ohne Korrektur für multiples Testen durchgeführte Subgruppenanalysen. Lediglich deskriptive Subgruppenanalysen waren a priori geplant. Somit handelt es sich bei den Ergebnissen der Subgruppenanalysen um rein explorative, jedoch nicht konfirmatorische Befunde. Die für die primären und wichtigen sekundären Endpunkte für die gesamte Population definierten Nicht-Unterlegenheitsgrenzen sind nicht auf die Subgruppen übertragbar. Für die weiteren Endpunkte wurden keine Nicht-Unterlegenheitsgrenzen definiert. Für die im Rahmen der explorativen, post-hoc, ohne Korrektur für multiples Testen durchgeführten Subgruppenanalysen anhand von Interaktions- und Homogenitätstests ermittelten p-Werte wurde nach allgemeiner Konvention nominelle Signifikanz bei einem Signifikanzniveau von 0,05 angenommen. Dabei ist jedoch zu beachten, dass diese p-Werte im Kontext der hier vorliegenden Nicht-Unterlegenheitsstudien nicht direkt interpretierbar sind.

Für die relevanten Endpunkte wurden jeweils für die PEP folgende Subgruppenanalysen nach den oben genannten Subgruppenmerkmalen durchgeführt:

Hämolyse

Für Studie ALXN1210-PNH-301 wurden a priori GEE-Analysen zur Bestimmung der adjustierten Prävalenz von LDH-N und des 95 %-KI der adjustierten Prävalenz sowie der OR und das 95 %-KI der OR für die Subgruppenmerkmale durchgeführt. Für die Studie ALXN1210-PNH-302 wurde diese Analyse post-hoc durchgeführt.

Subgruppenanalysen für die prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline und das 95 %-KI anhand des MMRM wurden für die PEP in der Studie ALXN1210-PNH-301 post-hoc durchgeführt (LS-Mittelwerte und 95 %-KI). Außerdem wurde für jede Studienvisite im Rahmen dieser MMRM-Analyse eine Schätzung der Differenz der prozentualen Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline zwischen den Behandlungsarmen

vorgenommen (LS-Mittelwerte und 95 %-KI). In der Studie ALXN1210-PNH-302 waren diese Analysen a priori geplant. Um eine mögliche Effektmodifikation der prozentualen Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline durch das jeweilige Subgruppenmerkmal statistisch zu testen, wurden für beide Studien dem MMRM jeweils im Rahmen einer explorativen, post-hoc, ohne Korrektur für multiples Testen durchgeführten Subgruppenanalyse Terme für die Interaktion der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) mit dem jeweiligen Subgruppenmerkmal hinzugefügt (Behandlung X Subgruppenmerkmal, Behandlung X Subgruppenmerkmal X Studienvisite).

Durchbruchhämolyse

Eine deskriptive Subgruppenanalyse nach den entsprechenden Subgruppenmerkmalen war in den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 für die PEP jeweils a priori geplant. Nur die Subgruppenanalyse für die Transfusionsgeschichte wurde in ALXN1210-PNH-302 post-hoc durchgeführt.

Im Rahmen einer explorativen, post-hoc, ohne Korrektur für multiples Testen durchgeführten Subgruppenanalyse wurde für jedes Subgruppenmerkmal für den prozentualen Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse die OR für das Auftreten einer Durchbruchhämolyse unter der Behandlung mit Ravulizumab bzw. Eculizumab berechnet. Der Breslow-Day-Test auf Homogenität der OR der Subgruppenmerkmale wurde verwendet, um die potenzielle Effektmodifikation durch das jeweilige Subgruppenmerkmal statistisch zu testen.

Transfusionsvermeidung

Eine deskriptive Subgruppenanalyse zum Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung nach dem jeweiligen Subgruppenmerkmal war in den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 für die PEP jeweils a priori geplant. Im Rahmen einer explorativen, post-hoc, ohne Korrektur für multiples Testen durchgeführten Subgruppenanalyse wurde für jedes Subgruppenmerkmal für den prozentualen Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung die OR für das Erreichen von Transfusionsvermeidung unter der Behandlung mit Ravulizumab bzw. Eculizumab berechnet. Der Breslow-Day-Test auf Homogenität der OR der jeweiligen Subgruppen wurde verwendet, um die potenzielle Effektmodifikation durch das jeweilige Subgruppenmerkmal statistisch zu testen.

Für die Gesamtzahl transfundierter EK-Einheiten wurde post-hoc eine deskriptive Subgruppenanalyse nach den Subgruppenmerkmalen durchgeführt. Außerdem wurde im Rahmen einer explorativen, post-hoc, ohne Korrektur für multiples Testen durchgeführten Subgruppenanalyse anhand eines ANCOVA-Modells für jedes Subgruppenmerkmal die mittlere Anzahl der verabreichten Transfusionen bis Tag 183 sowie die mittlere Anzahl transfundierter EK-Einheiten pro Patient mit Transfusion geschätzt (LS-Mittelwerte und 95 %-KI). Des Weiteren wurde eine Schätzung der entsprechenden Differenzen zwischen den Behandlungsarmen vorgenommen (LS-Mittelwerte und 95 %-KI). Um eine potenzielle Effektmodifikation durch das jeweilige Subgruppenmerkmal statistisch zu testen, wurde dem Modell zusätzlich ein Term für die Interaktion der Behandlung (Ravulizumab vs.

Eculizumab) mit dem jeweiligen Subgruppenmerkmal hinzugefügt (Behandlung X Subgruppenmerkmal).

Klinische Manifestationen der PNH

In den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 wurden die Subgruppenanalysen für die Veränderung klinischer Manifestationen der PNH im Vergleich zur Baseline sowohl für den PNH-Symptomfragebogen als auch für die Einschätzung durch den Prüfarzt post-hoc durchgeführt. Dafür wurden die Veränderungen im Vorhandensein der Symptome Brustschmerzen, Kopfschmerzen, abdominelle Schmerzen, Kurzatmigkeit, Schluckbeschwerden, Verwirrtheit, Gelbverfärbung der Augen, Verfärbung des Urins, Fatigue und erektile Dysfunktion von der Baseline bis zur jeweiligen Studienvisite gemäß Bericht der Patienten im PNH-Symptomfragebogen bzw. gemäß Einschätzung durch den Prüfarzt deskriptiv zusammengefasst.

Fatigue

Eine deskriptive Subgruppenanalyse nach Subgruppenmerkmal für den Endpunkt Fatigue war in den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 (außer für Transfusionsvorgeschichte) jeweils a priori geplant. Im Rahmen einer explorativen, post-hoc, ohne Korrektur für multiples Testen durchgeführten Subgruppenanalyse wurde für jedes Subgruppenmerkmal und für jede Studienvisite die mittlere Veränderung der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte an Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM geschätzt (LS-Mittelwerte und 95 %-KI). Außerdem wurde für jede Studienvisite eine Schätzung der Differenz der Veränderung der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte zwischen den Behandlungsarmen vorgenommen (LS-Mittelwerte und 95 %-KI). Um eine potenzielle Effektmodifikation durch das jeweilige Subgruppenmerkmal statistisch zu testen, wurden dem Modell zusätzlich Terme für die Interaktion der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) mit dem jeweiligen Subgruppenmerkmal hinzugefügt (Behandlung X Subgruppenmerkmal, Behandlung X Subgruppenmerkmal X Studienvisite).

Hämoglobin-Stabilisierung

Eine deskriptive Subgruppenanalyse zum Anteil der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung nach Subgruppenmerkmal war in den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 für die primäre Evaluationsphase jeweils a priori geplant (post-hoc für die Transfusionsvorgeschichte). Im Rahmen einer explorativen, post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse wurde für jedes Subgruppenmerkmal für den prozentualen Anteil der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung die OR für das Erreichen von Hämoglobin-Stabilisierung unter der Behandlung mit Ravulizumab bzw. Eculizumab berechnet. Der Breslow-Day-Test auf Homogenität der OR der jeweiligen Subgruppen wurde verwendet, um die Effektmodifikation durch das jeweilige Subgruppenmerkmal statistisch zu testen.

Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse

Aufgrund der geringen Häufigkeit von MAVE in den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 in jeweils beiden Behandlungsgruppen wurde für den Endpunkt schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse auf Subgruppenanalysen verzichtet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 wurde im Rahmen einer explorativen, post-hoc, durchgeführten Subgruppenanalyse für jedes Subgruppenmerkmal und für jede Studienvisite die mittlere Veränderung der Werte der einzelnen Subskalen des EORTC QLQ-C30 bis Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM geschätzt (LS-Mittelwerte und 95 %-KI). Außerdem wurde für jede Studienvisite eine Schätzung der Differenz der Veränderung der Werte der einzelnen Subskalen des EORTC QLQ-C30 zwischen den Behandlungsarmen vorgenommen (LS-Mittelwerte und 95 %-KI). Um eine potenzielle Effektmodifikation durch das jeweilige Subgruppenmerkmal statistisch zu testen, wurden dem Modell zusätzlich Terme für die Interaktion der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) mit dem jeweiligen Subgruppenmerkmal hinzugefügt (Behandlung X Subgruppenmerkmal, Behandlung X Subgruppenmerkmal X Studienvisite).

Unerwünschte Ereignisse

Explorative Subgruppenanalysen zur Inzidenz unerwünschter Ereignisse wurden für die Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 post-hoc ohne Korrektur für multiples Testen durchgeführt. Dabei wurden nur UE berücksichtigt, die in mindestens einer Subgruppe mindestens zehnmal auftraten (88). Zunächst wurden für jede Subgruppe die Anzahl der Patienten mit Ereignis sowie die Anzahl der Ereignisse nach SOC und PT deskriptiv zusammengefasst. Anschließend wurde für jedes Ereignis die OR für das Auftreten dieses Ereignisses unter der Behandlung mit Ravulizumab bzw. Eculizumab berechnet. Der Breslow-Day-Test auf Homogenität der OR der jeweiligen Subgruppen wurde verwendet, um die Effektmodifikation durch das jeweilige Subgruppenmerkmal statistisch zu testen.

Studien ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201

Aufgrund der geringen Anzahl an Studienteilnehmern in den Studien ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 und der damit verbundenen geringen statistischen Power waren im Protokoll der Studien keine a priori geplanten Subgruppenanalysen vorgesehen und es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[7]. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-

[7] *Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.*

Comparison(MTC)-Meta-Analysen“[8], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[9] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[10], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[11].

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[12].

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*

[8] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[9] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[10] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[11] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[12] *Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.*

- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit Ravulizumab

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
ALXN1210-PNH-301	Ja	Ja	Randomisierte Behandlungs-phase (PEP): Abgeschlossen Extensions-phase (EP): Laufend[a]	26 Wochen randomisierte Behandlungsphase und bis zu 2 Jahre Extensionsphase	**Randomisierte Behandlungsphase (PEP)** Ravulizumab, intravenöse Infusion, körpergewichts-abhängige Dosierung: Induktionsdosis (≥ 40 bis < 60 kg: 2400 mg; ≥ 60 bis < 100 kg: 2700 mg; ≥ 100kg: 3000 mg) an Tag 1, Erhaltungsdosis (≥ 40 bis < 60 kg: 3000 mg; ≥ 60 bis < 100 kg: 3300 mg; ≥ 100kg: 3600 mg) an Tag 15 und nachfolgend alle 8 Wochen Eculizumab, intravenöse Infusion, körpergewichts-unabhängige Dosierung: Induktionsdosis (600 mg) an Tag 1, 8, 15 und 22, Erhaltungsdosis (900 mg) an Tag 29 und nachfolgend alle 2 Wochen **Extensionsphase (EP)** Ravulizumab, intravenöse Infusion, körpergewichts-abhängige Dosierung: Erhaltungsdosis (≥ 40 bis < 60 kg: 3000 mg; ≥ 60 bis < 100 kg: 3300 mg; ≥ 100kg: 3600 mg) alle 8 Wochen Falls crossover: zuvor zusätzlich Induktionsdosis (≥ 40 bis < 60 kg: 2400 mg; ≥ 60 bis < 100 kg: 2700 mg; ≥ 100 kg: 3000 mg) an Tag 1, und Erhaltungsdosis an Tag 15 und nachfolgend alle 8 Wochen
ALXN1210-PNH-302	Ja	Ja	Randomisierte Behandlungs-phase (PEP): Abgeschlossen Extensions-phase (EP):	26 Wochen randomisierte Behandlungsphase und bis zu 2 Jahre Extensionsphase	**Randomisierte Behandlungsphase (PEP)** Ravulizumab, intravenöse Infusion, körpergewichts-abhängige Dosierung: Induktionsdosis (≥ 40 bis < 60 kg: 2400 mg; ≥ 60 bis

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
			Laufend[a]		< 100 kg: 2700 mg; ≥ 100 kg: 3000 mg) an Tag 1, Erhaltungsdosis (≥ 40 bis < 60 kg: 3000 mg; ≥ 60 bis < 100 kg: 3300 mg; ≥ 100 kg: 3600 mg) an Tag 15 und nachfolgend alle 8 Wochen Eculizumab, intravenöse Infusion, körpergewichts-unabhängige Dosierung: Erhaltungsdosis (900 mg) alle 2 Wochen **Extensionsphase (EP)** Ravulizumab, intravenöse Infusion, körpergewichts-abhängige Dosierung: Erhaltungsdosis (≥ 40 bis < 60 kg: 3000 mg; ≥ 60 bis < 100 kg: 3300 mg; ≥ 100kg: 3600 mg) alle 8 Wochen Falls crossover: zuvor zusätzlich Induktionsdosis (≥ 40 bis < 60 kg: 2400 mg; ≥ 60 bis < 100 kg: 2700 mg; ≥ 100kg: 3000 mg) an Tag 1, Erhaltungsdosis an Tag 15 und nachfolgend alle 8 Wochen
ALXN1210-PNH-303	Nein	Ja	Laufend		Ravulizumab, subkutane Verabreichung Ravulizumab, intravenöse Infusion
a: Die Daten der Extensionsphase bis Woche 52 sind im Nutzendossier bei den entsprechenden Endpunkten dargestellt.					

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

Die Angaben wurden am 02.05.2019 letztmalig aktualisiert.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit Ravulizumab

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
ALXN1210-PNH-303	A2: Andere Applikationsform (subkutane Verabreichung) A3: Andere Vergleichstherapie (intravenöse Infusion von Ravulizumab)

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

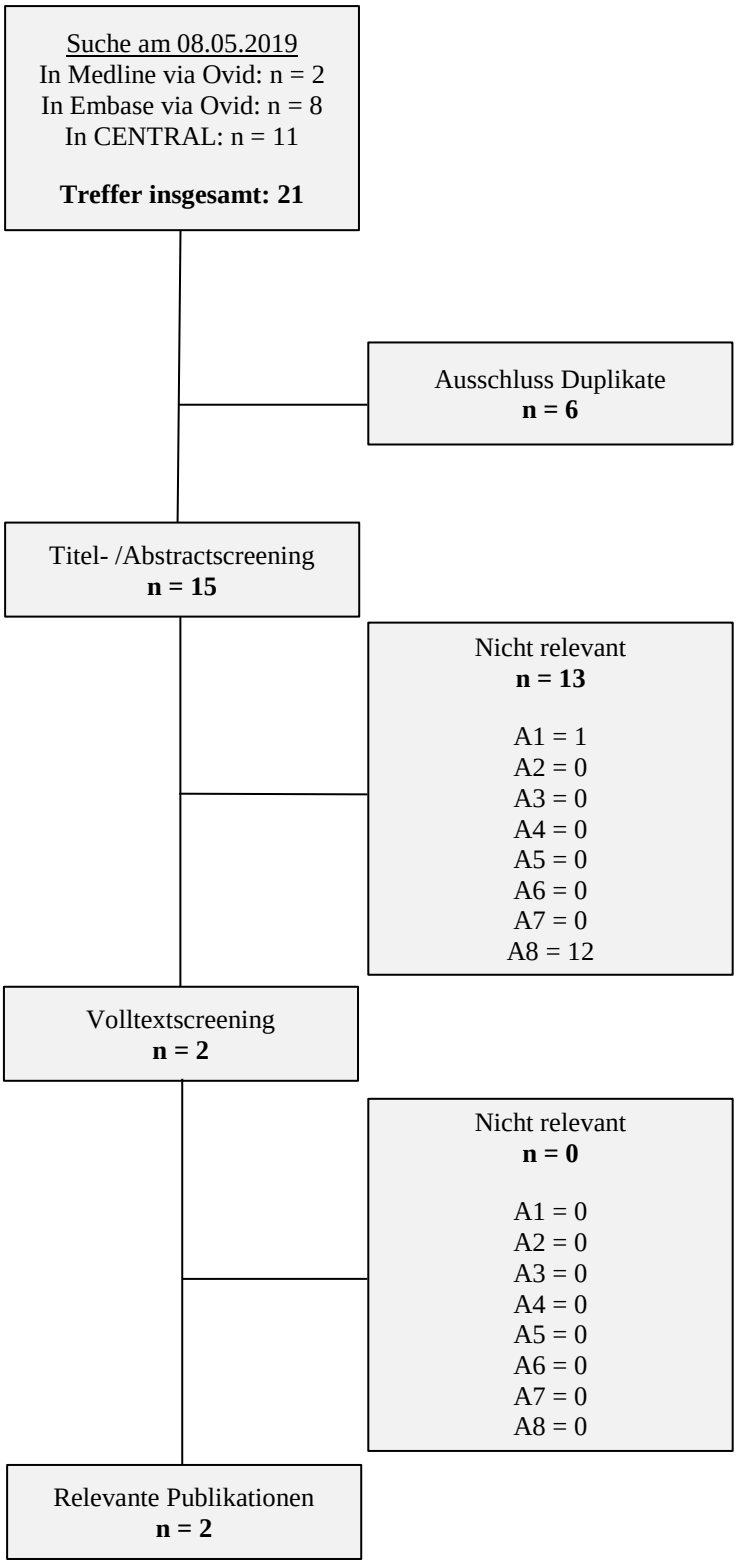


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit Ravulizumab

Die bibliografische Literaturrecherche erfolgte am 8. Mai 2019 in Übereinstimmung mit den im Anhang 4-A1 dargestellten Suchstrategien. Die Literaturrecherche in den Datenbanken

Medline, Embase und CENTRAL ergab insgesamt 21 Treffer. Nach Ausschluss von Duplikaten und nicht relevanten Publikationen anhand von Titel und/oder Abstract sowie Volltextsuche mittels der zuvor definierten Ausschlusskriterien (s. 4.2.2) wurden 2 relevante Publikationen zu Ravulizumab im Anwendungsgebiet PNH identifiziert (89, 90).

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit Ravulizumab

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
ALXN1210-PNH-301	clinicaltrials.gov (91) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ (92) http://apps.who.int/trialsearch (93) https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html(94)	Ja	Ja	Randomisierte Behandlungs-phase (PEP): Abgeschlossen Extensionsphase (EP): Laufend[b]
ALXN1210-PNH-302	clinicaltrials.gov (95) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ (96) http://apps.who.int/trialsearch (97) https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html(94)	Ja	Ja	Randomisierte Behandlungs-phase (PEP): Abgeschlossen Extensionsphase (EP): Laufend[b]

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

b: Die Daten der Extensionsphase bis Woche 52 sind im Nutzendossier bei den entsprechenden Endpunkten dargestellt.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben zu Studien aus der Suche in Studienregistern wurden am 02.05.2019 und die Angaben zu den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche wurden am 08.05.2019 letztmalig aktualisiert.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 0) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden

Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit Ravulizumab

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Placebokontrolliert						
Nicht zutreffend.						
Aktiv kontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie						
ALXN1210-PNH-301	Ja	Ja	Nein	Ja (13)	Ja (91-94)	Ja (89)
ALXN1210-PNH-302	Ja	Ja	Nein	Ja (14)	Ja (94-98)	Ja (90).

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

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

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Die im Folgenden gemachten Angaben zu Studiendesign und Studienpopulationen der Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 sowie zu den Ergebnissen aus diesen randomisierten kontrollierten Studien in Abschnitt 4.3.1.3 wurden den Studienprotokollen und Studienberichten entnommen (13, 14, 30, 31, 99). Außerdem wurden die Datentabellen der Analysen der ersten 26 Wochen der Extensionsphasen beider Studien sowie post-hoc durchgeführter Analysen, inklusive Subgruppenanalysen verwendet (100-106).

Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit Ravulizumab

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ALXN1210-PNH-301						
PEP	Phase 3-RCT, offen, aktiv-kontrolliert, parallel, multizentrisch	Erwachsene Patienten ≥ 18 Jahre mit PNH, diagnostiziert mittels Durchflusszytometrie, mindestens 1 PNH-assoziiertes Symptom innerhalb der letzten 3 Monate vor Screening, LDH-Spiegel ≥ 1,5-fach ULN bei Screening, Impfschutz gegen Meningokokken, noch nie mit einem Komplementinhibitor behandelt (behandlungsnaiv)	**ITT-Population**: Randomisierte Patienten n = 246, Zuteilung in die Behandlungsgruppen im Verhältnis 1:1 **Ravulizumab (n = 125)**: Ravulizumab, intravenöse Infusion, körpergewichtsabhängige Dosierung, Induktionsdosis (≥ 40 bis < 60 kg: 2400 mg; ≥ 60 bis < 100 kg: 2700 mg; ≥ 100kg: 3000 mg) an Tag 1, Erhaltungsdosis (≥ 40 bis < 60 kg: 3000 mg; ≥ 60 bis < 100 kg: 3300 mg; ≥ 100kg: 3600 mg) an Tag 15 und nachfolgend alle 8 Wochen **Eculizumab (n = 121):** Eculizumab, intravenöse Infusion, körpergewichtsunabhängige Dosierung, Induktionsdosis (600 mg) an Tag 1, 8, 15	**Screening:** Bis zu 4 Wochen **Behandlungsphase:** 26 Wochen (183 Tage) **1. Datenschnitt:** Analyse zum Abschluss der PEP durch alle behandelten Patienten (geplant) Daten-Cutoff: 06.03.2018	**Ort:** Initiation der Studie in 202 Zentren Screening in 137 Zentren Patienteneinschluss in 123 Zentren weltweit (25 Nationen: Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Deutschland, Estland, Frankreich, Italien, Japan, Kanada, Malaysia, Mexiko, Österreich, Polen, Russland, Schweden, Singapur, Spanien, Südkorea, Taiwan, Thailand, Tschechien, Türkei, USA, Vereinigtes Königreich) **Zeitraum:** Studieneinschluss erster Patient: 20.12.2016;	**Coprimäre Endpunkte:** Transfusionsvermeidung (Patientenanteil) Hämolyse (Patientenanteil mit LDH-N) **Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:** Hämolyse (Veränderung LDH-Spiegel, Patientenanteil mit LDH-N, Zeit bis LDH-N) Durchbruchhämolyse (Patientenanteil) Transfusionsvermeidung (Einheiten transfundierter EK) Klinische Manifestationen (Veränderung: prüfarzt- und patientenberichtet) Hb-Stabilisierung (Patientenanteil) MAVE (Veränderung Inzidenz)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			und 22, Erhaltungsdosis (900 mg) an Tag 29 und nachfolgend alle 2 Wochen (bis Tag 169)		Abschluss PEP letzter Patient: 25.01.2018	Morbidität (FACIT-Fatigue) Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) Inzidenz von UE/SUE und Immunogenität
EP	Phase 3, offen, einarmig, multizentrisch, ggf. crossover	Alle Studienteilnehmer, die die PEP abgeschlossen haben	**Ravulizumab (n = 243)**: Ravulizumab, intravenöse Infusion, körpergewichtsabhängige Dosierung, Erhaltungsdosis (≥ 40 bis < 60 kg: 3000 mg; ≥ 60 bis < 100 kg: 3300 mg; ≥ 100kg: 3600 mg) alle 8 Wochen Falls crossover: zuvor zusätzlich Induktionsdosis (≥ 40 bis < 60 kg: 2400 mg; ≥ 60 bis < 100 kg: 2700 mg; ≥ 100 kg: 3000 mg) an Tag 1, und Erhaltungsdosis an Tag 15 und nachfolgend alle 8 Wochen	**Extension:** Je nachdem, welches der Ereignisse früher eintritt, entweder bis zur Marktzulassung (gemäß landesspezifischen Regulationen) von Ravulizumab oder bis zu 2 Jahre **2. Datenschnitt:** Nach 26 Wochen der EP, Anforderung des G-BA (ungeplant) Daten-Cutoff: 04.09.2018 **3. Datenschnitt:** Zum Studienabschluss, d.h. zum Zeitpunkt der letzten Visite des letzten Patienten	Fortlaufende Studie, Beginn der EP mit Infusion an Tag 183; Ort identisch mit PEP	Identisch mit PEP

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				in der EP (geplant)		
ALXN1210-PNH-302						
PEP	Phase 3-RCT, offen, aktiv-kontrolliert, parallel, multizentrisch	Erwachsene Patienten ≥ 18 Jahre mit PNH, diagnostiziert mittels Durchflusszytometrie, Impfschutz gegen Meningokokken, LDH-Spiegel ≤ 1,5-fach ULN bei Screening, vor Behandlungsbeginn an Tag 1 für mindestens 6 Monate mit Eculizumab behandelt	**ITT-Population**: Randomisierte Patienten n = 197 Zuteilung in die Behandlungsgruppen im Verhältnis 1:1, hiervon behandelt n = 195 **Ravulizumab (n = 97)**: Ravulizumab, intravenöse Infusion, körpergewichtsabhängige Dosierung, Induktionsdosis (≥ 40 bis < 60 kg: 2400 mg; ≥ 60 bis < 100 kg: 2700 mg; ≥ 100 kg: 3000 mg) an Tag 1, Erhaltungsdosis (≥ 40 bis < 60 kg: 3000 mg; ≥ 60 bis < 100 kg: 3300 mg; ≥ 100 kg: 3600 mg) an Tag 15 und nachfolgend alle 8 Wochen **Eculizumab (n = 98)**: Eculizumab, intravenöse Infusion, körpergewichtsunabhängige Dosierung, Erhaltungsdosis	**Screening:** Bis zu 4 Wochen **Behandlungsphase:** 26 Wochen (183 Tage) **1. Datenschnitt:** Analyse zum Abschluss der PEP durch alle behandelten Patienten (geplant) Daten-Cutoff: 17.04.2018	**Ort:** Initiation der Studie in 70 Zentren Screening in 52 Zentren Studieneinschluss in 49 Zentren weltweit (11 Nationen: Australien, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Spanien, Südkorea, USA, Vereinigtes Königreich) **Zeitraum:** Erster Patient behandelt: 05.06.2017; Abschluss PEP letzter Patient: 08.03.2018	**Primärer Endpunkt:** Hämolyse (Veränderung LDH-Spiegel) **Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:** Hämolyse (Patientenanteil mit LDH-N) Durchbruchhämolyse (Patientenanteil) Klinische Manifestationen (Veränderung: prüfarzt- und patientenberichtet) Transfusionsvermeidung (Patientenanteil, Einheiten transfundierter EK) Hb-Stabilisierung (Patientenanteil) MAVE (Veränderung Inzidenz) Morbidität (FACIT-Fatigue) Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) Inzidenz von UE/SUE

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			(900 mg) alle 2 Wochen (bis Tag 169)			und Immunogenität
EP	einarmig, offen, multizentrisch, ggf. crossover	Alle Studienteilnehmer, die die PEP abgeschlossen haben	**Ravulizumab (n=191):** Ravulizumab, intravenöse Infusion, körpergewichtsabhängige Dosierung, Erhaltungsdosis (≥ 40 bis < 60 kg: 3000 mg; ≥ 60 bis < 100 kg: 3300 mg; ≥ 100kg: 3600 mg) alle 8 Wochen Falls crossover: zuvor zusätzlich Induktionsdosis (≥ 40 bis < 60 kg: 2400 mg; ≥ 60 bis < 100 kg: 2700 mg; ≥ 100kg: 3000 mg) an Tag 1, Erhaltungsdosis an Tag 15 und nachfolgend alle 8 Wochen	**Extension:** Je nachdem, welches der Ereignisse früher eintritt, entweder bis zur Anmeldung bzw. Marktzulassung (gemäß landesspezifischen Regulationen) von Ravulizumab oder bis zu 2 Jahre **2. Datenschnitt:** Nach 26 Wochen der EP, Anforderung des G-BA (ungeplant) Daten-Cutoff: 07.09.2018 **3. Datenschnitt:** Zum Studienabschluss, d.h. zum Zeitpunkt der letzten Visite des letzten Patienten in der EP (geplant)	Fortlaufende Studie, Beginn der EP mit Infusion an Tag 183, Ort identisch mit PEP	Identisch mit PEP

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit Ravulizumab

Studie	Ravulizumab	Eculizumab (Kontrolle)	Vorbehandlung
ALXN1210-PNH-301			
PEP	Verabreicht als intravenöse Infusion, verdünnt in 0,9 % NaCl, körpergewichtsabhängige Dosierung **Induktionsdosis:** ≥ 40 bis < 60 kg: 2400 mg; ≥ 60 bis < 100 kg: 2700 mg; ≥ 100 kg: 3000 mg; verabreicht über 108 – 114 min, an Tag 1 **Erhaltungsdosis:** ≥ 40 bis < 60 kg: 3000 mg; ≥ 60 bis < 100 kg: 3300 mg; ≥ 100 kg: 3600 mg; verabreicht über 120 – 140 min, an Tag 15 und nachfolgend alle 8 Wochen (Tag 71, 127)	Verabreicht als intravenöse Infusion über 25 - 45 min, verdünnt in 0,9 % NaCl, körpergewichtsunabhängige Dosierung **Induktionsdosis:** 600 mg; an Tag 1, 8, 15, 22 **Erhaltungsdosis:** 900 mg; an Tag 29 und nachfolgend alle 2 Wochen (Tag 43, 57, 71, 85, 99, 113, 127, 141, 155, 169)	**Vorbehandlung zur Qualifizierung für die Randomisierung (Bedarfsmedikation):** Bestimmung des Hb-Spiegels vor der Randomisierung und innerhalb von 5 Tagen vor der ersten Behandlung mit der Studienmedikation an Tag 1. Im Fall eines Hb-Spiegels von ≤ 9 g/dL mit Anzeichen oder Symptomen von ausreichendem Schweregrad oder eines Hb-Spiegels von ≤7 g/dL unabhängig vom Vorliegen von Anzeichen oder Symptomen erfolgte eine Transfusion von EK, um den Hb-Spiegel zu erhöhen. Nach Transfusion Bestätigung, dass sich der Hb-Spiegel oberhalb des im Studienprotokoll definierten Schwellenwerts befand.
EP	Siehe PEP: Crossover-Patienten aus der Eculizumab-Gruppe: **Induktionsdosis** an Tag 183, **Erhaltungsdosis** 2 Wochen später und nachfolgend alle 8 Wochen Patienten aus der Ravulizumab-Gruppe: Fortsetzung des Behandlungsschemas, d.h. **Erhaltungsdosis** an Tag 183 und weiterhin	(kein Kontrollarm)	(keine)

Studie	Ravulizumab	Eculizumab (Kontrolle)	Vorbehandlung
	alle 8 Wochen		
ALXN1210-PNH-302			
PEP	Verabreicht als intravenöse Infusion, verdünnt in 0,9 % NaCl, körpergewichtsabhängige Dosierung **Induktionsdosis:** ≥ 40 bis < 60 kg: 2400 mg; ≥ 60 bis < 100 kg: 2700 mg; ≥ 100 kg: 3000 mg; verabreicht über 108 – 114 min an Tag 1 **Erhaltungsdosis:** ≥ 40 bis < 60 kg: 3000 mg; ≥ 60 bis < 100 kg: 3300 mg; ≥ 100 kg: 3600 mg; verabreicht über 120 – 140 min an Tag 15 und nachfolgend alle 8 Wochen (Tag 71, 127)	Verabreicht als intravenöse Infusion über 25 - 45 min, verdünnt in 0,9 % NaCl, körpergewichtsunabhängige Dosierung **Erhaltungsdosis:** 900 mg; an Tag 1 und nachfolgend alle 2 Wochen (Tag 15, 29, 43, 57, 71, 85, 99, 113, 127, 141, 155, 169)	**Vorbehandlung zur Qualifizierung für die Randomisierung (Bedarfsmedikation):** Bestimmung des Hb-Spiegels vor der Randomisierung und innerhalb von 5 Tagen vor der ersten Behandlung mit der Studienmedikation an Tag 1. Im Fall eines Hb-Spiegels von ≤ 9 g/dL mit Anzeichen oder Symptomen von ausreichendem Schweregrad oder eines Hb-Spiegels von ≤ 7 g/dL unabhängig vom Vorliegen von Anzeichen oder Symptomen erfolgte eine Transfusion von EKen, um den Hb-Spiegel zu erhöhen. Nach Transfusion Bestätigung, dass sich der Hb-Spiegel oberhalb des im Studienprotokoll definierten Schwellenwerts befindet.
EP	Siehe PEP: Patienten aus der Eculizumab-Gruppe: **Induktionsdosis** an Tag 183, **Erhaltungsdosis** 2 Wochen später und nachfolgend alle 8 Wochen Patienten aus der Ravulizumab-Gruppe: **Erhaltungsdosis** an Tag 183 und weiterhin alle 8 Wochen	(kein Kontrollarm)	(keine)

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT) – RCT mit Ravulizumab

Studie	**ALXN1210-PNH-301**		**ALXN1210-PNH-302**	
Gruppe	**Ravulizumab (N = 125)**	**Eculizumab (N = 121)**	**Ravulizumab (N = 97)**	**Eculizumab (N = 98)**
Geschlecht				
w/m (%)	60/65 (48,0/52,0)	52/69 (43,0/57,0)	47/50 (48,5/51,5)	50/48 (51,0/49,0)
Ethnischer Hintergrund, n (%)				
Nicht-hispanisch oder lateinamerikanisch	116 (92,8)	102 (84,3)	76 (78,4)	77 (78,6)
Hispanisch oder lateinamerikanisch	5 (4,0)	13 (10,7)	15 (15,5)	17 (17,3)
Keine Angabe	2 (1,6)	4 (3,3)	3 (3,1)	4 (4,1)
Fehlend/unbekannt	2 (1,6)	2 (1,7)	3 (3,1)	0 (0,0)
Ethnizität, n (%)				
Asiatisch	72 (57,6)	57 (47,1)	23 (23,7)	19 (19,4)
Nicht-Japanische Herkunft	53 (42,4)	42 (34,7)	18 (18,6)	12 (12,2)
Japanische Herkunft	19 (15,2)	15 (12,4)	5 (5,2)	7 (7,1)
Kaukasisch	43 (34,4)	51 (42,1)	50 (51,5)	61 (62,2)
Andere	4 (3,2)	4 (3,3)	2 (2,1)	1 (1,0)
Nicht bekannt/dokumentiert	3 (2,4)	4 (3,3)	13 (13,4)	13 (13,3)
Schwarz oder Afroamerikanisch	2 (1,6)	4 (3,3)	5 (5,2)	3 (3,1)
Indianer oder indigene Völker Alaskas	1 (0,8)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nicht bekannt	–	–	3 (3,1)	1 (1,0)
Multiple	–	–	1 (1,0)	0 (0,0)
Hawaiianer oder sonstige pazifische Insulaner	–	–	0 (0,0)	0 (0,0)

Studie	**ALXN1210-PNH-301**		**ALXN1210-PNH-302**	
Gruppe	**Ravulizumab (N = 125)**	**Eculizumab (N = 121)**	**Ravulizumab (N = 97)**	**Eculizumab (N = 98)**
Alter bei erster Infusion (Jahre)				
n	125	121	97	98
Mittelwert (SD)	44,8 (15,16)	46,2 (16,24)	46,6 (14,41)	48,8 (13,97)
Median	43,0	45,0	45,0	49,0
Min; Max	18; 83	18; 86	18; 79	23; 77
Alter bei erster Infusion der Studienmedikation, Kategorien, n (%)				
18 bis 65 Jahre	111 (88,8)	103 (85,1)	85 (87,6)	84 (85,7)
> 65 Jahre	14 (11,2)	18 (14,9)	12 (12,4)	14 (14,3)
Körpergewicht zur Baseline (kg)				
n	125	121	97	98
Mittelwert (SD)	68,2 (15,58)	69,2 (14,86)	72,4 (16,84)	73,4 (14,60)
Median	66,5	67,2	71,7	72,5
Min; Max	40; 115	45; 113	45; 129	44; 104
Körpergewichtskategorien zur Baseline, n (%)				
≥ 40 bis < 60 kg	41 (32,8)	38 (31,4)	27 (27,8)	22 (22,4)
≥ 60 bis < 100 kg	79 (63,2)	81 (66,9)	62 (63,9)	74 (75,5)
≥ 100 kg	5 (4,0)	2 (1,7)	8 (8,2)	2 (2,0)
BMI zur Baseline (kg/m²)				
n	125	120	88	93
Mittelwert (SD)	24,5 (4,70)	24,9 (4,26)	25,2 (4,71)	25,7 (4,17)
Median	23,9	24,2	24,7	25,9
Min; Max	16; 41	16; 36	18; 41	18; 39

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT) – Krankheitscharakteristika – RCT mit Ravulizumab

Studie	**ALXN1210-PNH-301**		**ALXN1210-PNH-302**	
Gruppe	**Ravulizumab (N = 125)**	**Eculizumab (N = 121)**	**Ravulizumab (N = 97)**	**Eculizumab (N = 98)**
Alter (Jahre) bei PNH-Diagnose				
n	123	118	97	97
Mittelwert (SD)	37,9 (14,90)	39,6 (16,65)	34,1 (14,41)	36,8 (14,14)
Median	34,0	36,5	32,0	35,0
Min; Max	15; 81	13; 82	6; 73	11; 74
Zeitraum zwischen Diagnose und Einverständniserklärung zur Studienteilnahme (Jahre)				
n	123	118	97	97
Mittelwert (SD)	6,7 (8,14)	6,4 (7,54)	12,4 (8,36)	11,9 (9,42)
Median	3,8	3,9	10,2	9,1
Min; Max	0; 41	0; 34	1; 38	1; 47
Alter bei erster Infusion mit Eculizumab (Jahre)				
n	–	–	97	98
Mittelwert (SD)	–	–	40,7 (14,30)	43,2 (13,93)
Median	–	–	40,0	43,0
Min; Max	–	–	14; 74	17; 74
Dauer der Eculizumab-Behandlung vor erster Infusion in der Studie				
n	–	–	97	98
Mittelwert (SD)	–	–	6,0 (3,48)	5,6 (3,45)
Median	–	–	5,6	4,9
Min; Max	–	–	1; 15	1; 15

Studie	**ALXN1210-PNH-301**		**ALXN1210-PNH-302**	
Gruppe	**Ravulizumab (N = 125)**	**Eculizumab (N = 121)**	**Ravulizumab (N = 97)**	**Eculizumab (N = 98)**
Methode der initialen PNH-Diagnose, n (%)				
Durchflusszytometrie	94 (75,2)	96 (79,3)	78 (80,4)	75 (76,5)
Säurehämolysetest (Ham-Test)	10 (8,0)	5 (4,1)	9 (9,3)	10 (10,2)
Zuckerwassertest	0 (0,0)	2 (1,7)	0 (0,0)	1 (1,0)
Sonstige	21 (16,8)	18 (14,9)	10 (10,3)	12 (12,2)
LDH-Spiegel (U/L) zur Baseline				
n	125	121	97	98
Mittelwert (SD)	1633,53 (778,752)	1578,30 (727,061)	228.01 (48.712)	235.22 (49.710)
Median	1513,50	1445,00	224.00	234.00
Min; Max	378,0; 3759,5	423,5; 3139,5	135.00, 383.5	100.0, 365.5
LDH-Stratifizierungsgruppen bei Randomisierung, identisch mit beobachteten LDH-Stratifizierungsgruppen, n (%)				
1,5- bis < 3-fach ULN [a]	18 (14,4)	16 (13,2)	–	–
LDH ≥ 3-fach ULN	107 (85,6)	105 (86,8)	–	–
Stratifizierung nach Transfusionsvorgeschichte bei Randomisierung anhand von EK-Einheiten (ALXN1210-PNH-301: 0, 1 bis 14 oder > 14 Einheiten) bzw. Transfusionsvorgeschichte (ALXN1210-PNH-302: ja oder nein) im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation, n (%)				
n	125	121	98 [b]	99 [b]
0 Einheiten bzw. „nein“	23 (18,4)	21 (17,4)	86 (87,7)	87 (87,9)
1 bis 14 Einheiten bzw. „ja“	79 (63,2)	78 (64,5)	12 (12,2)	12 (13,1)
> 14 Einheiten	23 (18,4)	22 (18,2)	–	–
Beobachtete Stratifizierung nach Transfusionsvorgeschichte anhand von EK-Einheiten (ALXN1210-PNH-301: 0, 1 bis 14 oder > 14 Einheiten) bzw. Transfusionsvorgeschichte (ALXN1210-PNH-302: ja oder nein) im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation, n (%) [c]				
n	125	121	98 [b]	99 [b]
0 Einheiten bzw. „nein“	22 (17,6)	21 (17,4)	85 (86,7)	87 (87,9)

Studie	**ALXN1210-PNH-301**		**ALXN1210-PNH-302**	
Gruppe	**Ravulizumab (N = 125)**	**Eculizumab (N = 121)**	**Ravulizumab (N = 97)**	**Eculizumab (N = 98)**
1 bis 14 Einheiten bzw. „ja“	80 (64,0)	76 (62,8)	13 (13,2)	12 (12,1)
> 14 Einheiten	23 (18,4)	24 (19,8)	–	–
Stratifizierungsgruppen (gesamt, auf Basis von LDH-Spiegel und Transfusionsvorgeschichte) bei Randomisierung, n (%) „Einheiten“: Einheiten Erythrozytenkonzentrat				
0 Einheiten; LDH ≥ 1,5 < 3-fach ULN	9 (7,2)	8 (6,6)	–	–
1–14 Einheiten; LDH ≥ 1,5 < 3-fach ULN	6 (4,8)	6 (5,0)	–	–
> 14 Einheiten; LDH ≥ 1,5 < 3-fach ULN	3 (2,4)	2 (1,7)	–	–
0 Einheiten; LDH ≥ 3-fach ULN	14 (11,2)	13 (10,7)	–	–
1–14 Einheiten; LDH ≥ 3-fach ULN	73 (58,4)	72 (59,5)	–	–
> 14 Einheiten; LDH ≥ 3-fach ULN	20 (16,0)	20 (16,5)	–	–
Beobachtete Stratifizierungsgruppen (gesamt, auf Basis von LDH-Spiegel und Transfusionsvorgeschichte), n (%) „Einheiten“: Einheiten Erythrozytenkonzentrat				
0 Einheiten; LDH ≥ 1,5 < 3-fach ULN	8 (6,4)	8 (6,6)	–	–
1–14 Einheiten; LDH ≥ 1,5 < 3-fach ULN	7 (5,6)	6 (5,0)	–	–
> 14 Einheiten; LDH ≥ 1,5 < 3-fach ULN	3 (2,4)	2 (1,7)	–	–
0 Einheiten; LDH ≥ 3-fach ULN	14 (11,2)	13 (10,7)	–	–
1–14 Einheiten; LDH ≥ 3-fach ULN	73 (58,4)	70 (57,9)	–	–
> 14 Einheiten; LDH ≥ 3-fach ULN	20 (16,0)	22 (18,2)	–	–
PNH-Klongröße zur Baseline				
Gesamte PNH-Erythrozyten-Klongröße (%)				
n	125	121	90	89
Mittelwert (SD)	38,40 (23,748)	38,74 (23,194)	60,63 (32,524)	59,47 (31,408)
Median	33,60	34,20	68,05	62,80

Studie	**ALXN1210-PNH-301**		**ALXN1210-PNH-302**	
Gruppe	**Ravulizumab (N = 125)**	**Eculizumab (N = 121)**	**Ravulizumab (N = 97)**	**Eculizumab (N = 98)**
Min; Max	3,0; 99,6	2,2; 98,0	0,1; 99,8	1,5; 99,6
Gesamte PNH-Granulozyten-Klongröße (%)				
n	125	121	96	98
Mittelwert (SD)	84,22 (20,956)	85,28 (18,977)	82,63 (23,602)	83,95 (21,377)
Median	93,80	92,40	93,75	93,90
Min; Max	4,2; 99,9	8,0; 100,0	7,4; 99,9	3,3; 99,8
Gesamte PNH-Monozyten-Klongröße (%)				
n	125	121	96	98
Mittelwert (SD)	86,86 (18,078)	89,15 (15,189)	85,64 (20,450)	86,07 (19,737)
Median	94,00	95,10	95,80	95,20
Min; Max	8,5; 99,9	17,0; 99,9	11,2; 99,9	12,1; 99,9
Transfusion von Erythrozytenkonzentraten innerhalb der letzten 12 Monate vor der ersten Dosis				
Anzahl der Patienten mit Transfusion von EK/Vollblut innerhalb der letzten 12 Monate vor der ersten Dosis der Studienmedikation, n (%)	103 (82,4)	100 (82,6)	13 (13,4)	12 (12,2)
Anzahl der Transfusionen von EK/Vollblut innerhalb der letzten 12 Monate vor der ersten Dosis der Studienmedikation, n (%)				
Gesamtanzahl	677	572	64	30
Mittelwert (SD)	6,6 (6,04)	5,7 (5,53)	4,9 (5,51)	2,5 (2,32)
Median	4,0	3,0	3,0	1,5
Min; Max	1; 28	1; 28	1; 17	1; 8
Einheiten von EK/Vollblut, die innerhalb der letzten 12 Monate vor der ersten Dosis der Studienmedikation transfundiert wurden, n (%)				
Gesamtanzahl	925	861	103	50
Mittelwert (SD)	9,0 (7,74)	8,6 (7,90)	7,9 (8,78)	4,2 (3,83)

Studie	**ALXN1210-PNH-301**		**ALXN1210-PNH-302**	
Gruppe	**Ravulizumab (N = 125)**	**Eculizumab (N = 121)**	**Ravulizumab (N = 97)**	**Eculizumab (N = 98)**
Median	6,0	6,0	4,0	2,5
Min; Max	1; 44	1; 32	1; 32	2; 15
PNH-assoziierte Beschwerden, die zu einem beliebigen Zeitpunkt vor Einverständniserklärung zur Studienteilnahme diagnostiziert wurden				
Patienten mit mindestens einer PNH-assoziierten Beschwerde vor Einverständniserklärung, n (%)	121 (96,8)	120 (99,2)	90 (92,8)	96 (98,0)
Anämie	103 (82,4)	105 (86,8)	64 (66,0)	67 (68,4)
Hämaturie oder Hämoglobinurie	81 (64,8)	75 (62,0)	47 (48,5)	48 (49,0)
Aplastische Anämie	41 (32,8)	38 (31,4)	34 (35,1)	39 (39,8)
Nierenversagen	19 (15,2)	11 (9,1)	11 (11,3)	7 (7,1)
Myelodysplastisches Syndrom	7 (5,6)	6 (5,0)	3 (3,1)	6 (6,1)
Schwangerschaftskomplikation	3 (2,4)	4 (3,3)	4 (4,1)	9 (9,2)
Sonstiges [d]	27 (21,6)	13 (10,7)	14 (14,4)	14 (14,3)
Hospitalisierung und Aufnahme in die Notfallambulanz aufgrund von PNH vor Einverständniserklärung zur Studienteilnahme, n (%)				
Ja	64 (51,2)	57 (47,1)	4 (4,1)	10 (10,2)
Nein	61 (48,8)	64 (52,9)	93 (95,9)	88 (89,8)
PNH-assoziierte Symptome zu einem beliebigen Zeitpunkt vor Einverständniserklärung zur Studienteilnahme				
Patienten mit mindestens einem PNH-assoziierten Symptom vor Einverständniserklärung	125 (100)	121 (100)	97 (100)	96 (98,0)
Fatigue oder Asthenie (allgemeine Schwäche)	119 (95,2)	111 (91,7)	87 (89,7)	83 (84,7)
Roter oder dunkler Urin	92 (73,6)	85 (70,2)	68 (70,1)	71 (72,4)
Kurzatmigkeit (Dyspnoe)	77 (61,6)	75 (62,0)	54 (55,7)	48 (49,0)

Studie	**ALXN1210-PNH-301**		**ALXN1210-PNH-302**	
Gruppe	**Ravulizumab (N = 125)**	**Eculizumab (N = 121)**	**Ravulizumab (N = 97)**	**Eculizumab (N = 98)**
Gelbsucht (Gelbfärbung von Haut oder Augen)	63 (50,4)	45 (37,2)	39 (40,2)	35 (35,7)
Abdominalschmerzen	49 (39,2)	49 (40,5)	51 (52,6)	58 (59,2)
Symptome, die mit dem zentralen Nervensystem assoziiert sind, z.B. Kopfschmerzen, Schwindel oder Konzentrationsschwierigkeiten	51 (40,8)	44 (36,4)	42 (43,3)	44 (44,9)
Brustschmerzen	27 (21,6)	22 (18,2)	16 (16,5)	20 (20,4)
Dysphagie	26 (20,8)	22 (18,2)	25 (25,8)	27 (27,6)
Rücken- oder Flankenschmerz	24 (19,2)	18 (14,9)	16 (16,5)	29 (29,6)
Erektile Dysfunktion	17 (13,6)	18 (14,9)	14 (14,4)	15 (15,3)
Schmerzen im Bein	24 (19,2)	9 (7,4)	13 (13,4)	12 (12,2)
Sonstige	14 (11,2)	11 (9,1)	14 (14,4)	9 (9,2)
Vorgeschichte von schweren unerwünschten vaskulären Ereignissen (MAVE)				
Patienten, die jemals ein MAVE hatten, n (%)	17 (13,6)	25 (20,7)	28 (28,9)	22 (22,4)
Thrombophlebitis/tiefe Venenthrombose	4 (3,2)	8 (6,6)	11 (11,3)	5 (5,1)
Lebervenen-/Pfortaderthrombose (Budd-Chiari-Syndrom)	4 (3,2)	4 (3,3)	8 (8,2)	6 (6,1)
Zerebraler Arterienverschluss/Schlaganfall	4 (3,2)	2 (1,7)	5 (5,2)	6 (6,1)
Mesenteriale/viszerale Venenthrombose oder -infarkt	3 (2,4)	2 (1,7)	1 (1,0)	4 (4,1)
Zerebraler Venenverschluss	1 (0,8)	3 (2,5)	3 (3,1)	2 (2,0)
Pulmonaler Embolus (Lungenembolie)	0	4 (3,3)	5 (5,2)	0

Studie	**ALXN1210-PNH-301**		**ALXN1210-PNH-302**	
Gruppe	**Ravulizumab (N = 125)**	**Eculizumab (N = 121)**	**Ravulizumab (N = 97)**	**Eculizumab (N = 98)**
Dermale Thrombose	2 (1,6)	1 (0,8)	2 (2,1)	0
Myokardinfarkt (Herzinfarkt)	0	3 (2,5)	1 (1,0)	0
Akuter peripherer Gefäßverschluss	1 (0,8)	1 (0,8)	0	0
Mesenteriale/viszerale arterielle Thrombose oder Infarkt	0	2 (1,7)	2 (2,1)	3 (3,1)
Transitorische ischämische Attacke	1 (0,8)	1 (0,8)	1 (1,0)	1 (1,0)
Amputation (nicht traumatisch, nicht diabetisch)	0	0	0	0
Gangrän (nicht traumatisch, nicht diabetisch)	0	0	0	0
Nierenarterienthrombose	0	0	0	0
Nierenvenenthrombose	0	0	0	0
Instabile Angina pectoris	0	0	0	0
Sonstige [e]	0	2 (1,7)	2 (2,1)	3 (3,1)
Anzahl von MAVE	20	34	48	36

[a] ULN des LDH-Spiegels: 246 U/L.

[b] In beiden Behandlungsgruppen erhielt jeweils ein Patient nach der Randomisierung die zugeteilte Intervention aufgrund der Rücknahme der Einwilligung nicht und schied vorzeitig aus der Studie aus.

[c] Die Analysen zur Evaluation der klinischen Wirksamkeit von Ravulizumab wurden auf Basis der beobachteten Transfusionsvorgeschichte durchgeführt.

[d] „Sonstiges“: gemäß der Spezifikation auf dem Prüfbogen einschließlich Thrombozytopenie, chronischer Nierenerkrankung und Panzytopenie sowie einer Anzahl anderer Beschwerden (Studie ALXN1210-PNH-301) bzw. Neutropenie (n = 3), Proteinurie (n = 1), Nierenfunktionsstörung (n = 3), lymphoide Hyperplasie (n = 1), Panzytopenie (n = 2), Thrombopenie (n = 3), Eisenmangel (n = 2), leichte Aplasie (n = 1), Splenomegalie (n = 1), Leberzytolyse Grad 1 (n = 2) und sowie eine Anzahl anderer Beschwerden (Studie ALXN1210-PNH-302).

[e] Kategorie „Sonstige“: einschließlich koronarer Arterienerkrankung und asymptomatischer Herzischämie (Studie ALXN1210-PNH-301) bzw. einschließlich wiederkehrender Thrombose des transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts, Vena-cava-inferior-Thrombose, Netzhautvenenthrombose, Thrombus des linken Vorhofs, oberflächliche Thrombose des linken Unterschenkels, ischämische Dünndarmentzündung (Studie ALXN1210-PNH-302).

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT) – Behandlungscharakteristika – RCT mit Ravulizumab

Studie	**ALXN1210-PNH-301**		**ALXN1210-PNH-302**	
Gruppe	**Ravulizumab (N = 125)**	**Eculizumab (N = 121)**	**Ravulizumab (N = 97)**	**Eculizumab (N = 98)**
Therapieabbrüche während der Primären Evaluationsphase				
Patienten mit Therapieabbruch	0	2	[1]	3
Patienten mit Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses	0	0	0	0
Infusionsunterbrechungen während der Primären Evaluationsphase				
Patienten mit Infusionsunterbrechung, n (%)	10 (8,0)	12 (9,9)	1 (1,0)	5 (5,1)
Infusionsunterbrechungen von Tag 1 bis Tag 183 [a]				
Gesamtanzahl	12	14	1	7
Mittelwert (SD)	1,2 (0,63)	1,2 (0,39)	1,0	1,4 (0,89)
Median	1,0	1,0	1,0	1,0
Min; Max	1; 3	1; 2	1; 1	1; 3
Infusionen, die wegen eines unerwünschten Ereignisses unterbrochen wurden, von Tag 1 bis Tag 183				
Gesamtanzahl	4	1	0	4
Mittelwert (SD)	2,0 (1,41)	1,0		2,0 (1,41)
Median	2,0	1,0		2,0
Min; Max	1; 3	1; 1		1; 3
Patientencompliance von Tag 1 bis Tag 183, n (%)				
100 %	125 (100)	120 (99,2)	97 (100)	98 (100)
≥ 90 bis < 100 %	0	1 (0,8)	0	0
< 90 %	0	0	0	0

Studie	**ALXN1210-PNH-301**		**ALXN1210-PNH-302**	
Gruppe	**Ravulizumab (N = 125)**	**Eculizumab (N = 121)**	**Ravulizumab (N = 97)**	**Eculizumab (N = 98)**
[a] Tag 183 entspricht dem Beginn der EP und wurde in den Berechnungen nicht berücksichtigt.				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Die Studien ALXN1210-PNH-301 sowie ALXN1210-PNH-302 sind randomisierte, multizentrische, offene, aktiv kontrollierte Phase-3-Studien mit dem Ziel, die Nicht-Unterlegenheit der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab (*ALXN1210*) im Vergleich zu Eculizumab bei erwachsenen Patienten mit PNH zu untersuchen. Während die Studienteilnehmer der Studie **ALXN1210-PNH-301** zuvor nicht mit einem Komplementinhibitor behandelt worden waren (Komplementinhibitor-naive Patienten), wurden in Studie **ALXN1210-PNH-302** PNH-Patienten untersucht, die bis unmittelbar vor Studienbeginn mindestens sechs Monate mit Eculizumab behandelt worden waren und sich klinisch stabil zeigten.

Sekundäre Studienziele waren die Charakterisierung von Sicherheit und Verträglichkeit von Ravulizumab in der Studienpopulation, die Evaluation der Wirksamkeit von Ravulizumab durch zusätzliche Wirksamkeitsmaße, die Charakterisierung von Pharmakokinetik (PK)/Pharmakodynamik (PD) und der Immunogenität von Ravulizumab, die Evaluation der Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Ravulizumab und die Evaluation von Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten, bei denen die Behandlung von Eculizumab auf Ravulizumab (Extensionsphase der Studie ALXN1210-PNH-301und Studie ALXN1210-PNH-302) umgestellt wurde.

Die Inhalte der folgenden Ausführungen wurden den Studienprotokollen und Studienberichten sowie den entsprechenden Anhängen der Studien ALXN1210-PNH-301 sowie ALXN1210-PNH-302 entnommen (13, 14, 30, 31, 99).

Studiendesign und Studiendurchführung

Ort der Durchführung

Die Studie **ALXN1210-PNH-301** wurde in 123 Zentren in 25 Ländern durchgeführt. Die Zentren waren lokalisiert in Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Deutschland, Estland, Frankreich, Italien, Japan, Kanada, Malaysia, Mexiko, Österreich, Polen, Russland, Singapur, Spanien, Südkorea, Schweden, Taiwan, Thailand, Tschechische Republik, Türkei, USA und dem Vereinigten Königreich.

Die Studie **ALXN1210-PNH-302** wurde in 49 Zentren in 11 Ländern durchgeführt (Studieneinschluss). Die Zentren waren lokalisiert in Australien, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Spanien, Südkorea, USA und dem Vereinigten Königreich.

Studienphasen

Die Studien **ALXN1210-PNH-301** und **ALXN1210-PNH-302** setzten sich jeweils aus einer vierwöchigen Screening-Phase, einer 26-wöchigen randomisierten Behandlungsphase sowie einer Extensionsphase von bis zu zwei Jahren zusammen. Die hier verwendeten Daten beziehen sich jeweils auf die PEP (26-wöchige randomisierte Behandlungsphase). Die tatsächliche Beobachtungsdauer während der primären Evaluationsphase beträgt in beiden Studien ebenfalls 26 Wochen.

Eine Übersicht über das Studiendesign einschließlich der Studienphasen ist in Abbildung 4-2 (Studie ALXN1210-PNH-301) sowie in Abbildung 4-3 (Studie ALXN1210-PNH-302) dargestellt.

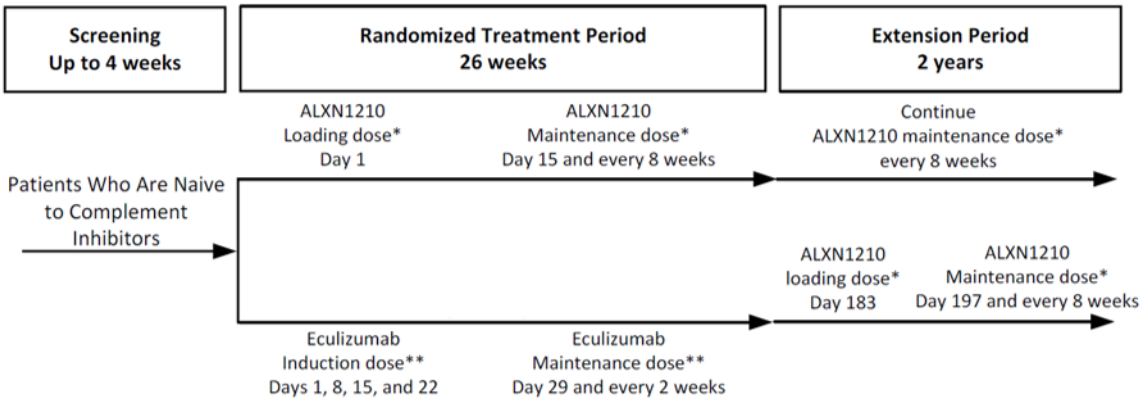


Abbildung 4-2: Übersicht über das Studiendesign der Studie ALXN1210-PNH-301. Während der bis zu 4-wöchigen Screening-Phase wurden 214 Komplementinhibitor-naive Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Patienten wurden für die Dauer der 26-wöchigen randomisierten Behandlungsphase (*randomized treatment period*) entweder einer Behandlung mit Ravulizumab (*ALXN1210*) oder einer Behandlung mit Eculizumab zugewiesen. Im Rahmen der sich daran anschließenden Extensionsphase (*extension period*) von bis zu 2 Jahren wurden schließlich alle Patienten mit Ravulizumab behandelt.
* Dosierung von Ravulizumab: Induktionsdosis (*loading dose*): 2400 mg für Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 40 bis < 60 kg, 2700 mg für Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 60 bis < 100 kg, 3000 mg für Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 100 kg; Erhaltungsdosis (*maintenance dose*): 3000 mg für Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 40 bis < 60 kg, 3300 mg für Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 60 bis < 100 kg, 3600 mg für Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 100 kg.
** Dosierung von Eculizumab: Induktionsdosis: 600 mg; Erhaltungsdosis: 900 mg.

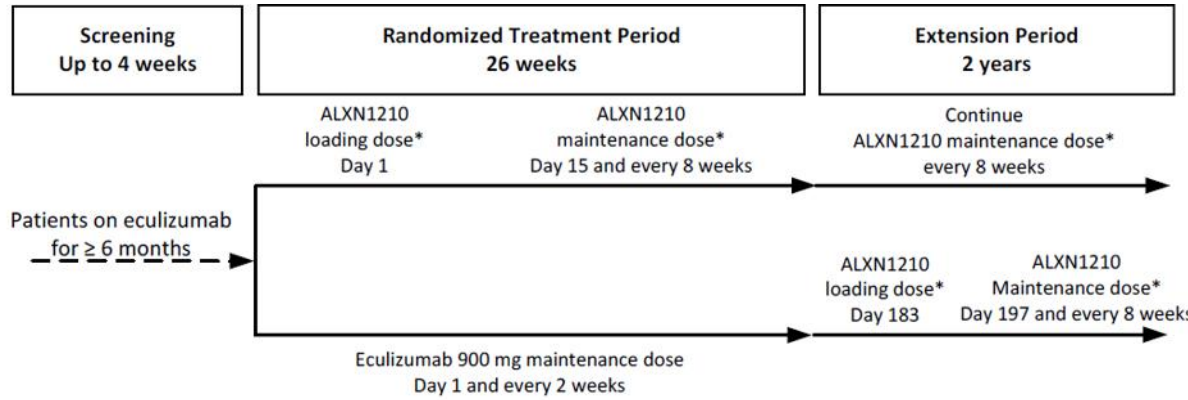


Abbildung 4-3**:** Übersicht über das Studiendesign der Studie ALXN1210-PNH-302.
Während der bis zu 4-wöchigen Screening-Phase wurden 192 Patienten, die unmittelbar vor Studienbeginn bereits für mindestens 6 Monate mit dem Komplementinhibitor Eculizumab behandelt worden waren und die sich klinisch stabil zeigten, in die Studie eingeschlossen. Die Patienten wurden für die Dauer der 26-wöchigen randomisierten Behandlungsphase (*randomized treatment period*) entweder einer Behandlung mit Ravulizumab (*ALXN1210*) oder einer Behandlung mit Eculizumab zugewiesen. Im Rahmen der sich daran anschließenden Extensionsphase (*extension period*) von bis zu 2 Jahren wurden schließlich alle Patienten mit Ravulizumab behandelt.

* Dosierung von Ravulizumab Induktionsdosis (*loading dose*): 2400 mg für Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 40 bis < 60 kg, 2700 mg für Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 60 bis < 100 kg, 3000 mg für Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 100 kg; Erhaltungsdosis (*maintenance dose*): 3000 mg für Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 40 bis < 60 kg, 3300 mg für Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 60 bis < 100 kg, 3600 mg für Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 100 kg.

Screening und Studieneinschluss

Alle Patienten der Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 wurden bis zu 4 Wochen vor Randomisierung einem Screening unterzogen.

Einschlusskriterien

In die Studie **ALXN1210-PNH-301** wurden erwachsene Patienten mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie mit einem Mindestalter von 18 Jahren, die zuvor nicht mit einem Komplementinhibitor behandelt worden waren, eingeschlossen. Weitere Einschlusskriterien waren das Vorliegen von mindestens einem prädefinierten PNH-assoziierten Symptom (Fatigue, Hämoglobinurie, Abdominalschmerzen, Kurzatmigkeit [Dyspnoe], Anämie [Hämoglobin < 10 g/dL], Vorgeschichte eines schweren unerwünschten vaskulären Ereignisses [*major adverse vascular event*, MAVE, einschließlich Thrombose], Dysphagie, erektile Dysfunktion, oder zurückliegende Transfusionen von Erythrozytenkonzentrat aufgrund der PNH) innerhalb der letzten drei Monate vor Screening und ein Laktatdehydrogenase (LDH)-Spiegel ≥ 1,5-fach der Obergrenze des Normalbereichs (*Upper Limit of Normal*, ULN, definiert als 246 U/L). Der Einschluss von Patienten ohne eine

Transfusionsvorgeschichte im Jahr vor Studienbeginn wurde in Studie ALXN1210-PNH-301 auf 20 % begrenzt.

In Studie **ALXN1210-PNH-302** wurden erwachsene Patienten mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie mit einem Mindestalter von 18 Jahren, die bis unmittelbar vor Studienbeginn mindestens sechs Monate mit Eculizumab behandelt worden waren und sich klinisch stabil zeigten, eingeschlossen. Die Behandlung mit Eculizumab musste in diesem Fall gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosierung für PNH für mindestens sechs Monate vor Tag 1 der Studie erfolgt sein. Weiteres Einschlusskriterium war ein LDH-Spiegel ≤ 1,5-fach ULN.

Bei beiden Studien (**ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302**) musste die klinische Diagnose der PNH mittels durchflusszytometrischer Analyse von Erythrozyten und Leukozyten erfolgt bzw. bestätigt und hierbei eine Granulozyten- oder Monozyten-Klongröße von ≥ 5 % detektiert worden sein. Zudem war eine Impfung gegen Meningokokken innerhalb der letzten drei Jahre vor oder unmittelbar zu Behandlungsbeginn mit der Studienmedikation Voraussetzung. Falls der Behandlungsbeginn mit der Studienmedikation weniger als zwei Wochen nach Erhalt der Meningokokken-Impfung erfolgte, erhielten die Patienten bis zwei Wochen nach Erhalt der Impfung entsprechende Antibiotikaprophylaxe.

Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterium in Studie **ALXN1210-PNH-301** war eine aktuelle oder zurückliegende Behandlung mit Komplementinhibitoren. In Studie **ALXN1210-PNH-302** führten ein LDH-Spiegel > 2-fach ULN oder das Auftreten von MAVE innerhalb der letzten 6 Monate vor Tag 1 zum Ausschluss. Weitere Kriterien, die zum Ausschluss aus der Studie führten, waren in beiden Studien (**ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302**) u.a. eine zurückliegende Knochenmarkstransplantation oder *N. meningitidis*-Infektion, das Vorliegen einer Schwangerschaft bzw. Stillzeit oder eine geplante Schwangerschaft oder ein Körpergewicht von < 40 kg bei Screening.

Stratifizierung

Die Patienten in Studie **ALXN1210-PNH-301** wurden basierend auf der medizinischen Transfusionsvorgeschichte (0, 1 bis 14, > 14 erhaltene EK-Einheiten innerhalb eines Jahres vor Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation) sowie basierend auf dem LDH-Spiegel zum Zeitpunkt des Screenings (LDH 1,5 bis < 3-fach ULN oder LDH ≥ 3-fach ULN) in sechs Gruppen stratifiziert. In Studie **ALXN1210-PNH-302** erfolgte eine Stratifizierung in zwei Gruppen basierend auf der medizinischen Transfusionsvorgeschichte (Transfusion erhalten innerhalb von 12 Monaten vor Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation, ja oder nein).

Vorbehandlung (Bedarfsmedikation)

In beiden Studien (**ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302**) wurde vor der Randomisierung und innerhalb von 5 Tagen vor dem Behandlungsbeginn mit der Studienmedikation an Tag 1 bei allen Patienten der Hämoglobin-Spiegel durch das Zentrallabor oder ein lokales Labor bestimmt. Falls der Hämoglobin-Spiegel zu diesem

Zeitpunkt den im Protokoll spezifizierten Richtlinien entsprach (Hämoglobin-Spiegel von ≤ 9 g/dL mit Anzeichen oder Symptomen von ausreichendem Schweregrad, um eine Transfusion zu rechtfertigen, oder Hämoglobin-Spiegel von ≤ 7 g/dL unabhängig vom Vorliegen von Anzeichen oder Symptomen), wurde der Patient mit EKs transfundiert, um einen Hämoglobin-Spiegel oberhalb des im Studienprotokoll spezifizierten Transfusionsschwellenwerts zu erreichen und dem Patienten so die Randomisierung zu ermöglichen. Nach erfolgter Transfusion wurde durch das Zentrallabor oder lokale Labor bestätigt, dass der Hämoglobin-Spiegel des Patienten oberhalb dieses Transfusionsschwellenwerts lag.

Randomisierung

In beiden Studien (**ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302**) wurden die Patienten innerhalb einer jeden Stratifizierungsgruppe nachfolgend im Verhältnis 1:1 für die Dauer der primären Behandlungsphase randomisiert einer Behandlung mit Ravulizumab oder Eculizumab zugewiesen. Die Zuweisung erfolgte anhand einer computergenerierten Zufallssequenz und wurde mittels Sprachdialogsystem bzw. interaktivem Web-basiertem Dialogsystem (*Interactive Voice/Web Response System*, IxRS) umgesetzt.

Interventionen

Randomisierte Behandlungsphase

Beide Studien (**ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302**) wurden offen (ohne Verblindung) durchgeführt. Die Dauer der randomisierten Behandlungsphase betrug jeweils 26 Wochen (183 Tage).

Die Verabreichung von Ravulizumab (Ultomiris®) erfolgte als intravenöse Infusion nach entsprechender Verdünnung in 0,9 %-iger kommerziell erhältlicher Kochsalzlösung. In beiden Studien erhielten Patienten, die der Ravulizumab-Behandlungsgruppe zugewiesen wurden, an Tag 1 eine körpergewichtsabhängige Induktionsdosis von 2400 bis 3000 mg Ravulizumab (siehe Tabelle 4-13). An Tag 15 und nachfolgend alle 8 Wochen erhielten die Patienten eine körpergewichtsabhängige Erhaltungsdosis von 3000 bis 3600 mg.

Die Verabreichung von Eculizumab (Soliris®) erfolgte analog gemäß bestehender Zulassung als intravenöse Infusion nach entsprechender Verdünnung in 0,9 %-iger kommerziell erhältlicher Kochsalzlösung. Patienten, die in Studie **ALXN1210-PNH-301** der Eculizumab-Kontrollbehandlungsgruppe zugewiesen wurden, erhielten an Tag 1, 8, 15 und 22 eine körpergewichtsunabhängige Induktionsdosis von 600 mg Eculizumab (siehe Tabelle 4-13). An Tag 29 und nachfolgend alle 2 Wochen erhielten die Patienten eine körpergewichtsunabhängige Erhaltungsdosis von 900 mg. In Studie **ALXN1210-PNH-302** erhielten Patienten, die der Eculizumab-Kontrollbehandlungsgruppe zugewiesen wurden, an Tag 1 und nachfolgend alle 2 Wochen direkt die körpergewichtsunabhängige Erhaltungsdosis von 900 mg.

Supportive Maßnahmen

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen (Safety Set) – Begleitmedikation bis

Woche 26 aus RCT ALXN1210-PNH-301 mit Ravulizumab

ATC-Klasse der WHO Generischer Name	Ravulizumab (N =125) N (%)	Eculizumab (N =121) N (%)	Gesamt (N =246) N (%)
Patienten mit Begleitmedikation	**123 (98,4)**	**113 (93,4)**	**236 (95,9)**
ACE-Hemmer, Kombinationen	**1 (0,8)**	**0 (0,0)**	**1 (0,4)**
Gefäßerweiterung (Vasodilatatorisch)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
ACE-Hemmer, rein	**10 (8,0)**	**12 (9,9)**	**22 (8,9)**
Enalapril	3 (2,4)	4 (3,3)	7 (2,8)
Ramipril	2 (1,6)	5 (4,1)	7 (2,8)
Enalapril Maleat	1 (0,8)	2 (1,7)	3 (1,2)
Perindopril	2 (1,6)	1 (0,8)	3 (1,2)
Captopril	2 (1,6)	0 (0,0)	2 (0,8)
Quinapril	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Sympathomimetikafür den systemischen Gebrauch	**0 (0,0)**	**3 (2,5)**	**3 (1,2)**
Procaterol Hydrochloride	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Salbutamol	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Salbutamol Sulfate	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Sympathomimetika, Inhalationsmittel	**1 (0,8)**	**4 (3,3)**	**5 (2,0)**
Duovent	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Nebu-Iprasal	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Salbutamol	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Salbutamol Sulfat	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Seretide	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Mittel zur Behandlung von Hämorrhoiden und Analfissuren zur äußeren Anwendung	**0 (0,0)**	**1 (0,8)**	**1 (0,4)**
Anucare	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Alle sonstigen nicht-therapeutischen Produkte	**0 (0,0)**	**1 (0,8)**	**1 (0,4)**
Oleinsäure	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Alle sonstigen therapeutischen Produkte	**7 (5,6)**	**9 (7,4)**	**16 (6,5)**
Deferasirox	3 (2,4)	4 (3,3)	7 (2,8)
Calcium-Folinat	1 (0,8)	3 (2,5)	4 (1,6)
Calcium-Polystyrol Sulfonat	2 (1,6)	0 (0,0)	2 (0,8)
Deferipron	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)

ATC-Klasse der WHO Generischer Name	**Ravulizumab (N =125) N (%)**	**Eculizumab (N =121) N (%)**	**Gesamt (N =246) N (%)**
Deferoxamin	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Deferoxamine Mesilat	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Flumazenil	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Natriumthiosulfat	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Aminoglykosid-Antibiotika	**0 (0,0)**	**1 (0,8)**	**1 (0,4)**
Isepamicin	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Anabole Steroide	**4 (3,2)**	**7 (5,8)**	**11 (4,5)**
Danazol	3 (2,4)	5 (4,1)	8 (3,3)
Metenolonacetat	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,8)
Metenolonenantat	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Allgemeinanästhetika	**0 (0,0)**	**2 (1,7)**	**2 (0,8)**
Propofol	0 (0,0)	2 (1,7)	2 (0,8)
Desfluran	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Fentanylcitrat	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Ketamin Hydrochlorid	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Remifentanil Hydrochlorid	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Lokalanästhetika	**5 (4,0)**	**4 (3,3)**	**9 (3,7)**
Lidocain	4 (3,2)	3 (2,5)	7 (2,8)
EMLA Pflaster	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Levobupivacain-Hydrochlorid	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Xylocain-Epinephrin	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Angiotensin-II-Antagonisten, Kombinationen	**1 (0,8)**	**1 (0,8)**	**2 (0,8)**
Azelnidipin mit Olmesartan Medoxomil	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Olmesafe Am	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Angiotensin-II-Antagonisten, rein	**9 (7,2)**	**7 (5,8)**	**16 (6,5)**
Losartan	2 (1,6)	2 (1,7)	4 (1,6)
Olmesartan Medoxomil	3 (2,4)	0 (0,0)	3 (1,2)
Candesartan Cilexetil	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,8)
Irbesartan	0 (0,0)	2 (1,7)	2 (0,8)
Azilsartan	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Candesartan	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Losartan-Kalium	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)

ATC-Klasse der WHO Generischer Name	**Ravulizumab (N =125) N (%)**	**Eculizumab (N =121) N (%)**	**Gesamt (N =246) N (%)**
Telmisartan	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Valsartan	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Antazida	**6 (4,8)**	**3 (2,5)**	**9 (3,7)**
Natriumhydrogencarbonat	2 (1,6)	0 (0,0)	2 (0,8)
Almagat	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Aluminium Hydroxid	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
DI-Gel /00723801/	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Gaviscon /01405501/	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Magnesiumtrisilikat	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Simeco /00416501/	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Strocain /07285601/	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Anti-Akne-Präparate zur äußeren Anwendung	**2 (1,6)**	**0 (0,0)**	**2 (0,8)**
Adapalen	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Benzoylperoxid	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Antiadrenerge Wirkstoffe, zentral-wirkend	**1 (0,8)**	**0 (0,0)**	**1 (0,4)**
Moxonidin	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Adrenozeptor-Blocker, peripher-wirkend	**2 (1,6)**	**2 (1,7)**	**4 (1,6)**
Doxazosinmesilat	2 (1,6)	2 (1,7)	4 (1,6)
Antiarrhythmika, Klasse I & III	**1 (0,8)**	**1 (0,8)**	**2 (0,8)**
Amiodaron	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Amiodaronhydrochlorid	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Antibiotika zur äußeren Anwendung	**4 (3,2)**	**1 (0,8)**	**5 (2,0)**
Gentamicinsulfat	3 (2,4)	0 (0,0)	3 (1,2)
Gentamicin	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Rifamycin	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Antidepressiva	**6 (4,8)**	**2 (1,7)**	**8 (3,3)**
Amitriptylin	2 (1,6)	0 (0,0)	2 (0,8)
Bupropionhydrochlorid	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Clomipramin	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Duloxetinhydrochlorid	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Escitalopramoxalat	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Fluoxetin	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)

ATC-Klasse der WHO **Generischer Name**	**Ravulizumab** **(N =125)** **N (%)**	**Eculizumab** **(N =121)** **N (%)**	**Gesamt** **(N =246)** **N (%)**
Sertralinhydrochlorid	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Antidiarrhoische Mikroorganismen	**4 (3,2)**	**1 (0,8)**	**5 (2,0)**
Antibiotikaresistente Milchsäurebakterien	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Bacillus subtilis	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Bifidobacterium, o.n.A.	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
BIO-THREE	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Saccharomyces boulardii	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Antiemetika	**3 (2,4)**	**2 (1,7)**	**5 (2,0)**
Prochlorperazin	2 (1,6)	1 (0,8)	3 (1,2)
Diphenidol	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Granisetron	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Ondansetron	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Antiepileptika	**1 (0,8)**	**2 (1,7)**	**3 (1,2)**
Lacosamid	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Lamotrigin	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Levetiracetam	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Antifibrinolytika	**1 (0,8)**	**5 (4,1)**	**6 (2,4)**
Tranexamsäure	1 (0,8)	4 (3,3)	5 (2,0)
Nafamostatmesilat	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Antimykotika zur topischen Anwendung	**2 (1,6)**	**4 (3,3)**	**6 (2,4)**
Miconazol	0 (0,0)	2 (1,7)	2 (0,8)
Clotrimazol	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Hexetidin	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Ketoconazole	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Seleniumsulfid	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Glaukommittel und Miotika	**1 (0,8)**	**0 (0,0)**	**1 (0,4)**
Brimonidintartrat	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Gichtmittel	**7 (5,6)**	**3 (2,5)**	**10 (4,1)**
Febuxostat	6 (4,8)	0 (0,0)	6 (2,4)
Allopurinol	1 (0,8)	3 (2,5)	4 (1,6)
Antihistaminika zur systemischen Anwendung	**24 (19,2)**	**37 (30,6)**	**61 (24,8)**
Chlorphenaminmaleat	6 (4,8)	10 (8,3)	16 (6,5)

ATC-Klasse der WHO Generischer Name	**Ravulizumab (N =125) N (%)**	**Eculizumab (N =121) N (%)**	**Gesamt (N =246) N (%)**
Chlorphenamin	3 (2,4)	6 (5,0)	9 (3,7)
Loratadin	1 (0,8)	6 (5,0)	7 (2,8)
Diphenhydramin Hydrochlorid	4 (3,2)	2 (1,7)	6 (2,4)
Promethazin	1 (0,8)	3 (2,5)	4 (1,6)
Cetirizin Hydrochlorid	0 (0,0)	3 (2,5)	3 (1,2)
Diphenhydramin	2 (1,6)	1 (0,8)	3 (1,2)
Pheniramin	0 (0,0)	3 (2,5)	3 (1,2)
Bepotastinsalicylat	2 (1,6)	0 (0,0)	2 (0,8)
Dexchlorpheniraminmaleat	0 (0,0)	2 (1,7)	2 (0,8)
Dimenhydrinat	0 (0,0)	2 (1,7)	2 (0,8)
Fexofenadin	2 (1,6)	0 (0,0)	2 (0,8)
Fexofenadin-Hydrochlorid	2 (1,6)	0 (0,0)	2 (0,8)
Hydroxyzin	0 (0,0)	2 (1,7)	2 (0,8)
Levocetirizin Dihydrochlorid	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,8)
Olopatadin Hydrochlorid	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,8)
Azelastin Hydrochlorid	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Bepotastin Besilat	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Cetirizin	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Cyproheptadin Hydrochlorid	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Dexchlorpheniramin	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Dimetindenmaleat	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Hydroxyzin Hydrochlorid	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Pheniramin Aminosalicylat	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Fluorchinolon-Antibiotika	**1 (0,8)**	**2 (1,7)**	**3 (1,2)**
Levofloxacin	0 (0,0)	2 (1,7)	2 (0,8)
Ofloxacin	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Antiinfektiva und Antiseptika ausgeschlossen in Kombination mit Corticosteroiden	**1 (0,8)**	**2 (1,7)**	**3 (1,2)**
Askorbinsäure	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Chlorhexidingluconat	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Clotrimazol	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Entzündungshemmende Mittel	**0 (0,0)**	**4 (3,3)**	**4 (1,6)**
Fluorometholon	0 (0,0)	2 (1,7)	2 (0,8)
Diclofenac	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)

ATC-Klasse der WHO Generischer Name	**Ravulizumab (N =125) N (%)**	**Eculizumab (N =121) N (%)**	**Gesamt (N =246) N (%)**
Pranoprofen	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Entzündungshemmende und antirheumatische Produkte, keine Steroide	**24 (19,2)**	**28 (23,1)**	**52 (21,1)**
Ibuprofen	7 (5,6)	6 (5,0)	13 (5,3)
Loxoprofen Natriumdihydrat	7 (5,6)	6 (5,0)	13 (5,3)
Celecoxib	1 (0,8)	3 (2,5)	4 (1,6)
Ketoprofen	2 (1,6)	2 (1,7)	4 (1,6)
Diclofenac Natrium	1 (0,8)	2 (1,7)	3 (1,2)
Dexibuprofen	2 (1,6)	0 (0,0)	2 (0,8)
Diclofenac Kalium	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,8)
Hydroxychloroquin	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,8)
Loxoprofen Natrium	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,8)
Mefenaminsäure	0 (0,0)	2 (1,7)	2 (0,8)
Meloxicam	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,8)
Naproxen	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,8)
Aceclofenac	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Acemetacin	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Algio Nervomax /01563101/	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Carol-F	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Dexketoprofen Trometamol	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Diclofenac	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Etodolac	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Etoricoxib	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Glucosamine	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Ketorolac	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Ketorolac-Tromethamin	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Nimesulid	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Shakuyakukanzoto	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Sulfasalazin	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Tenoxicam	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Zaltoprofen	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Antimetabolite	**0 (0,0)**	**1 (0,8)**	**1 (0,4)**
Methotrexat	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Antimigränepräparate	**2 (1,6)**	**1 (0,8)**	**3 (1,2)**

ATC-Klasse der WHO Generischer Name	**Ravulizumab (N =125) N (%)**	**Eculizumab (N =121) N (%)**	**Gesamt (N =246) N (%)**
Ergotamin	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Rizatriptanbenzoat	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Zolmitriptan	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Antimykotika zur systemischen Anwendung	**1 (0,8)**	**2 (1,7)**	**3 (1,2)**
Fluconazol	1 (0,8)	2 (1,7)	3 (1,2)
Caspofungin	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Anti-Adipositaspräparate, exkl. Diätprodukte	**0 (0,0)**	**1 (0,8)**	**1 (0,4)**
Camellia Sinensis	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Motilitätshemmer	**3 (2,4)**	**1 (0,8)**	**4 (1,6)**
Loperamid	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,8)
Loperamidhydrochlorid	2 (1,6)	0 (0,0)	2 (0,8)
Antipruritika, inkl. Antihistaminika, Anästhetika, etc.	**0 (0,0)**	**4 (3,3)**	**4 (1,6)**
Diphenhydramin	0 (0,0)	2 (1,7)	2 (0,8)
Calamine	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Dimetindenmaleat	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Antiseptika und Desinfektionsmittel	**2 (1,6)**	**3 (2,5)**	**5 (2,0)**
Povidon-Iod	1 (0,8)	2 (1,7)	3 (1,2)
Bonjela /00239201/	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Chlorhexidingluconat	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Spasmolytika in Kombination mit Analgetika	**2 (1,6)**	**2 (1,7)**	**4 (1,6)**
Baralgin	2 (1,6)	1 (0,8)	3 (1,2)
Buscopan Compositum	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Antikoagulantien	**37 (29,6)**	**40 (33,1)**	**77 (31,3)**
Acetylsalicylsäure	18 (14,4)	15 (12,4)	33 (13,4)
Rivaroxaban	6 (4,8)	5 (4,1)	11 (4,5)
Warfarin	3 (2,4)	6 (5,0)	9 (3,7)
Enoxaparin-Natrium	3 (2,4)	3 (2,5)	6 (2,4)
Warfarin-Natrium	3 (2,4)	3 (2,5)	6 (2,4)
Acenocoumarol	1 (0,8)	3 (2,5)	4 (1,6)
Enoxaparin	2 (1,6)	2 (1,7)	4 (1,6)

ATC-Klasse der WHO Generischer Name	**Ravulizumab (N =125) N (%)**	**Eculizumab (N =121) N (%)**	**Gesamt (N =246) N (%)**
Varidase	1 (0,8)	2 (1,7)	3 (1,2)
Heparin-Natrium	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,8)
Antithrombin III	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Clopidogrel Bisulfat	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Dalteparin-Natrium	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Dipyridamol	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Edoxaban Tosilat Monohydrat	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Magnyl /02350501/	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Nadroparin Calcium	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Paynocil	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Prasugrel Hydrochlorid	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Thrombomodulin Alfa	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Ticlopidin	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Tinzaparin-Natrium	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Antivertiginosa	**0 (0,0)**	**1 (0,8)**	**1 (0,4)**
Dimenhydrinat	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Anxiolytika	**7 (5,6)**	**5 (4,1)**	**12 (4,9)**
Alprazolam	1 (0,8)	2 (1,7)	3 (1,2)
Lorazepam	1 (0,8)	2 (1,7)	3 (1,2)
Clonazepam	2 (1,6)	0 (0,0)	2 (0,8)
Diazepam	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,8)
Etizolam	2 (1,6)	0 (0,0)	2 (0,8)
Bromazepam	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Askorbinsäure (Vitamin C), inkl. Kombinationen	**2 (1,6)**	**1 (0,8)**	**3 (1,2)**
Askorbinsäure	2 (1,6)	1 (0,8)	3 (1,2)
Bakterielle und virale Impfstoffe, kombiniert	**1 (0,8)**	**0 (0,0)**	**1 (0,4)**
Diphtherie-Poliomyelitis-Tetanus	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Bakterienimpfstoffe	**32 (25,6)**	**41 (33,9)**	**73 (29,7)**
Meningokokken B Rfhbp/Nada/Nhba Omv	19 (15,2)	24 (19,8)	43 (17,5)
Meningokokken-Impfstoff A/C/Y/W Conj (Crm197)	8 (6,4)	8 (6,6)	16 (6,5)
Meningokokken-Impfstoff B	4 (3,2)	7 (5,8)	11 (4,5)
Meningokokken-Impfstoff	3 (2,4)	3 (2,5)	6 (2,4)

ATC-Klasse der WHO Generischer Name	**Ravulizumab (N =125) N (%)**	**Eculizumab (N =121) N (%)**	**Gesamt (N =246) N (%)**
A/C/Y/W Conj (Dip Tox)			
Meningokokken-Impfstoff A/C/Y/W Conj (Tet Tox)	2 (1,6)	3 (2,5)	5 (2,0)
Meningokokken-Impfstoff B Rfhbpa/Fhbpb	3 (2,4)	2 (1,7)	5 (2,0)
Pneumokokken-Impfstoff	1 (0,8)	2 (1,7)	3 (1,2)
Meningokokken-Impfstoff C Conj	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,8)
Diphtheria Toxoidimpfstoffe mit Hib Vac/09404401/	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Meningokokken-Impfstoff	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Meningokokken-Impfstoff C Conj (Crm197)	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Pneumokokken-Impfstoff Conj13v (Crm197)	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Pneumokokken-Impfstoff Polysacch23v	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Belladonna und Derivate, rein	**4 (3,2)**	**4 (3,3)**	**8 (3,3)**
Hyoscin-Butylbromid	4 (3,2)	3 (2,5)	7 (2,8)
Butylscopolamin	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Betablocker	**13 (10,4)**	**10 (8,3)**	**23 (9,3)**
Metoprolol	4 (3,2)	1 (0,8)	5 (2,0)
Bisoprolol	1 (0,8)	3 (2,5)	4 (1,6)
Propranolol	1 (0,8)	3 (2,5)	4 (1,6)
Atenolol	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,8)
Carvedilol	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,8)
Metoprolol Tartrat	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,8)
Bisoprolol Fumarat	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Landiolol Hydrochlorid	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Metoprololsuccinat	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Nebivolol Hydrochlorid	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Propranolol Hydrochlorid	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Sotalol	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Beta-Lactam-Antibiotika, Penicilline	**48 (38,4)**	**47 (38,8)**	**95 (38,6)**
Phenoxymethylpenicillin	14 (11,2)	18 (14,9)	32 (13,0)
Augmentin /00756801/	10 (8,0)	7 (5,8)	17 (6,9)
Amoxicillin	5 (4,0)	9 (7,4)	14 (5,7)

ATC-Klasse der WHO Generischer Name	**Ravulizumab (N =125) N (%)**	**Eculizumab (N =121) N (%)**	**Gesamt (N =246) N (%)**
Penicillin, o.n.A	8 (6,4)	5 (4,1)	13 (5,3)
Phenoxymethylpenicillin Kalium	**9 (7,2)**	**3 (2,5)**	**12 (4,9)**
Amoxicillin-Trihydrat	2 (1,6)	2 (1,7)	4 (1,6)
Spektramox	4 (3,2)	0 (0,0)	4 (1,6)
Unacid /00917901/	0 (0,0)	4 (3,3)	4 (1,6)
Amoxi-Clavulanico	2 (1,6)	1 (0,8)	3 (1,2)
Ampicillin	2 (1,6)	1 (0,8)	3 (1,2)
Amoxicilina + Clavulanico	0 (0,0)	2 (1,7)	2 (0,8)
Benzylpenicillin	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,8)
Amoxicillin MIT ClavulanatKalium	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Cloxacillin	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Dicloxacillin	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Phenoxymethylpenicillin Benzathine	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Pip/Tazo	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Piperacillin Sodium	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Sultamicillin	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Sultamicillin Tosilat	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Gallentherapeutika	**4 (3,2)**	**5 (4,1)**	**9 (3,7)**
Ursodeoxycholsäure	4 (3,2)	5 (4,1)	9 (3,7)
Blut und verwandte Produkte	**0 (0,0)**	**1 (0,8)**	**1 (0,4)**
Albumin (human)	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Blutplasma	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Blutzuckersenkende Medikamente, ohne Insuline	**4 (3,2)**	**7 (5,8)**	**11 (4,5)**
Metformin	2 (1,6)	3 (2,5)	5 (2,0)
Gliclazid	2 (1,6)	0 (0,0)	2 (0,8)
Glimepirid	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,8)
Acarbose	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Kombinationen von oralen blutzuckersenkenden Medikamenten	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Glibenclamid	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Glipizid	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Metformin Hydrochlorid	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)

ATC-Klasse der WHO Generischer Name	Ravulizumab (N =125) N (%)	Eculizumab (N =121) N (%)	Gesamt (N =246) N (%)
Vildagliptin	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Voglibose	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Blutersatzmittel und Perfusionslösungen	**2 (1,6)**	**1 (0,8)**	**3 (1,2)**
Solacet F	2 (1,6)	1 (0,8)	3 (1,2)
Kohlenhydrate, o.n.A. mit Kaliumchlorid/Natrium	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Calcium	**5 (4,0)**	**7 (5,8)**	**12 (4,9)**
Calciumcarbonat	2 (1,6)	4 (3,3)	6 (2,4)
Calciumlactat	2 (1,6)	1 (0,8)	3 (1,2)
Calcium	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Calciumgluconat	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Lekovit Ca	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Vasoprotektiva	**2 (1,6)**	**3 (2,5)**	**5 (2,0)**
Capiven	1 (0,8)	2 (1,7)	3 (1,2)
Troxerutin	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,8)
Herzstimulantien, ohne Herzglykoside	**1 (0,8)**	**2 (1,7)**	**3 (1,2)**
Phenylephrin Hydrochlorid	0 (0,0)	2 (1,7)	2 (0,8)
Dobutamin Hydrochlorid	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Ephedrin Hydrochlorid	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Koffex /01440101/	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Norepinephrin	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Chemotherapeutika für die topische Anwendung	**2 (1,6)**	**2 (1,7)**	**4 (1,6)**
Aciclovir	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,8)
Silbersulfadiazin	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,8)
Antibiotika, in Kombination	**0 (0,0)**	**1 (0,8)**	**1 (0,4)**
Cefoperazone MITSulbactam	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Topische Kontrazeptiva	**0 (0,0)**	**1 (0,8)**	**1 (0,4)**
Intrauterines Verhütungsmittel	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Corticosteroide zur systemischen Anwendung, rein	**31 (24,8)**	**29 (24,0)**	**60 (24,4)**
Prednisolon	20 (16,0)	11 (9,1)	31 (12,6)
Prednison	6 (4,8)	9 (7,4)	15 (6,1)
Methylprednisolon	2 (1,6)	6 (5,0)	8 (3,3)

ATC-Klasse der WHO Generischer Name	**Ravulizumab (N =125) N (%)**	**Eculizumab (N =121) N (%)**	**Gesamt (N =246) N (%)**
Hydrocortison	2 (1,6)	2 (1,7)	4 (1,6)
Dexamethason	1 (0,8)	2 (1,7)	3 (1,2)
Hydrocortison-Natrium-Succinat	0 (0,0)	3 (2,5)	3 (1,2)
Beclometason	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Betametason	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Betametason Dipropionat	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Prednisolonacetat	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Corticosteroide, rein	**6 (4,8)**	**6 (5,0)**	**12 (4,9)**
Diflucortolon Valerat	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,8)
Betamethason	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Betamethason-Butyrat-Propionat	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Betamethason Dipropionat	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Clobetasol Propionat	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Desonid	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Dexamethason	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Dexamethason-Propionat	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Hydrocortison	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Hydrocortison Butyrat	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Mometason Furoat	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Prednicarbat	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Triamcinolon	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Husten- und Erkältungspräparate	**0 (0,0)**	**1 (0,8)**	**1 (0,4)**
Phyllanthus Emblica	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Hustenmittel und Schleimlöser, in Kombination	**1 (0,8)**	**3 (2,5)**	**4 (1,6)**
Hustensaft /00872901/	0 (0,0)	2 (1,7)	2 (0,8)
Calmylin /01190401/	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Tussin Dm	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Hustenmittel, nicht in Kombinationen mit Schleimlösern	**4 (3,2)**	**5 (4,1)**	**9 (3,7)**
Levodropropizin	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,8)
Benzonatat	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Cloperastin	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Dextromethorphan	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)

ATC-Klasse der WHO Generischer Name	Ravulizumab (N =125) N (%)	Eculizumab (N =121) N (%)	Gesamt (N =246) N (%)
Dextromethorphanhydrobromid	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Fucou /01777701/	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Levocloperastin Fendizoat	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Promethazin Vc mit Codein /01132501/	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Topische Antiallergika	**0 (0,0)**	**1 (0,8)**	**1 (0,4)**
Ketotifen	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Abschwellmittel und sonstige Präparate zur topischen, nasalen Anwendung	**5 (4,0)**	**2 (1,7)**	**7 (2,8)**
Fluticason Furoat	2 (1,6)	0 (0,0)	2 (0,8)
Epinephrin	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Framycetin	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Naphazolin	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Oxymetazolin Hydrochlorid	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Xylometazolin Hydrochlorid	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Verdauungsstoffe, inkl. Enzyme	**3 (2,4)**	**2 (1,7)**	**5 (2,0)**
Pancreatin	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,8)
Bearse	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Beszyme	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Biogen /01795501/	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Direkt wirkende antivirale Mittel	**4 (3,2)**	**3 (2,5)**	**7 (2,8)**
Aciclovir	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,8)
Vidarabin	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,8)
Entecavir Monohydrat	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Famciclovir	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Peramivir	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Valaciclovir Hydrochlorid	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Medikamente, die die Knochenstruktur und die Mineralisierung beeinflussen	**1 (0,8)**	**1 (0,8)**	**2 (0,8)**
Natriumalendronat	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,8)
Abführmittel	**7 (5,6)**	**9 (7,4)**	**16 (6,5)**
Lactulose	1 (0,8)	3 (2,5)	4 (1,6)
Magnesiumoxid	3 (2,4)	1 (0,8)	4 (1,6)
Bisacodyl	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,8)

ATC-Klasse der WHO Generischer Name	**Ravulizumab (N =125) N (%)**	**Eculizumab (N =121) N (%)**	**Gesamt (N =246) N (%)**
Sennoside A+B Calcium	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,8)
Daikenchuto	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Junchoto	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Moviprep /06224801/	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Plantago Ovata	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Calcium-Polycarbophil	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Sennoside A+B	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Natriumchlorid	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Natrium-Picosulfat	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Magen-Darm-Therapeutika	**7 (5,6)**	**5 (4,1)**	**12 (4,9)**
Dimeticon	4 (3,2)	1 (0,8)	5 (2,0)
Trimebutinemaleat	1 (0,8)	2 (1,7)	3 (1,2)
Drotaverin Hydrochlorid	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,8)
Drotaverin	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Mebeverin Hydrochlorid	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Otiloniumbromid	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Tiropramid	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Tiropramid Hydrochlorid	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Medikamente gegen obstruktive Atemwegserkrankungen	**1 (0,8)**	**0 (0,0)**	**1 (0,4)**
Saironal	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Medikamente gegen Magengeschwüre und gastro-ösophageale Refluxkrankheiten (GORD)	**36 (28,8)**	**36 (29,8)**	**72 (29,3)**
Omeprazol	13 (10,4)	12 (9,9)	25 (10,2)
Rebamipid	4 (3,2)	5 (4,1)	9 (3,7)
Lansoprazol	6 (4,8)	2 (1,7)	8 (3,3)
Pantoprazol	2 (1,6)	5 (4,1)	7 (2,8)
Famotidin	2 (1,6)	4 (3,3)	6 (2,4)
Ranitidin	2 (1,6)	3 (2,5)	5 (2,0)
Albis	1 (0,8)	2 (1,7)	3 (1,2)
Cimetidin	2 (1,6)	1 (0,8)	3 (1,2)
Esomeprazol	0 (0,0)	3 (2,5)	3 (1,2)
Esomeprazol-Magnesium	1 (0,8)	2 (1,7)	3 (1,2)
Rabeprazol Natrium	1 (0,8)	2 (1,7)	3 (1,2)

ATC-Klasse der WHO **Generischer Name**	**Ravulizumab** **(N =125)** **N (%)**	**Eculizumab** **(N =121)** **N (%)**	**Gesamt** **(N =246)** **N (%)**
Polaprezinc	0 (0,0)	2 (1,7)	2 (0,8)
Ranitidin Hydrochlorid	2 (1,6)	0 (0,0)	2 (0,8)
Algitab	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Irsogladinmaleat	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Lafutidin	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Marzulen S	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Pantoprazol-Natrium-Sesquihydrat	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Roxatidinacetat Hydrochlorid	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Scopolia Spp., mit Sucralfat/Temazepam	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Teprenon	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Medikamente bei benigner Prostatahyperplasie	**3 (2,4)**	**2 (1,7)**	**5 (2,0)**
Tamsulosin	2 (1,6)	0 (0,0)	2 (0,8)
Tamsulosin Hydrochlorid	0 (0,0)	2 (1,7)	2 (0,8)
Elsamet	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Eviprostat /05927901/	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Finasterid	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Elektrolyte mit Kohlenhydraten	**3 (2,4)**	**1 (0,8)**	**4 (1,6)**
Orales Rehydrierungssalz	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,8)
Rapolyte	2 (1,6)	0 (0,0)	2 (0,8)
Weichmacher und Hautschutzmittel	**2 (1,6)**	**2 (1,7)**	**4 (1,6)**
Heparinoid	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,8)
Wässrig /00662801/	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Harnstoff	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Schleimlöser, nicht in Kombination mit Hustenmitteln	**13 (10,4)**	**15 (12,4)**	**28 (11,4)**
Acetylcystein	4 (3,2)	7 (5,8)	11 (4,5)
Carbocystein	2 (1,6)	2 (1,7)	4 (1,6)
Ambroxol Hydrochlorid	2 (1,6)	1 (0,8)	3 (1,2)
Bromhexinhydrochlorid	1 (0,8)	2 (1,7)	3 (1,2)
Ambroxol	2 (1,6)	0 (0,0)	2 (0,8)
Bromhexin	0 (0,0)	2 (1,7)	2 (0,8)
Dexchlorpheniramin; Guaifenesin; Pseudoephedrin	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)

ATC-Klasse der WHO Generischer Name	**Ravulizumab (N =125) N (%)**	**Eculizumab (N =121) N (%)**	**Gesamt (N =246) N (%)**
Eprazinon Hydrochlorid	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Erdostein	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Guaifenesin	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Kakkonto /07985901/	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Natriumchlorid	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Synatura	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Glykogenolytische Hormone	**0 (0,0)**	**1 (0,8)**	**1 (0,4)**
Glucagon	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Pflanzliche Erkältungsmittel	**0 (0,0)**	**1 (0,8)**	**1 (0,4)**
Pflanzliche Erkältungsmittel	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Hochwirksame Schleifen-Diuretika	**6 (4,8)**	**6 (5,0)**	**12 (4,9)**
Furosemid	6 (4,8)	6 (5,0)	12 (4,9)
Hormonelle Verhütungsmittel zur systemischen Anwendung	**4 (3,2)**	**5 (4,1)**	**9 (3,7)**
Eugynon /00022701/	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,8)
Marvelon	2 (1,6)	0 (0,0)	2 (0,8)
Desogestrel	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Desogestrel mit Estradiol	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Drospirenon mit Ethinylestradiol	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Femoden	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Lafamme	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Levonorgestrel	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Hormone und verwandte Wirkstoffe	**1 (0,8)**	**0 (0,0)**	**1 (0,4)**
Leuprorelinacetat	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Hypnotika und Beruhigungsmittel	**4 (3,2)**	**10 (8,3)**	**14 (5,7)**
Midazolam	1 (0,8)	3 (2,5)	4 (1,6)
Zolpidem Tartrat	2 (1,6)	2 (1,7)	4 (1,6)
Brotizolam	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,8)
Corvalol	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Dexmedetomidinhydrochlorid	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Doxylaminsuccinat	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Estazolam	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Flunitrazepam	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)

ATC-Klasse der WHO Generischer Name	**Ravulizumab (N =125) N (%)**	**Eculizumab (N =121) N (%)**	**Gesamt (N =246) N (%)**
Zolpidem	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Additivlösungen, intravenös	**7 (5,6)**	**9 (7,4)**	**16 (6,5)**
Natriumchlorid	5 (4,0)	6 (5,0)	11 (4,5)
Ringer Aguettant	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,8)
Natriumbicarbonat	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,8)
Calcium Gluconat	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Magnesiumsulfat	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Kaliumchlorid	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Kaliumphosphat, einbasig	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Vitamine, o.n.A.	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Lösungen, intravenös	**3 (2,4)**	**3 (2,5)**	**6 (2,4)**
Kaliumchlorid	2 (1,6)	0 (0,0)	2 (0,8)
Ringer-Lactat	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,8)
Acmain	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Aminosäuren, o.n.A. mit Kupfer /Elektrolyten, o.n.A. /Glu	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Aminosäuren, o.n.A. mit Elektrolyten, o.n.A./Glucose /Th	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Combiflex /08391601/	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Glukose	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Magnesiumsulfatlösungen, intravenös	**0 (0,0)**	**1 (0,8)**	**1 (0,4)**
Osmosal /00501801/	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Physio140	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Smofkabiven Perifer	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Smoflipid	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Solita-T1	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Solyugen	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Immunoglobuline	**0 (0,0)**	**2 (1,7)**	**2 (0,8)**
Tollwut-Immunglobulin (Pferd)	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Immunoglobulin, normal (human)	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Filgrastim	2 (1,6)	1 (0,8)	3 (1,2)
Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,8)
Lenograstim	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Immunsuppressiva	**12 (9,6)**	**13 (10,7)**	**25 (10,2)**

ATC-Klasse der WHO Generischer Name	**Ravulizumab (N =125) N (%)**	**Eculizumab (N =121) N (%)**	**Gesamt (N =246) N (%)**
Ciclosporin	11 (8,8)	11 (9,1)	22 (8,9)
Eculizumab	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Tacrolimus	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Tacrolimus Monohydrat	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Tocilizumab	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Insuline und Analoga	**1 (0,8)**	**2 (1,7)**	**3 (1,2)**
Human Mixtard	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Insulin (human)	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Isophan-Insulin	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Osmotisch wirksame Laxantien	**2 (1,6)**	**2 (1,7)**	**4 (1,6)**
Diosmektit	2 (1,6)	2 (1,7)	4 (1,6)
Eisenpräparate	**18 (14,4)**	**24 (19,8)**	**42 (17,1)**
Eisenhaltige Sulfate	7 (5,6)	11 (9,1)	18 (7,3)
Eisen	2 (1,6)	3 (2,5)	5 (2,0)
Eisenfumarat	1 (0,8)	3 (2,5)	4 (1,6)
Eisennatriumcitrat	1 (0,8)	3 (2,5)	4 (1,6)
Eisenglyzin-Sulfat	3 (2,4)	0 (0,0)	3 (1,2)
Eisenhaltige, exsikkierte Sulfate	2 (1,6)	0 (0,0)	2 (0,8)
Askorbinsäure mit Calcium-Pantothenat/07428301/	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Eisenulfat	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Ferro-B-Cal	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Ferrograd C	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Eisen, sonstigen Kombination	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Kendural C	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Lipidmodifizierende Mittel, rein	**6 (4,8)**	**8 (6,6)**	**14 (5,7)**
Simvastatin	2 (1,6)	2 (1,7)	4 (1,6)
Atorvastatin Calcium	2 (1,6)	1 (0,8)	3 (1,2)
Atorvastatin	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Docosahexaensäure	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Eicosapentaensäure	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Eicosapentaensäure-ethyl-ester	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Epacaps /06852001/	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Fischöl	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Gamma-Linolensäure	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)

ATC-Klasse der WHO Generischer Name	Ravulizumab (N =125) N (%)	Eculizumab (N =121) N (%)	Gesamt (N =246) N (%)
Linolensäure	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Pitavastatin	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Pravastatinnatrium	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Rosuvastatin Calcium	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Lebertherapeutika, Lipotropie	**0 (0,0)**	**2 (1,7)**	**2 (0,8)**
Cyanocobalamin mit Dl-Alpha Tocopheryl-Acetat	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Silybum Marianum	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Geringwirksame Thiazid-Diuretika	**2 (1,6)**	**4 (3,3)**	**6 (2,4)**
Hydrochlorthiazid	2 (1,6)	4 (3,3)	6 (2,4)
Makrolid, Lincosamid und Streptogramm	**2 (1,6)**	**8 (6,6)**	**10 (4,1)**
Azithromycin	0 (0,0)	3 (2,5)	3 (1,2)
Clarithromycin	0 (0,0)	2 (1,7)	2 (0,8)
Josamycin	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,8)
Clindamycin Phosphat	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Erythromycin	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Roxithromycin	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Multivitamine, rein	**1 (0,8)**	**2 (1,7)**	**3 (1,2)**
Vitamine, nicht spezifiziert	1 (0,8)	2 (1,7)	3 (1,2)
Zentralwirksame Muskelrelaxantien	**2 (1,6)**	**1 (0,8)**	**3 (1,2)**
Dorflex	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Eperison Hydrochlorid	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Tolperison Hydrochlorid	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
peripherwirksame Muskelrelaxantien	**0 (0,0)**	**2 (1,7)**	**2 (0,8)**
Systemische Abschwellmittel oder Kongestiva	**7 (5,6)**	**1 (0,8)**	**8 (3,3)**
Actifed /00005601/	4 (3,2)	0 (0,0)	4 (1,6)
Pseudoephedrin Hydrochlorid	2 (1,6)	0 (0,0)	2 (0,8)
Allegra-D /01367401/	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Rino Ebastel	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Opioide	**12 (9,6)**	**5 (4,1)**	**17 (6,9)**
Tramadol Hydrochlorid	6 (4,8)	0 (0,0)	6 (2,4)

ATC-Klasse der WHO **Generischer Name**	**Ravulizumab** **(N =125)** **N (%)**	**Eculizumab** **(N =121)** **N (%)**	**Gesamt** **(N =246)** **N (%)**
Ultracet	2 (1,6)	3 (2,5)	5 (2,0)
Morphin	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,8)
Myprodol	0 (0,0)	2 (1,7)	2 (0,8)
Tramadol	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,8)
Koffein mit Calcium-ascorbat/Dexchlorpheniram	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Codenong	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Pethidin	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Sonstige Nahrungsergänzungsmittel und Stoffwechselprodukte	**3 (2,4)**	**2 (1,7)**	**5 (2,0)**
Clostridium Butyricum	2 (1,6)	1 (0,8)	3 (1,2)
Ademetionin	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Ornithin	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Sonstige Analgetika und Antipyretika	**57 (45,6)**	**38 (31,4)**	**95 (38,6)**
Paracetamol	49 (39,2)	33 (27,3)	82 (33,3)
Metamizol-Natrium	4 (3,2)	6 (5,0)	10 (4,1)
Acetylsalicylsäure	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,8)
Analverin	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Koffein; Drotaverin; Naproxen; Paracetamol; Phe	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Gabapentin	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Metamizol	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Neo Citran /00438101/	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Neosal-N	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Neosaldina /01575401/	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Pentalgin /07720601/	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Phenflu G	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Pregabalin	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Thomapyrin N	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Vicks Formula44m /01056501/	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Sonstige antianämische Präparate	**1 (0,8)**	**1 (0,8)**	**2 (0,8)**
Epoetin Beta	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Erythropoietin, menschlich	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)

ATC-Klasse der WHO Generischer Name	Ravulizumab (N =125) N (%)	Eculizumab (N =121) N (%)	Gesamt (N =246) N (%)
Sonstige Antibiotika	**2 (1,6)**	**3 (2,5)**	**5 (2,0)**
Metronidazol	2 (1,6)	1 (0,8)	3 (1,2)
Akritoin	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Teicoplanin	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Vancomycin	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Sonstige Antidiarrhoika	**2 (1,6)**	**0 (0,0)**	**2 (0,8)**
Albumin Tannat; Bismuth; Kaolin; Scopolia Carni	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Seirogan	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Sonstige Beta-Lactam-Antibiotika	**19 (15,2)**	**13 (10,7)**	**32 (13,0)**
Ceftriaxon	4 (3,2)	3 (2,5)	7 (2,8)
Cefaclor	2 (1,6)	2 (1,7)	4 (1,6)
Cefdinir	3 (2,4)	1 (0,8)	4 (1,6)
Cefalexin	2 (1,6)	1 (0,8)	3 (1,2)
Cefditoren Pivoxil	2 (1,6)	1 (0,8)	3 (1,2)
Ceftriaxon-Natrium	2 (1,6)	1 (0,8)	3 (1,2)
Cefazolin Natrium	2 (1,6)	0 (0,0)	2 (0,8)
Cefditoren	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,8)
Cefepim Hydrochlorid	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,8)
Cefuroxim	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,8)
Meropenem	0 (0,0)	2 (1,7)	2 (0,8)
Cefcapene Pivoxil Hydrochlorid	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Cefixim	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Cefpodoxim Proxetil	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Newpenem	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Primaxin	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Sonstige kardiale Präparate	**1 (0,8)**	**2 (1,7)**	**3 (1,2)**
Glukose-Insulin-Kalium Lösung	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Meldonium	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Ubidecarenon	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Sonstige Erkältungspräparate	**2 (1,6)**	**1 (0,8)**	**3 (1,2)**
Sonstige Erkältungspräparate	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Singlet /00554101/	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Tylenol Sinus	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)

ATC-Klasse der WHO Generischer Name	Ravulizumab (N =125) N (%)	Eculizumab (N =121) N (%)	Gesamt (N =246) N (%)
Sonstige dermatologische Präparate	**0 (0,0)**	**1 (0,8)**	**1 (0,4)**
Tacrolimus	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Sonstige Medikamente gegen obstruktive Atemwegserkrankungen, inhalativ	**1 (0,8)**	**2 (1,7)**	**3 (1,2)**
Fenspirid Hydrochlorid	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Glycopyrroniumbromid	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Tiotropiumbromid	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Umeclidiniumbromid	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Sonstige Gynäkologika	**1 (0,8)**	**1 (0,8)**	**2 (0,8)**
Cabergolin	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Naproxen	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Sonstige hämatologische Wirkstoffe	**1 (0,8)**	**1 (0,8)**	**2 (0,8)**
Pronase	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Varidase	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Sonstige Mineralstoffergänzungsmittel	**3 (2,4)**	**4 (3,3)**	**7 (2,8)**
Magnesium	2 (1,6)	3 (2,5)	5 (2,0)
Magnesiumcarbonat	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Magnesiumglycerophosphat	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Magnesium-Lactat	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Sonstige Nahrungsergänzungsmittel	**0 (0,0)**	**3 (2,5)**	**3 (1,2)**
Askorbinsäure mit Biotin/ Calcium/ Carb/08371201/	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Aspartat-Calcium	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Linolsäure	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Sonstige Ophthalmologika	**0 (0,0)**	**6 (5,0)**	**6 (2,4)**
Natriumhyaluronat	0 (0,0)	2 (1,7)	2 (0,8)
Carmellose	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Diquafosol	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Tränenersatzmittel	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Lutein Zeaxanthin	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Pirenoxine	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)

ATC-Klasse der WHO Generischer Name	Ravulizumab (N =125) N (%)	Eculizumab (N =121) N (%)	Gesamt (N =246) N (%)
Sonstige Vitaminpräparate, rein	**1 (0,8)**	**1 (0,8)**	**2 (0,8)**
Pyridoxalphosphat	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Pyridoxin	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Andere Mittel für den Respirationstrakt	**0 (0,0)**	**1 (0,8)**	**1 (0,4)**
Sivelestat Natrium	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Sonstige Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen zur systemischen Anwendung	**0 (0,0)**	**2 (1,7)**	**2 (0,8)**
Fenspirid Hydrochlorid	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Suplatast Tosilat	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Sonstige Vitaminpräparate, in Kombination	**1 (0,8)**	**2 (1,7)**	**3 (1,2)**
Alinamin /01593301/	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Prosultiamin mit Riboflavin	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Vitamine, o.n.A.	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Parasympathomimetika	**0 (0,0)**	**1 (0,8)**	**1 (0,4)**
Cholin-Alfoscerate	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Periphere Vasodilatatoren	**0 (0,0)**	**2 (1,7)**	**2 (0,8)**
Methylethylpiridinol Succinat	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Pentoxifyllin	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Antidiuretisches Hormon	**0 (0,0)**	**1 (0,8)**	**1 (0,4)**
Vasopressin	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Kalium	**8 (6,4)**	**6 (5,0)**	**14 (5,7)**
Kaliumchlorid	7 (5,6)	6 (5,0)	13 (5,3)
Kaliumgluconat	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Kalium-sparende Diuretika	**1 (0,8)**	**2 (1,7)**	**3 (1,2)**
Spironolacton	1 (0,8)	2 (1,7)	3 (1,2)
Progestogene	**2 (1,6)**	**0 (0,0)**	**2 (0,8)**
Dydrogesteron	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Medroxyprogesteronacetat	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Progestogene und Östrogene in Kombination	**1 (0,8)**	**1 (0,8)**	**2 (0,8)**
Östrogen, o.n.A: mit Gestoden	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Eugynon /00022701/	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Propulsiva	**4 (3,2)**	**12 (9,9)**	**16 (6,5)**

ATC-Klasse der WHO Generischer Name	**Ravulizumab (N =125) N (%)**	**Eculizumab (N =121) N (%)**	**Gesamt (N =246) N (%)**
Metoclopramid	2 (1,6)	3 (2,5)	5 (2,0)
Metoclopramid Hydrochlorid	1 (0,8)	3 (2,5)	4 (1,6)
Mosapridcitrat	1 (0,8)	3 (2,5)	4 (1,6)
Domperidon	1 (0,8)	2 (1,7)	3 (1,2)
Mosaprid	0 (0,0)	2 (1,7)	2 (0,8)
Bromoprid	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Domperidonmaleat	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Itopride Hydrochlorid	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Chinolon-Antibiotika	**31 (24,8)**	**33 (27,3)**	**64 (26,0)**
Ciprofloxacin	22 (17,6)	22 (18,2)	44 (17,9)
Levofloxacin	6 (4,8)	7 (5,8)	13 (5,3)
Ciprofloxacin Hydrochlorid	3 (2,4)	5 (4,1)	8 (3,3)
Moxifloxacin Hydrochlorid	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Norfloxacin	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Selektive Calciumkanalblocker mit hauptsächlich vaskulären Effekten	**15 (12,0)**	**16 (13,2)**	**31 (12,6)**
Amlodipin	7 (5,6)	8 (6,6)	15 (6,1)
Amlodipinbesilat	6 (4,8)	4 (3,3)	10 (4,1)
Nifedipin	1 (0,8)	2 (1,7)	3 (1,2)
Benidipinhydrochlorid	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Cilnidipin	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Lercanidipin	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Stomatologische Präparate	**0 (0,0)**	**2 (1,7)**	**2 (0,8)**
Chlorhexidingluconat	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Cholinsalicylat	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Sulfonamide und Trimethoprim	**1 (0,8)**	**2 (1,7)**	**3 (1,2)**
Bactrim	1 (0,8)	2 (1,7)	3 (1,2)
Tetracycline	**1 (0,8)**	**0 (0,0)**	**1 (0,4)**
Doxycyclin	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Hals- und Rachentherapeutika	**6 (4,8)**	**4 (3,3)**	**10 (4,1)**
Ethanol mit Eucalyptus (spp,)-Öl/ Menthol/Methyl	0 (0,0)	2 (1,7)	2 (0,8)
Aloe Vera mit Althaea Officinalis/ Cet/ 09258801/	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Azulen-Natriumsulfonat	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)

ATC-Klasse der WHO **Generischer Name**	**Ravulizumab** **(N =125)** **N (%)**	**Eculizumab** **(N =121)** **N (%)**	**Gesamt** **(N =246)** **N (%)**
Benzydamin	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Benzydaminhydrochlorid	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Dequalinium	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Hachiazul /00523101/	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Ibuprofen	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Povidon-Jodid	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Schilddrüsenpräparate	**4 (3,2)**	**6 (5,0)**	**10 (4,1)**
Levothyroxin-Natrium	4 (3,2)	3 (2,5)	7 (2,8)
Levothyroxin	0 (0,0)	3 (2,5)	3 (1,2)
Topische Präparate bei Gelenk- und Muskelschmerzen	**4 (3,2)**	**4 (3,3)**	**8 (3,3)**
Flurbiprofen	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,8)
Indometacin	2 (1,6)	0 (0,0)	2 (0,8)
Ketoprofen	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,8)
Loxoprofen Natrium	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Loxoprofen Natriumdihydrat	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Trolamin Salicylat	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Nicht spezifizierte pflanzliche und traditionelle Medizin	**4 (3,2)**	**5 (4,1)**	**9 (3,7)**
Traditionelle Medizin	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,8)
Apis Mellifera Extrakt	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Artemisia Annua	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Citrus Limon; Glycerin; Honig	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Kräuterpräparate	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Kakkonto /07985901/	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Leonurus Cardiaca	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Medicago Sativa	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Nicht spezifierte Kräuter	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Nicht spezifizierte pflanzliche und traditionelle Medizin	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Urologika	**0 (0,0)**	**3 (2,5)**	**3 (1,2)**
Mirabegron	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Sildenafil	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Sildenafil-Citrat	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Uterotonika	**0 (0,0)**	**1 (0,8)**	**1 (0,4)**

ATC-Klasse der WHO **Generischer Name**	**Ravulizumab** **(N =125)** **N (%)**	**Eculizumab** **(N =121)** **N (%)**	**Gesamt** **(N =246)** **N (%)**
Misoprostol	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Vasodilatatoren bei Herzerkrankungen	**2 (1,6)**	**2 (1,7)**	**4 (1,6)**
Glycerintrinitrat	2 (1,6)	0 (0,0)	2 (0,8)
Nicorandil	0 (0,0)	2 (1,7)	2 (0,8)
Carperitid	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Isosorbiddinitrat	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Virale Impfstoffe	**10 (8,0)**	**10 (8,3)**	**20 (8,1)**
Grippeimpfstoff	5 (4,0)	7 (5,8)	12 (4,9)
Grippeimpfstoff Inact Split Virion4v	4 (3,2)	1 (0,8)	5 (2,0)
Grippeimpfstoff Inact Sag3v	0 (0,0)	2 (1,7)	2 (0,8)
Grippeimpfstoff Inact Sag4v	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Vitamine A und D, inkl. Kombinationen dieser beiden	**12 (9,6)**	**8 (6,6)**	**20 (8,1)**
Colecalciferol	4 (3,2)	2 (1,7)	6 (2,4)
Alfacalcidol	3 (2,4)	1 (0,8)	4 (1,6)
Calcitriol	2 (1,6)	0 (0,0)	2 (0,8)
Eldecalcitol	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,8)
Ergocalciferol	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,8)
Vitamin D, o.n.A.	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,8)
Auxergyl D3	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Vitamidyne A undD /00343801/	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Vitamin B-Komplex, inkl. Kombinationen	**7 (5,6)**	**2 (1,7)**	**9 (3,7)**
Vitamin B-Komplex	6 (4,8)	1 (0,8)	7 (2,8)
Betalin Komplex	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Cebetabs	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Vitamin B1, rein und in Kombination mit Vitamin B6 und B12	**4 (3,2)**	**6 (5,0)**	**10 (4,1)**
Neurobion /00176001/	3 (2,4)	3 (2,5)	6 (2,4)
Benfotiamin; Pyridoxin	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Fursultiamin Hydrochlorid	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Neurogrisevit /00091901/	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Thiamin	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)

ATC-Klasse der WHO Generischer Name	Ravulizumab (N =125) N (%)	Eculizumab (N =121) N (%)	Gesamt (N =246) N (%)
Vitamin B12 und Folsäure	**65 (52,0)**	**70 (57,9)**	**135 (54,9)**
Folsäure	62 (49,6)	67 (55,4)	129 (52,4)
Mecobalamin	2 (1,6)	3 (2,5)	5 (2,0)
Cyanocobalamin	2 (1,6)	1 (0,8)	3 (1,2)
Vitamin B12, o.n.A.	0 (0,0)	2 (1,7)	2 (0,8)
Folgamma	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Hepagrisevit Forte-N /01079901/	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Vitamin K und sonstige Antihämorrhagika	**4 (3,2)**	**3 (2,5)**	**7 (2,8)**
Eltrombopag	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,8)
Eltrombopag Olamin	2 (1,6)	0 (0,0)	2 (0,8)
Etamsylat	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Menatetrenon	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)
Ulinastatin	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen (Safety Set) – Begleitmedikation bis Woche 26 aus RCT ALXN1210-PNH-302 mit Ravulizumab

ATC-Klasse der WHO Generischer Name	Ravulizumab (N =97) N (%)	Eculizumab (N =98) N (%)	Gesamt (N =195) N (%)
Patienten mit Begleitmedikation	**95 (97,9)**	**96 (98,0)**	**191 (97,9)**
ACE-Hemmer, Kombinationen	**1 (1,0)**	**1 (1,0)**	**2 (1,0)**
Indapamid und Perindopril	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Perindopril Arg/Amlodipin	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
ACE-Hemmer, rein	**5 (5,2)**	**4 (4,1)**	**9 (4,6)**
Ramipril	2 (2,1)	3 (3,1)	5 (2,6)
Benazepril	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Lisinopril	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Perindopril	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Perindopril-Erbumin	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Beta-Sympatomimetika, inhalativ	**1 (1,0)**	**0 (0,0)**	**1 (0,5)**
Salbutamol	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)

ATC-Klasse der WHO Generischer Name	Ravulizumab (N =97) N (%)	Eculizumab (N =98) N (%)	Gesamt (N =195) N (%)
Mittel gegen Amöbiasis und andere Protozoenkrankheiten	**1 (1,0)**	**0 (0,0)**	**1 (0,5)**
Atovaquon	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Sonstige nicht-therapeutischen Produkte	**1 (1,0)**	**0 (0,0)**	**1 (0,5)**
Askorbinsäure	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Sonstige therapeutische Produkte	**6 (6,2)**	**8 (8,2)**	**14 (7,2)**
Deferasirox	3 (3,1)	5 (5,1)	8 (4,1)
Calcium Folinat	1 (1,0)	2 (2,0)	3 (1,5)
Deferoxaminmesilat	2 (2,1)	0 (0,0)	2 (1,0)
Deferipron	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Natrium-Polystyrol-Sulfonat	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Anabole Steroide	**2 (2,1)**	**1 (1,0)**	**3 (1,5)**
Danazol	2 (2,1)	0 (0,0)	2 (1,0)
Metenolonacetat	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Vollnarkose	**0 (0,0)**	**1 (1,0)**	**1 (0,5)**
Entonox	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Lokalanästhetika	**2 (2,1)**	**3 (3,1)**	**5 (2,6)**
Emla Pflaster	1 (1,0)	1 (1,0)	2 (1,0)
Lidocain Hydrochlorid	0 (0,0)	2 (2,0)	2 (1,0)
Lidocain	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Angiotensin-II-Antagonisten, Kombinationen	**0 (0,0)**	**1 (1,0)**	**1 (0,5)**
Karvea Hct	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Angiotensin-II-Antagonisten, rein	**1 (1,0)**	**4 (4,1)**	**5 (2,6)**
Losartan	0 (0,0)	2 (2,0)	2 (1,0)
Irbesartan	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Losartan Kalium	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Valsartan	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Antazida	**2 (2,1)**	**7 (7,1)**	**9 (4,6)**
Gaviscon /01405501/	2 (2,1)	2 (2,0)	4 (2,1)
Natriumbicarbonat	0 (0,0)	2 (2,0)	2 (1,0)

ATC-Klasse der WHO **Generischer Name**	**Ravulizumab** **(N =97)** **N (%)**	**Eculizumab** **(N =98)** **N (%)**	**Gesamt** **(N =195)** **N (%)**
Gastron /00902401/	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Gaviscon Advance	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Mylanta /00036701/	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Quick-Eze /00674801/	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Nootropika	**1 (1,0)**	**0 (0,0)**	**1 (0,5)**
Ginkgo Biloba	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Periphere Adrenozeptor-Antagonisten	**0 (0,0)**	**1 (1,0)**	**1 (0,5)**
Doxazosin	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Antibiotika zur topischen Anwendung	**1 (1,0)**	**0 (0,0)**	**1 (0,5)**
Fusidinsäure	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Antidepressiva	**8 (8,2)**	**8 (8,2)**	**16 (8,2)**
Citalopram	2 (2,1)	1 (1,0)	3 (1,5)
Amitriptylin-Hydrochlorid	1 (1,0)	1 (1,0)	2 (1,0)
Escitalopram	0 (0,0)	2 (2,0)	2 (1,0)
Fluoxetin	2 (2,1)	0 (0,0)	2 (1,0)
Sertralin	0 (0,0)	2 (2,0)	2 (1,0)
Amitriptylin	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Escitalopram Oxalat	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Fluoxetin Hydrochlorid	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Paroxetin	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Trazodon-Hydrochlorid	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Antidiarrhoische Mikroorganismen	**1 (1,0)**	**1 (1,0)**	**2 (1,0)**
Antidiarrhoische Mikroorganismen	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Probio Sap	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Antiemetika	**1 (1,0)**	**3 (3,1)**	**4 (2,1)**
Ondansetron	1 (1,0)	2 (2,0)	3 (1,5)
Hyoscin-Hydrobromid	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Prochlorperazin	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Antiepileptika	**3 (3,1)**	**3 (3,1)**	**6 (3,1)**
Levetiracetam	3 (3,1)	1 (1,0)	4 (2,1)

ATC-Klasse der WHO Generischer Name	**Ravulizumab (N =97) N (%)**	**Eculizumab (N =98) N (%)**	**Gesamt (N =195) N (%)**
Carbamazepin	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Lacosamid	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Natriumvalproat	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Antifibrinolytika	**1 (1,0)**	**1 (1,0)**	**2 (1,0)**
Tranexamsäure	1 (1,0)	1 (1,0)	2 (1,0)
Antimykotika zur topischen Anwendung	**1 (1,0)**	**2 (2,0)**	**3 (1,5)**
Clotrimazol	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Ketoconazol	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Terbinafin Hydrochlorid	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Glaukommittel und Miotika	**2 (2,1)**	**1 (1,0)**	**3 (1,5)**
Latanoprost	2 (2,1)	1 (1,0)	3 (1,5)
Azarga	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Brimonidin Tartrat	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Gichtpräparate	**1 (1,0)**	**3 (3,1)**	**4 (2,1)**
Allopurinol	0 (0,0)	2 (2,0)	2 (1,0)
Colchicin	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Febuxostat	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Antihistaminika zur systemischen Anwendung	**8 (8,2)**	**10 (10,2)**	**18 (9,2)**
Chlorphenaminmaleat	3 (3,1)	1 (1,0)	4 (2,1)
Cetirizin	1 (1,0)	2 (2,0)	3 (1,5)
Fexofenadin- Hydrochlorid	2 (2,1)	0 (0,0)	2 (1,0)
Levocetirizin	0 (0,0)	2 (2,0)	2 (1,0)
Loratadin	1 (1,0)	1 (1,0)	2 (1,0)
Astemizol	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Cetirizin-Hydrochlorid	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Dexchlorpheniraminmaleat	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Diphenhydraminhydrochlorid	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Epinastinhydrochlorid	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Fexofenadine	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Olopatadin Hydrochloride	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Piprinhydrinate	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)

ATC-Klasse der WHO Generischer Name	Ravulizumab (N =97) N (%)	Eculizumab (N =98) N (%)	Gesamt (N =195) N (%)
Antiinfektiva	**1 (1,0)**	**1 (1,0)**	**2 (1,0)**
Ofloxacin	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Picloxydine Dihydrochloride	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Antiinfektiva und Antiseptika ausgeschlossen in Kombination mit Corticosteroiden	**2 (2,1)**	**1 (1,0)**	**3 (1,5)**
Clotrimazol	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Fluconazole	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Sertaconazol Nitrat	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Entzündungshemmende Mittel	**1 (1,0)**	**1 (1,0)**	**2 (1,0)**
Bromfenac	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Fluorometholon	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Entzündungshemmende und antirheumatische Produkte, keine Steroide	**11 (11,3)**	**15 (15,3)**	**26 (13,3)**
Ibuprofen	6 (6,2)	11 (11,2)	17 (8,7)
Aceclofenac	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Celecoxib	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Chondroitin Sulfate mit Glucosamin	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Dexibuprofen	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Dexketoprofen Trometamol	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Diclofenac	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Glucosamin	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Indometacin	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Indometacin /02740501/	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Ketorolac Tromethamin	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Loxoprofen Natrium	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Loxoprofen Natriumdihydrat	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Nimesulid	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Theraflex	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Antimalariamittel	**1 (1,0)**	**0 (0,0)**	**1 (0,5)**

ATC-Klasse der WHO **Generischer Name**	**Ravulizumab** **(N =97)** **N (%)**	**Eculizumab** **(N =98)** **N (%)**	**Gesamt** **(N =195)** **N (%)**
Proguanil Hydrochlorid	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Antimigränepräparate	**0 (0,0)**	**3 (3,1)**	**3 (1,5)**
Naproxen-Natrium mit Sumatriptansuccinat	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Topiramat	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Zolmitriptan	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Antimykotika zur systemischen Anwendung	**2 (2,1)**	**2 (2,0)**	**4 (2,1)**
Fluconazol	1 (1,0)	2 (2,0)	3 (1,5)
Caspofungin	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Anti-Adipositaspräparate, exkl. Diätprodukte	**1 (1,0)**	**1 (1,0)**	**2 (1,0)**
Garcinia Gummi-Gutta	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Qnexa	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Motilitätshemmer	**1 (1,0)**	**2 (2,0)**	**3 (1,5)**
Lomotil /00034001/	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Loperamid	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Loperamid Hydrochlorid	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Antipruritika, inkl. Antihistaminika, Anästhetika	**1 (1,0)**	**3 (3,1)**	**4 (2,1)**
Emla /00675501/	1 (1,0)	2 (2,0)	3 (1,5)
Lidocain	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Antipsychotika	**2 (2,1)**	**2 (2,0)**	**4 (2,1)**
Quetiapin	1 (1,0)	1 (1,0)	2 (1,0)
Lithium	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Prochlorperazin	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Quetiapin Fumarat	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Antiseptika und Desinfektionsmittel	**0 (0,0)**	**1 (1,0)**	**1 (0,5)**
Chlorhexidingluconat	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Antikoagulantien	**26 (26,8)**	**18 (18,4)**	**44 (22,6)**
Warfarin	8 (8,2)	5 (5,1)	13 (6,7)
Acenocoumarol	3 (3,1)	3 (3,1)	6 (3,1)
Acetylsalicylsäure	3 (3,1)	2 (2,0)	5 (2,6)

ATC-Klasse der WHO **Generischer Name**	**Ravulizumab** **(N =97)** **N (%)**	**Eculizumab** **(N =98)** **N (%)**	**Gesamt** **(N =195)** **N (%)**
Warfarin-Natrium	2 (2,1)	3 (3,1)	5 (2,6)
Enoxaparin-Natrium	3 (3,1)	1 (1,0)	4 (2,1)
Fluindione	4 (4,1)	0 (0,0)	4 (2,1)
Apixaban	1 (1,0)	1 (1,0)	2 (1,0)
Enoxaparin	0 (0,0)	2 (2,0)	2 (1,0)
Clopidogrel	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Dabigatran Etexilatmesilat	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Dalteparin Natrium	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Ginkgo Biloba mit Ticlopidin Hydrochlorid	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Heparin	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Nadroparin Calcium	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Phenprocoumon	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Warfarin Kalium	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Schilddrüsenpräparate	**1 (1,0)**	**0 (0,0)**	**1 (0,5)**
Thiamazol	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Antikoagulantien	**3 (3,1)**	**2 (2,0)**	**5 (2,6)**
Betahistin	1 (1,0)	1 (1,0)	2 (1,0)
Acetylleucin	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Betahistin Hydrochlorid	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Dimenhydrinat	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Flunarizin Dihydrochlorid	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Anxiolytika	**2 (2,1)**	**7 (7,1)**	**9 (4,6)**
Lorazepam	0 (0,0)	3 (3,1)	3 (1,5)
Alprazolam	0 (0,0)	2 (2,0)	2 (1,0)
Diazepam	2 (2,1)	0 (0,0)	2 (1,0)
Clonazepam	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Etizolam	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Askorbinsäure (Vitamin C), Incl, Combinations	**1 (1,0)**	**2 (2,0)**	**3 (1,5)**
Askorbinsäure	1 (1,0)	2 (2,0)	3 (1,5)
Bakterielle Impfstoffe	**28 (28,9)**	**29 (29,6)**	**57 (29,2)**

ATC-Klasse der WHO **Generischer Name**	**Ravulizumab** **(N =97)** **N (%)**	**Eculizumab** **(N =98)** **N (%)**	**Gesamt** **(N =195)** **N (%)**
Meningokokken-Impfstoff B Rfhbp/Nada/Nhba Omv	16 (16,5)	11 (11,2)	27 (13,8)
Meningokokken-Impfstoff A/ C/ Y/ W Conj (Crm197)	7 (7,2)	14 (14,3)	21 (10,8)
Meningokokken-Impfstoff A/C/Y/W Conj (Dip Tox)	3 (3,1)	6 (6,1)	9 (4,6)
Meningokokken-Impfstoff B Rfhbpa/Fhbpb	2 (2,1)	5 (5,1)	7 (3,6)
Meningokokken-Impfstoff A/C/Y/W Conj (Tet Tox)	2 (2,1)	1 (1,0)	3 (1,5)
Diphtherie-Impfstoff mit Tetanus-Impfstoff	1 (1,0)	1 (1,0)	2 (1,0)
Pneumokokken-Impfstoff	1 (1,0)	1 (1,0)	2 (1,0)
Pneumokokken-Impfstoff Polysacch23v	1 (1,0)	1 (1,0)	2 (1,0)
Diphtherie-Impfstoff mit Tetanus-Impfstoff T	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Meningokokken-Impfstoff A/C/Y/W Polysacch	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Pneumokokken-Impfstoff Conj	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Tetanus-Impfstoff	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Typhusimpfstoff	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Belladonna und Derivate, rein	**1 (1,0)**	**2 (2,0)**	**3 (1,5)**
Butylscopolaminiumbromid	1 (1,0)	2 (2,0)	3 (1,5)
Betablocker	**4 (4,1)**	**10 (10,2)**	**14 (7,2)**
Bisoprolol	1 (1,0)	2 (2,0)	3 (1,5)
Carvedilol	1 (1,0)	1 (1,0)	2 (1,0)
Propranolol-Hydrochlorid	0 (0,0)	2 (2,0)	2 (1,0)
Atenolol	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Bisoprolol-Fumarat	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Labetalol	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Metoprolol	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Nebivolol	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Nebivolol Hydrochlorid	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Sotalol	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Beta-Lactam-Antibiotika,	**55 (56,7)**	**48 (49,0)**	**103 (52,8)**

ATC-Klasse der WHO Generischer Name	**Ravulizumab (N =97) N (%)**	**Eculizumab (N =98) N (%)**	**Gesamt (N =195) N (%)**
Penicilline			
Phenoxymethylpenicillin	27 (27,8)	21 (21,4)	48 (24,6)
Amoxicillin-Trihydrat	9 (9,3)	10 (10,2)	19 (9,7)
Augmentin /00756801/	7 (7,2)	6 (6,1)	13 (6,7)
Amoxicillin	5 (5,2)	6 (6,1)	11 (5,6)
Penicillin, o.n.A.	7 (7,2)	4 (4,1)	11 (5,6)
Phenoxymethylpenicillin Kalium	2 (2,1)	5 (5,1)	7 (3,6)
Benzylpenicillin Sodium	2 (2,1)	1 (1,0)	3 (1,5)
Flucloxacillin	1 (1,0)	1 (1,0)	2 (1,0)
Spektramox	1 (1,0)	1 (1,0)	2 (1,0)
Amoxi-Clavulanico	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Amoxicillin mit Clavulanat Kalium	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Sultamicillin Tosilat	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Gallentherapeutika	**4 (4,1)**	**5 (5,1)**	**9 (4,6)**
Ursodeoxycholsäure	4 (4,1)	5 (5,1)	9 (4,6)
Blutzuckersenkende Medikamente, ohne Insuline	**5 (5,2)**	**3 (3,1)**	**8 (4,1)**
Metformin	4 (4,1)	1 (1,0)	5 (2,6)
Gliclazid	1 (1,0)	1 (1,0)	2 (1,0)
Glimepirid	1 (1,0)	1 (1,0)	2 (1,0)
Empagliflozin	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Glipizid	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Saxagliptin Monohydrat	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Sitagliptinphosphat	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Calcium	**3 (3,1)**	**6 (6,1)**	**9 (4,6)**
Calcium Lekovit	1 (1,0)	3 (3,1)	4 (2,1)
Calcium	2 (2,1)	1 (1,0)	3 (1,5)
Calcium-Magnesium-citrat	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Calciumglubionat	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Herzglykoside	**0 (0,0)**	**1 (1,0)**	**1 (0,5)**
Digoxin	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)

ATC-Klasse der WHO Generischer Name	Ravulizumab (N =97) N (%)	Eculizumab (N =98) N (%)	Gesamt (N =195) N (%)
Chemotherapeutika für die topische Anwendung	**3 (3,1)**	**2 (2,0)**	**5 (2,6)**
Aciclovir	1 (1,0)	1 (1,0)	2 (1,0)
Imiquimod	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Metronidazol	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Vidarabin	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Corticosteroide und Antiinfektiva, Kombination	**1 (1,0)**	**0 (0,0)**	**1 (0,5)**
Locorten-Vioform	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Otomiz	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Corticosteroide für den systemischen Gebrauch, rein	**9 (9,3)**	**2 (2,0)**	**11 (5,6)**
Prednisolon	3 (3,1)	1 (1,0)	4 (2,1)
Prednison	4 (4,1)	0 (0,0)	4 (2,1)
Hydrocortison	1 (1,0)	1 (1,0)	2 (1,0)
Methylprednisolon-Natriumsuccinat	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Triamcinolonacetonid	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Corticosteroide, in Kombination mit Antibiotika	**0 (0,0)**	**1 (1,0)**	**1 (0,5)**
Genthomycin-Hc	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Corticosteroide, rein	**2 (2,1)**	**2 (2,0)**	**4 (2,1)**
Betamethason	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Clobetasonbutyrat	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Desoximetason	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Hydrokortison	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Husten- und Erkältungspräparate	**0 (0,0)**	**1 (1,0)**	**1 (0,5)**
Husten- und Erkältungspräparate	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Hustenstiller und Schleimlöser, Kombination	**2 (2,1)**	**0 (0,0)**	**2 (1,0)**
Cheracol /00693301/	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Cough S	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Hustenstiller, rein	**5 (5,2)**	**8 (8,2)**	**13 (6,7)**

ATC-Klasse der WHO **Generischer Name**	**Ravulizumab** **(N =97)** **N (%)**	**Eculizumab** **(N =98)** **N (%)**	**Gesamt** **(N =195)** **N (%)**
Codena-S	2 (2,1)	1 (1,0)	3 (1,5)
Dextromethorphan-Hydrobromid	2 (2,1)	1 (1,0)	3 (1,5)
Coldrex Nacht-Therapie	0 (0,0)	2 (2,0)	2 (1,0)
Benproperinphosphat	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Codeinphosphat	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Dextromethorphan; Paracetamol; Promethazin	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Dimemorfan-Phosphat	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Levodropropizin	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Noscapin	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Promethazin mit Codein	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
abschwellende und sonstige Präparate zur nasalen Anwendung	**5 (5,2)**	**4 (4,1)**	**9 (4,6)**
Fluticason Propionat	2 (2,1)	1 (1,0)	3 (1,5)
Mometason Furoat	1 (1,0)	1 (1,0)	2 (1,0)
Beclometason	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Fluticason	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Fluticason Furoat	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Sonstige Nasalpräparate	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Natriumchlorid	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Xylometazolinhydrochlorid	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Direkt wirkende antivirale Mittel	**4 (4,1)**	**6 (6,1)**	**10 (5,1)**
Aciclovir	1 (1,0)	1 (1,0)	2 (1,0)
Entecavir Monohydrat	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Laninamivir Octanoat	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Oseltamivir	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Oseltamivir Phosphat	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Peramivir	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Sofosbuvir MITVelpatasvir	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Valaciclovir	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Valaciclovir Hydrochlorid	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)

ATC-Klasse der WHO Generischer Name	Ravulizumab (N =97) N (%)	Eculizumab (N =98) N (%)	Gesamt (N =195) N (%)
Dopaminerge Wirkstoffe	**0 (0,0)**	**1 (1,0)**	**1 (0,5)**
Pramipexoldihydrochlorid-1-Wasser	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Medikamente, die die Knochenstruktur und die Mineralisierung beeinflussen	**3 (3,1)**	**1 (1,0)**	**4 (2,1)**
Alendronsäure	1 (1,0)	1 (1,0)	2 (1,0)
Fosavance	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Zoledronsäure	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Laxantien	**5 (5,2)**	**7 (7,1)**	**12 (6,2)**
Lactulose	2 (2,1)	1 (1,0)	3 (1,5)
Magnesiumoxid	1 (1,0)	2 (2,0)	3 (1,5)
Sennosid A+B	2 (2,1)	1 (1,0)	3 (1,5)
Docusat-Natrium	0 (0,0)	2 (2,0)	2 (1,0)
Movicol	1 (1,0)	1 (1,0)	2 (1,0)
Macrogol	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Plantago Ovata	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Plantago Ovata Schale	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Magen-Darm-Therapeutika	**2 (2,1)**	**3 (3,1)**	**5 (2,6)**
Iberogast	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Mebeverin	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Mentha X Piperita Öl	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Meteospasmyl /02143701/	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Phloroglucin	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Medikamente gegen Magengeschwüre und gastro-ösophageale Refluxkrankheiten (GORD)	**14 (14,4)**	**23 (23,5)**	**37 (19,0)**
Omeprazol	6 (6,2)	7 (7,1)	13 (6,7)
Pantoprazol	0 (0,0)	5 (5,1)	5 (2,6)
Esomeprazol-Magnesium	1 (1,0)	3 (3,1)	4 (2,1)
Lansoprazol	2 (2,1)	2 (2,0)	4 (2,1)
Ranitidin	2 (2,1)	2 (2,0)	4 (2,1)
Rebamipid	0 (0,0)	4 (4,1)	4 (2,1)

ATC-Klasse der WHO **Generischer Name**	**Ravulizumab** **(N =97)** **N (%)**	**Eculizumab** **(N =98)** **N (%)**	**Gesamt** **(N =195)** **N (%)**
Pantoprazol-Natrium-Sesquihydrat	2 (2,1)	1 (1,0)	3 (1,5)
Ranitidinhydrochlorid	3 (3,1)	0 (0,0)	3 (1,5)
Albis	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Esomeprazol Strontium	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Peptac /01521901/	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Rabeprazol Natrium	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Sucralfat	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Antituberkulotika	**0 (0,0)**	**1 (1,0)**	**1 (0,5)**
Antibiotika	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Medikamente bei benigner Prostatahyperplasie	**1 (1,0)**	**2 (2,0)**	**3 (1,5)**
Tamsulosin Hydrochlorid	0 (0,0)	2 (2,0)	2 (1,0)
Tamsulosin	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Weichmacher und Hautschutzmittel	**1 (1,0)**	**0 (0,0)**	**1 (0,5)**
Sudocrem	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Östrogene	**2 (2,1)**	**1 (1,0)**	**3 (1,5)**
Estradiol	2 (2,1)	1 (1,0)	3 (1,5)
Schleimlöser, nicht in Kombination mit Hustenstiller	**7 (7,2)**	**6 (6,1)**	**13 (6,7)**
Acetylcystein	4 (4,1)	1 (1,0)	5 (2,6)
Carbocistein	1 (1,0)	2 (2,0)	3 (1,5)
Kakkonto /07985901/	1 (1,0)	1 (1,0)	2 (1,0)
Erdostein	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Myrtol	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Shoseiryuto /08000301/	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Systemische Pflanzliche Antiinfektiva	**0 (0,0)**	**1 (1,0)**	**1 (0,5)**
Allium Sativum	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Pflanzliche Spasmolytika	**1 (1,0)**	**0 (0,0)**	**1 (0,5)**
Corydalis Yanhusuo Tuber mit Ipomoea Nil Samen	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Pflanzliche Weichmacher und	**0 (0,0)**	**1 (1,0)**	**1 (0,5)**

ATC-Klasse der WHO **Generischer Name**	**Ravulizumab** **(N =97)** **N (%)**	**Eculizumab** **(N =98)** **N (%)**	**Gesamt** **(N =195)** **N (%)**
Hautschutzmittel			
Avena Sativa Flüssigextrakt	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Sonstige Pflanzliche Gynäkologika,	**1 (1,0)**	**1 (1,0)**	**2 (1,0)**
Oenothera Biennis Öl/ Nachtkerzenöl	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Vitex Agnus-Castus	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Hochwirksame Schleifen-Diuretika	**2 (2,1)**	**1 (1,0)**	**3 (1,5)**
Furosemid	2 (2,1)	1 (1,0)	3 (1,5)
Hormonelle Verhütungsmittel zur systemischen Anwendung	**2 (2,1)**	**5 (5,1)**	**7 (3,6)**
Desogestrel	1 (1,0)	3 (3,1)	4 (2,1)
Levonorgestrel	1 (1,0)	1 (1,0)	2 (1,0)
Nuvaring	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Hormonantagonisten und verwandte Wirkstoffe	**0 (0,0)**	**1 (1,0)**	**1 (0,5)**
Letrozol	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Hypnotika und Beruhigungsmittel	**3 (3,1)**	**6 (6,1)**	**9 (4,6)**
Zolpidem Tartrate	1 (1,0)	2 (2,0)	3 (1,5)
Diphenhydramine Hydrochlorid	1 (1,0)	1 (1,0)	2 (1,0)
Diphenhydramin	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Melatonin	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Midazolam	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Triazolam	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Zopiclon	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Lösungsmittelzusätze, intravenös	**0 (0,0)**	**1 (1,0)**	**1 (0,5)**
Natriumchlorid	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Immunsuppressiva	**5 (5,2)**	**8 (8,2)**	**13 (6,7)**
Ciclosporin	5 (5,2)	7 (7,1)	12 (6,2)
Eculizumab	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Insuline und analoge Produkte	**1 (1,0)**	**1 (1,0)**	**2 (1,0)**
Human Mixtard	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)

ATC-Klasse der WHO **Generischer Name**	**Ravulizumab** **(N =97)** **N (%)**	**Eculizumab** **(N =98)** **N (%)**	**Gesamt** **(N =195)** **N (%)**
Insulin Glargine	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Eisenhaltige Zubereitungen	**8 (8,2)**	**4 (4,1)**	**12 (6,2)**
Eisensulfat	5 (5,2)	2 (2,0)	7 (3,6)
Eisenfumarat	2 (2,1)	0 (0,0)	2 (1,0)
Eisen	0 (0,0)	2 (2,0)	2 (1,0)
Eisengluconat	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Sacchariertes Eisenoxid	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Cholesterinsenkende Präparate, rein	**8 (8,2)**	**4 (4,1)**	**12 (6,2)**
Atorvastatin	3 (3,1)	2 (2,0)	5 (2,6)
Simvastatin	3 (3,1)	1 (1,0)	4 (2,1)
Atorvastatin Calcium	2 (2,1)	0 (0,0)	2 (1,0)
Fischöl	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Omega-3-Säurenethylester	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Leber-Therapie, Lipotropie	**1 (1,0)**	**0 (0,0)**	**1 (0,5)**
Silybum Marianum	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Niedrigwirksame Thiazid-Diuretika	3 (3,1)	0 (0,0)	3 (1,5)
Hydrochlorothiazid	3 (3,1)	0 (0,0)	3 (1,5)
Makrolid, Lincosamid und Streptogramm	**4 (4,1)**	**5 (5,1)**	**9 (4,6)**
Clarithromycin	2 (2,1)	2 (2,0)	4 (2,1)
Erythromycin	0 (0,0)	3 (3,1)	3 (1,5)
Roxithromycin	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Spiramycin	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Multivitamine, rein	**4 (4,1)**	**3 (3,1)**	**7 (3,6)**
Vitamine, o.n.A.	3 (3,1)	3 (3,1)	6 (3,1)
Multivitamine, rein Supradyne /01742801/	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
zentralwirksame Muskelrelaxantien	**1 (1,0)**	**2 (2,0)**	**3 (1,5)**
Afloqualone	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Eperison Hydrochlorid	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Methocarbamol	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)

ATC-Klasse der WHO **Generischer Name**	**Ravulizumab** **(N =97)** **N (%)**	**Eculizumab** **(N =98)** **N (%)**	**Gesamt** **(N =195)** **N (%)**
Tizanidin Hydrochlorid	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Nasale Abschwellmittel für die systemische Anwendung	**3 (3,1)**	**1 (1,0)**	**4 (2,1)**
Pseudoephedrin Hydrochlorid	2 (2,1)	1 (1,0)	3 (1,5)
Allegra-D /01367401/	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Opioide	**8 (8,2)**	**12 (12,2)**	**20 (10,3)**
Oxycodon	0 (0,0)	4 (4,1)	4 (2,1)
Co-Dafalgan	3 (3,1)	0 (0,0)	3 (1,5)
Codeinphosphat	1 (1,0)	1 (1,0)	2 (1,0)
Lamalin /01708901/	2 (2,1)	0 (0,0)	2 (1,0)
Panadein Co	1 (1,0)	1 (1,0)	2 (1,0)
Pethidin	0 (0,0)	2 (2,0)	2 (1,0)
Tramadol	0 (0,0)	2 (2,0)	2 (1,0)
Tramadol Hydrochlorid	0 (0,0)	2 (2,0)	2 (1,0)
Codein	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Hydromorphon	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Mersyndol /00327201/	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Morphium	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Morphiumsulfat	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Morphinsulfat-Pentahydrat	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Myprodol	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Procet /01554201/	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Sonstige Nahrungsergänzungsmittel- und Stoffwechselprodukte	**1 (1,0)**	**4 (4,1)**	**5 (2,6)**
Clostridium Butyricum	0 (0,0)	2 (2,0)	2 (1,0)
Acetylcystein	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Probiotika	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Ubidecarenon	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Sonstige Analgetika und Antipyretika	**35 (36,1)**	**37 (37,8)**	**72 (36,9)**
Paracetamol	31 (32,0)	33 (33,7)	64 (32,8)
Pa	2 (2,1)	2 (2,0)	4 (2,1)

ATC-Klasse der WHO **Generischer Name**	**Ravulizumab** **(N =97)** **N (%)**	**Eculizumab** **(N =98)** **N (%)**	**Gesamt** **(N =195)** **N (%)**
Gabapentin	2 (2,1)	1 (1,0)	3 (1,5)
Medinit	2 (2,1)	0 (0,0)	2 (1,0)
Acetylsalicylsäure	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Benadryl Cold und Flu	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Codral Cold	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Dolo Mobilat /00544301/	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Grippostad C	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Metamizol Magnesium	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Trind	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Sonstige antianämische Präparate	**5 (5,2)**	**9 (9,2)**	**14 (7,2)**
Epoetin Beta	1 (1,0)	4 (4,1)	5 (2,6)
Epoetin Alfa	2 (2,1)	2 (2,0)	4 (2,1)
Erythropoietin	1 (1,0)	2 (2,0)	3 (1,5)
Darbepoetin Alfa	0 (0,0)	2 (2,0)	2 (1,0)
Methoxy Polyethylene Glycol-Epoetin Beta	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Sonstige Antibiotika	**3 (3,1)**	**2 (2,0)**	**5 (2,6)**
Nitrofurantoin	1 (1,0)	1 (1,0)	2 (1,0)
Daptomycin	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Fosfomycin Trometamol	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Metronidazol	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Vancomycin	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Sonstige Antidiarrhoika	**0 (0,0)**	**1 (1,0)**	**1 (0,5)**
Racecadotril	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Sonstige Beta-Lactam-Antibiotika	**8 (8,2)**	**5 (5,1)**	**13 (6,7)**
Cefditoren Pivoxil	3 (3,1)	0 (0,0)	3 (1,5)
Ceftriaxon	1 (1,0)	2 (2,0)	3 (1,5)
Cefixim	0 (0,0)	2 (2,0)	2 (1,0)
Ceftriaxon-Natrium	2 (2,1)	0 (0,0)	2 (1,0)
Cefalexin	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Cefazolin	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)

ATC-Klasse der WHO **Generischer Name**	**Ravulizumab** **(N =97)** **N (%)**	**Eculizumab** **(N =98)** **N (%)**	**Gesamt** **(N =195)** **N (%)**
Cefditoren	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Cefpodoxim	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Cefprozil	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Meropenem	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Cephalosporine der dritten Generation	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Sonstige kardiale Präparate	**1 (1,0)**	**0 (0,0)**	**1 (0,5)**
Ivabradin Hydrochlorid	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Sonstige Erkältungspräparate	**1 (1,0)**	**1 (1,0)**	**2 (1,0)**
Frenadol /01380101/	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Pabron S Gold	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Sonstige Dermatika	**1 (1,0)**	**2 (2,0)**	**3 (1,5)**
Diclofenac	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Diclofenac Natrium	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Salactol	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Sonstige Medikamente gegen obstruktive Atemwegserkrankungen, inhalativ	**2 (2,1)**	**2 (2,0)**	**4 (2,1)**
Fluticasonpropionat	1 (1,0)	1 (1,0)	2 (1,0)
Ipratropiumbromid	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Mometasonfuroat	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Sonstige hämatologische Wirkstoffe	**1 (1,0)**	**0 (0,0)**	**1 (0,5)**
Varidase	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Sonstige Mineralergänzungsmittel	**4 (4,1)**	**3 (3,1)**	**7 (3,6)**
Magnesium	1 (1,0)	1 (1,0)	2 (1,0)
Dynamag	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Magne-B6, oral	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Magnesium mit Zink	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Natriumsulfat	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Zink	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Sonstige Nahrungsergängzungsmittel	**0 (0,0)**	**2 (2,0)**	**2 (1,0)**

ATC-Klasse der WHO Generischer Name	Ravulizumab (N =97) N (%)	Eculizumab (N =98) N (%)	Gesamt (N =195) N (%)
Fischöl	0 (0,0)	2 (2,0)	2 (1,0)
Sonstige Ophthalmologika	**1 (1,0)**	**2 (2,0)**	**3 (1,5)**
Natriumhyalurona	1 (1,0)	1 (1,0)	2 (1,0)
Carbomer	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Cyclosporin	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Andere Vitaminpräparate, rein	**2 (2,1)**	**2 (2,0)**	**4 (2,1)**
Tocopherol	2 (2,1)	1 (1,0)	3 (1,5)
Pyridoxal-5-Phosphat-Monohydrat	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Sonstige Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems	**0 (0,0)**	**1 (1,0)**	**1 (0,5)**
Sonstige Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Andere Vitaminpräparate, Kombinationen	**1 (1,0)**	**1 (1,0)**	**2 (1,0)**
Kräuter, o.n.A. mit Vitaminen, o.n.A.	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Pil-Food /02207001/	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Periphere Vasodilatatoren	**1 (1,0)**	**0 (0,0)**	**1 (0,5)**
Pentoxifyllin	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Kalium	**3 (3,1)**	**2 (2,0)**	**5 (2,6)**
Kaliumchlorid	2 (2,1)	2 (2,0)	4 (2,1)
Kalium	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Trophicard	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Kalium-sparende Diuretika	**3 (3,1)**	**1 (1,0)**	**4 (2,1)**
Spironolacton	2 (2,1)	1 (1,0)	3 (1,5)
Kaliumcanrenoat	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Progestogene	**2 (2,1)**	**2 (2,0)**	**4 (2,1)**
Chlormadinonacetat	2 (2,1)	0 (0,0)	2 (1,0)
Chlormadinon	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Nomegestrolacetat	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)

ATC-Klasse der WHO Generischer Name	Ravulizumab (N =97) N (%)	Eculizumab (N =98) N (%)	Gesamt (N =195) N (%)
Progestogene und Östrogene in Kombination	**0 (0,0)**	**1 (1,0)**	**1 (0,5)**
Kliogest	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Propulsiva	**2 (2,1)**	**1 (1,0)**	**3 (1,5)**
Domperidon	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Metoclopramid	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Mosapridcitrat	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Chinolon-Antibiotika	**16 (16,5)**	**16 (16,3)**	**32 (16,4)**
Ciprofloxacin	10 (10,3)	5 (5,1)	15 (7,7)
Levofloxacin	4 (4,1)	6 (6,1)	10 (5,1)
Ciprofloxacinhydrochlorid	1 (1,0)	2 (2,0)	3 (1,5)
Ofloxacin	1 (1,0)	2 (2,0)	3 (1,5)
Norfloxacin	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Ofloxacin Hydrochloride	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Selektive Calciumkanalblocker mit direkten kardialen Effekten	**0 (0,0)**	**1 (1,0)**	**1 (0,5)**
Diltiazem	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Selektive Calciumkanalblocker mit hauptsächlich vaskularen Effekten	**4 (4,1)**	**8 (8,2)**	**12 (6,2)**
Amlodipin	3 (3,1)	6 (6,1)	9 (4,6)
Amlodipinbesilat	1 (1,0)	1 (1,0)	2 (1,0)
Amlodipinemaleat	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Lercanidipin	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Stomatologische Präparate	**4 (4,1)**	**3 (3,1)**	**7 (3,6)**
Chlorhexidingluconat	2 (2,1)	0 (0,0)	2 (1,0)
Chlorhexidin	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Eludril /02860401/	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Natrium Gualenat Hydrat	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Stomatologische Präparate	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Zea Mays Extrakt	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)

ATC-Klasse der WHO Generischer Name	Ravulizumab (N =97) N (%)	Eculizumab (N =98) N (%)	Gesamt (N =195) N (%)
Sulfonamide und Trimethoprim	**1 (1,0)**	**1 (1,0)**	**2 (1,0)**
Trimethoprim	1 (1,0)	1 (1,0)	2 (1,0)
Tetracycline	**1 (1,0)**	**1 (1,0)**	**2 (1,0)**
Doxycyclin	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Minocyclin	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Hals- und Rachentherapeutika	**4 (4,1)**	**3 (3,1)**	**7 (3,6)**
Strepsil /00200801/	3 (3,1)	0 (0,0)	3 (1,5)
Az /07953801/	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Biclotymol	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Cepacol Anästhetikum	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Cetylpyridiniumchlorid	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Chlorhexidingluconat	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Dequaliniumchlorid	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Kräutermittel	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Schilddrüsenpräparate	**0 (0,0)**	**8 (8,2)**	**8 (4,1)**
Levothyroxin	0 (0,0)	5 (5,1)	5 (2,6)
Levothyroxin-Natrium	0 (0,0)	3 (3,1)	3 (1,5)
Tonika	**1 (1,0)**	**0 (0,0)**	**1 (0,5)**
Arginin-Hydrochlorid mit Folsäure / Inositol	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Topische Produkte gegen Gelenk- und Muskelschmerzen	**5 (5,2)**	**3 (3,1)**	**8 (4,1)**
Ibuprofen	3 (3,1)	1 (1,0)	4 (2,1)
Diclofenac-Natrium	2 (2,1)	1 (1,0)	3 (1,5)
Ketoprofen	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Nicht spezifizierte pflanzliche und traditionelle Medizin	**1 (1,0)**	**1 (1,0)**	**2 (1,0)**
Echinacea Purpurea	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Taisho Kampo Ichoyaku	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Urologika	**1 (1,0)**	**3 (3,1)**	**4 (2,1)**
Mirabegron	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)

ATC-Klasse der WHO **Generischer Name**	**Ravulizumab** **(N =97)** **N (%)**	**Eculizumab** **(N =98)** **N (%)**	**Gesamt** **(N =195)** **N (%)**
Kalium-Citrat	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Sildenafil	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Sildenafil-Citrat	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Tadalafil	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Bei Herzerkrankungen eingesetzte Vasodilatatoren	**1 (1,0)**	**0 (0,0)**	**1 (0,5)**
Glyceroltrinitrat	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Virale Impfstoffe	**20 (20,6)**	**18 (18,4)**	**38 (19,5)**
Influenza-Impfstoff	12 (12,4)	12 (12,2)	24 (12,3)
Influenza-Impfstoff, inakt. Split Virion3v	5 (5,2)	3 (3,1)	8 (4,1)
Influenza—Impfstoff, inakt. Split Virion4v	2 (2,1)	3 (3,1)	5 (2,6)
Hepatitis A-Impfstoff	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Vitamine A und D, inkl. Kombinationen dieser beiden	**5 (5,2)**	**10 (10,2)**	**15 (7,7)**
Colecalciferol	3 (3,1)	4 (4,1)	7 (3,6)
Vitamin D, o.n.A.	2 (2,1)	3 (3,1)	5 (2,6)
Alfacalcidol	0 (0,0)	2 (2,0)	2 (1,0)
Ergocalciferol	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Retinol Palmitat	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Vitamin B-Komplex, inkl. Kombinationen	**1 (1,0)**	**0 (0,0)**	**1 (0,5)**
Vitamin B-Komplex	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Vitamin B1, rein und in Kombination mit Vitamin B6 Und B12	**0 (0,0)**	**1 (1,0)**	**1 (0,5)**
Benexol B12 /06089801/	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)

ATC-Klasse der WHO **Generischer Name**	**Ravulizumab** **(N =97)** **N (%)**	**Eculizumab** **(N =98)** **N (%)**	**Gesamt** **(N =195)** **N (%)**
Vitamin B12 und Folsäure	61 (62,9)	60 (61,2)	121 (62,1)
Folsäure	60 (61,9)	59 (60,2)	119 (61,0)
Vitamin B12, o.n.A.	3 (3,1)	4 (4,1)	7 (3,6)
Cyanocobalamin	3 (3,1)	3 (3,1)	6 (3,1)
Hydroxocobalamin	1 (1,0)	1 (1,0)	2 (1,0)
Vitamin B12 und Folsäure Mecobalamin	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Vitamin B12 und Folsäure Mecobalamin	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Vitamin K und sonstige Antihämorrhagika	**0 (0,0)**	**2 (2,0)**	**2 (1,0)**
Menatetrenon	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Vitamin K, o.n.A.	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)
Jodiertes Röntgenkontrastmittel	**1 (1,0)**	**0 (0,0)**	**1 (0,5)**
Iopamidol	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Nicht kodifiziert	**0 (0,0)**	**1 (1,0)**	**1 (0,5)**
Pflanzliches Atemwegspräparat	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)

Gemäß der Leitlinie der DGHO sollte eine Therapie symptomatischer PNH-Patienten mit Komplementinhibitoren zusätzlich von supportiven Therapiemaßnahmen begleitet werden. In den beiden Studien ALXN1210-PNH-301 und Studie ALXN1210-PNH-302 wurden unterstützende Maßnahmen sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm bei Bedarf durchgeführt. Die Begleitmedikation der Studienteilnehmer ist in Tabelle 4-17 und Tabelle 4-18 im Detail dargestellt.

In der Studie ALXN1210-PNH-301 erhielten insgesamt 95,9 % aller Studienteilnehmer (98,4 % in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe, n = 123, und 95,9 % in der Eculizumab-Behandlungsgruppe, n = 113) eine **beliebige Begleitmedikation**. In der Studie ALXN1210-PNH-302 erhielten 97,9 % aller Studienteilnehmer (97,9 % in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe, n = 95, und 98,0 % in der Eculizumab-Behandlungsgruppe, n = 96) eine beliebige Begleitmedikation. Der Anteil der Patienten, die in den Behandlungsgruppen eine Begleitmedikation erhielten, war somit ähnlich. Die Anteile der Patienten, die eine Begleitmedikation erhielten, waren zudem auch zwischen den beiden Studien ähnlich.

Auf die folgenden in der PNH-Leitlinie genannten therapeutischen Maßnahmen wird im Speziellen eingegangen: Substitution von Erythrozytenkonzentraten, Gabe von Folsäure und

Vitamin B12, Substitution von Eisen, frühzeitige Therapie bakterieller Infektionen, (kurzfristige) Gabe von Steroiden, Antikoagulation und Gabe von Immunsuppressiva.

Es erhielten in Studie ALXN1210-PNH-301 insgesamt 29,3 % aller Studienteilnehmer (25,6 % in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe, n = 32, und 33,1 % in der Eculizumab-Behandlungsgruppe, n = 40) mindestens eine **Transfusion mit EK oder Vollblut** (siehe Endpunkt Transfusionsvermeidung). Somit erhielt unter der Behandlung mit Ravulizumab ein geringerer Anteil der Patienten eine Transfusion als unter der Behandlung mit Eculizumab. In Studie ALXN1210-PNH-302 erhielten insgesamt 12,3 % aller Studienteilnehmer (10,3 % in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe, n = 10, und 14,3 % in der Eculizumab-Behandlungsgruppe, n = 14) mindestens eine Transfusion mit EK oder Vollblut. Damit erhielt auch hier unter der Behandlung mit Ravulizumab ein geringerer Anteil der Patienten eine Transfusion als unter der Behandlung mit Eculizumab.

In Studie ALXN1210-PNH-301 erhielten insgesamt 54,9 % aller Studienteilnehmer (52,0 % in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe, n = 65, und 57,9 % in der Eculizumab-Behandlungsgruppe, n = 70) **Vitamin B12 und Folsäure**. In Studie ALXN1210-PNH-302 erhielten insgesamt 62,1 % aller Studienteilnehmer (62,9 % in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe, n = 61 und 61,2 % in der Eculizumab-Behandlungsgruppe, n = 60) Vitamin B12 und Folsäure.

In Studie ALXN1210-PNH-301 erhielten insgesamt 17,1 % aller Studienteilnehmer (14,4 % in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe, n = 18, und 19,8 % in der Eculizumab-Behandlungsgruppe, n = 24) Eisenpräparate zur **Substitution von Eisen**. In Studie ALXN1210-PNH-302 erhielten insgesamt 6,2 % aller Studienteilnehmer (8,2 % in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe, n = 8 und 4,1 % in der Eculizumab-Behandlungsgruppe, n = 4) Eisenpräparate.

In der Studie ALXN1210-PNH-301 wurden insgesamt 38,6 % aller Studienteilnehmer (38,4 % in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe, n = 48, und 38,8 % in der Eculizumab-Behandlungsgruppe, n = 47) mit Beta-Lactam-Antibiotika aus der Gruppe der Penizilline zur **Behandlung einer bakteriellen Infektion** behandelt. In Studie ALXN1210-PNH-302 erhielten insgesamt 52,8 % aller Studienteilnehmer (56,7 % in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe, n = 55, und 49,0 % in der Eculizumab-Behandlungsgruppe, n = 48) Beta-Lactam-Antibiotika aus der Gruppe der Penizilline.

Außerdem erhielten in Studie ALXN1210-PNH-301 insgesamt 13,0 % aller Studienteilnehmer (15,2 % in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe, n = 19, und 10,7 % in der Eculizumab-Behandlungsgruppe, n = 13) sonstige Beta-Lactam-Antibiotika. In Studie ALXN1210-PNH-302 wurden insgesamt 6,7 % aller Studienteilnehmer (8,2 % in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe, n = 8, und 5,1 % in der Eculizumab-Behandlungsgruppe, n = 5) mit sonstigen Beta-Lactam-Antibiotika behandelt.

Des Weiteren erhielten in Studie ALXN1210-PNH-301 insgesamt 26,0 % aller Studienteilnehmer (24,8 % in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe, n = 31, und 27,3 % in

der Eculizumab-Behandlungsgruppe, n = 33) eine Behandlung mit Chinolon-Antibiotika. In Studie ALXN1210-PNH-302 erhielten insgesamt 16,4 % aller Studienteilnehmer (16,5 % in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe, n = 16, und 16,3 % in der Eculizumab-Behandlungsgruppe, n = 16) Chinolon-Antibiotika.

Im Rahmen einer **Behandlung mit Steroiden** erhielten in Studie ALXN1210-PNH-301 insgesamt 24,4 % aller Studienteilnehmer (24,8 % in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe, n = 31, und 24,0 % in der Eculizumab-Behandlungsgruppe, n = 29) reine Corticosteroide zur systemischen Anwendung. In Studie ALXN1210-PNH-302 wurden insgesamt 5,6 % aller Studienteilnehmer (9,3 % in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe, n = 9, und 2,0 % in der Eculizumab-Behandlungsgruppe, n = 2) mit reinen systemisch wirkenden Corticosteroiden behandelt.

Zudem wurden in der Studie ALXN1210-PNH-301 insgesamt 4,9 % aller Studienteilnehmer (4,8 % in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe, n = 6, und 5,0 % in der Eculizumab-Behandlungsgruppe, n = 6) mit reinen Corticosteroiden zur nicht-systemischen Anwendung behandelt. In Studie ALXN1210-PNH-302 erhielten insgesamt 2,1 % aller Studienteilnehmer (2,1 % in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe, n = 2, und 2,0 % in der Eculizumab-Behandlungsgruppe, n = 2) reine Corticosteroide zur nicht-systemischen Anwendung.

Des Weiteren erhielten in Studie ALXN1210-PNH-301 insgesamt 4,5 % aller Studienteilnehmer (3,2 % in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe, n = 4, und 5,8 % in der Eculizumab-Behandlungsgruppe, n = 7) anabole Steroide. In Studie ALXN1210-PNH-302 erhielten insgesamt 1,5 % aller Studienteilnehmer (2,1 % in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe, n = 2, und 1,0 % in der Eculizumab-Behandlungsgruppe, n = 1) anabole Steroide.

Im Rahmen einer **Antikoagulationstherapie** erhielten in Studie ALXN1210-PNH-301 insgesamt 31,3 % aller Studienteilnehmer (29,6 % in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe, n = 37, und 33,1 % in der Eculizumab-Behandlungsgruppe, n = 40) Antikoagulanz. In Studie ALXN1210-PNH-302 erhielten insgesamt 22,6 % aller Studienteilnehmer (26,8 % in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe, n = 26, und 18,4 % in der Eculizumab-Behandlungsgruppe, n = 18) ein Antikoagulanz.

Mit **Immunsuppressiva** wurden in Studie ALXN1210-PNH-301 insgesamt 10,2 % aller Studienteilnehmer (9,6 % in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe, n = 12, und 10,7 % in der Eculizumab-Behandlungsgruppe, n = 13) behandelt. In Studie ALXN1210-PNH-302 erhielten insgesamt 6,7 % aller Studienteilnehmer (5,2 % in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe, n = 5, und 8,2 % in der Eculizumab-Behandlungsgruppe, n = 8) Immunsuppressiva. Der Anteil der Patienten, der Immunsuppressiva erhielt, war damit in beiden Studien in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe nur leicht geringer als in der Eculizumab-Behandlungsgruppe.

Zusammenfassend wurden sowohl in der Studie ALXN1210-PNH-301 als auch in der Studie ALXN1210-PNH-302 die in der deutschen PNH-Leitlinie beschriebenen unterstützenden

Maßnahmen durchgeführt, sodass die Interventionen der beiden randomisierten Studien der deutschen Versorgungsrealität entsprechen.

Extensionsphase

Nach Abschluss aller Untersuchungen an Tag 183 der randomisierten Behandlungsphase hatten in beiden Studien (**ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302**) alle Patienten die Möglichkeit, die Studienteilnahme während der Extensionsphase unter Behandlung mit Ravulizumab fortzuführen. Die Extensionsphase begann mit der Verabreichung der Studienmedikation an Tag 183 und war geplant entweder bis zur Marktzulassung (gemäß landesspezifischen Regulationen) von Ravulizumab oder für eine Dauer von bis zu 2 Jahren, je nachdem, welches der Ereignisse früher eintrat. Während der Extensionsphase wurden alle Patienten mit Ravulizumab behandelt. Patienten, die während der primären Evaluationsphase bereits mit Ravulizumab behandelt wurden, setzten die Behandlung gemäß Dosierungsschema in Form von Erhaltungsdosen fort. Patienten, die während der primären Evaluationsphase mit Eculizumab behandelt worden waren und die Behandlung umstellten, erhielten an Tag 183 eine Induktionsdosis Ravulizumab und 2 Wochen später sowie nachfolgend alle 8 Wochen eine Erhaltungsdosis Ravulizumab (siehe Tabelle 4-13).

Anzahl der Studienteilnehmer

In Studie **ALXN1210-PNH-301** wurden 285 Patienten gescreent. Von den gescreenten Patienten erfüllten 246 Patienten alle Einschlusskriterien und wurden in die Studie eingeschlossen und randomisiert den Behandlungsgruppen zugewiesen. In der randomisierten Behandlungsphase wurden 125 Patienten mit Ravulizumab und 121 Patienten mit Eculizumab behandelt und in die Analyse zur Evaluation der klinischen Wirksamkeit von Ravulizumab im Rahmen der primären Evaluationsphase (1. Datenschnitt) eingeschlossen. Hiervon schlossen alle 125 Patienten aus der Ravulizumab-Behandlungsgruppe und 119 Patienten aus der Eculizumab-Behandlungsgruppe die randomisierte Behandlungsphase ab. Gründe für einen Therapieabbruch waren die Rücknahme der Einwilligung sowie die Entscheidung des Arztes (jeweils 1 Patient der Eculizumab-Behandlungsgruppe). 124 Patienten aus der Ravulizumab-Behandlungsgruppe und 119 Patienten aus der Eculizumab-Behandlungsgruppe setzten die Studie im Rahmen der Extensionsphase fort und wurden auch in die Analyse zur Evaluation der klinischen Wirksamkeit von Ravulizumab im Rahmen der ersten 26 Wochen der Extensionsphase (2. Datenschnitt) eingeschlossen. In Studie **ALXN1210-PNH-302** wurden 208 Patienten gescreent. Von den gescreenten Patienten erfüllten 197 Patienten alle Einschlusskriterien und wurden in die Studie eingeschlossen und randomisiert den Behandlungsgruppen zugewiesen. 98 Patienten wurden einer Behandlung mit Ravulizumab und 99 Patienten wurden einer Behandlung mit Eculizumab zugeteilt. Hiervon erhielt in beiden Behandlungsgruppen jeweils ein Patient die zugeteilte Intervention aufgrund der Rücknahme der Einwilligung nicht. Somit wurden 97 Patienten mit Ravulizumab und 98 Patienten mit Eculizumab behandelt und in die Analyse zur Evaluation der klinischen Wirksamkeit von Ravulizumab im Rahmen der primären Evaluationsphase (1. Datenschnitt) eingeschlossen. Hiervon schlossen 96 Patienten aus der Ravulizumab-Behandlungsgruppe und 95 Patienten aus der Eculizumab-Behandlungsgruppe die randomisierte Behandlungsphase ab. Gründe für den Therapieabbruch waren die Rücknahme der

Einwilligung (jeweils 1 Patient in beiden Behandlungsgruppen) sowie fehlende Wirksamkeit und Schwangerschaft (je 1 Patient in der Eculizumab-Behandlungsgruppe). Alle Patienten, die die randomisierte Behandlungsphase abgeschlossen hatten, setzten die Studie im Rahmen der Extensionsphase fort und wurden auch in die Analyse zur Evaluation der klinischen Wirksamkeit von Ravulizumab im Rahmen der ersten 26 Wochen der Extensionsphase (2. Datenschnitt) eingeschlossen.

Zeitraum und Datenschnitte

In Studie ALXN1210-PNH-301 erfolgte die Behandlung des ersten Patienten am 20.12.2016. Der letzte Patient schloss die 26-wöchige primäre Evaluationsphase am 25.01.2018 ab. In Studie ALXN1210-PNH-302 erfolgte die Behandlung des ersten Patienten am 05.06.2017. Der letzte Patient schloss die 26-wöchige primäre Evaluationsphase am 08.03.2018 ab.

In beiden Studien (ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302) sind insgesamt drei Datenschnitte vorgesehen. Der erste Datenschnitt erfolgte geplant nach Abschluss der primären Evaluationsphase durch alle behandelten Patienten und entspricht den hier gezeigten vollständigen Daten zur Wirksamkeitsanalyse während dieses Zeitraums. In Studie ALXN1210-PNH-301 erfolgte der Daten-Cutoff für die primäre Evaluationsphase am 06.03.2018, in Studie ALXN1210-PNH-302 erfolgte der Cutoff am 17.04.2018. Ein zweiter Datenschnitt wurde jeweils nach 26-wöchiger Behandlung in der Extensionsphase im Kontext des Zulassungsprozesses in Japan durchgeführt. In Studie ALXN1210-PNH-301 erfolgte der Daten-Cutoff für die ersten 26 Wochen der Extensionsphase am 04.09.2018, in Studie ALXN1210-PNH-302 erfolgte der Cutoff am 07.09.2018. Im vorliegenden Nutzendossier wurden die Daten dieses Datenschnittes nach Empfehlung des G-BA zur Beurteilung von Langzeiteffekten der Behandlung mit Ravulizumab verwendet. Ein dritter Datenschnitt ist zum Abschluss der Extensionsphase durch alle behandelten Patienten geplant.

Analysepopulationen

Für beide Studien (ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302) wurden folgende Populationen für die Analyse vordefiniert:

Das **Full Analysis Set (FAS)** ist die Primärpopulation für die Analysen zur klinischen Wirksamkeit und umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis der randomisierten Behandlung erhielten (Ravulizumab oder Eculizumab). Der Vergleich der Wirksamkeit der Behandlung erfolgte auf Basis der randomisierten Behandlungsgruppe unabhängig davon, welche Behandlung ein Patient letztendlich erhielt. In Studie ALXN1210-PNH-301 mussten die Patienten für eine Berücksichtigung in FAS zusätzlich an mindestens einer Untersuchung nach Verabreichung der ersten Infusion der randomisierten Studienmedikation teilgenommen haben.

Das **Per Protocol Set (PP-Set)** umfasste alle Patienten des FAS, die während der randomisierten Behandlungsphase keine Dosis von Ravulizumab oder nicht mehr als eine Dosis von Eculizumab verpasst sowie zu keinem Zeitpunkt die falsche randomisierte Behandlung erhalten hatten und den im Protokoll spezifizierten Transfusionsrichtlinien

folgten. Das PP-Set wurde für die Analyse der (co-)primären sowie wichtigsten sekundären Wirksamkeits-Endpunkte zusätzlich zum FAS herangezogen.

Das **Safety Set** umfasste alle Patienten, die mindestens eine Gabe der randomisierten Behandlung mit Ravulizumab oder Eculizumab erhalten hatten, wobei das tatsächlich verabreichte Arzneimittel unabhängig von der randomisiert zugeteilten Behandlungsgruppe für die Analyse herangezogen wurde, sofern der Patient diese Studienmedikation bei allen Behandlungen erhalten hatte. Das Safety Set wurde für alle Analysen zur Sicherheit und Immunogenität herangezogen.

Das **Extensionsset** umfasste alle Patienten, die die Studienteilnahme im Rahmen der Extensionsphase fortführten.

Patientencharakteristika

Demographische Charakteristika zur Baseline

Das Alter der Patienten lag zum Zeitpunkt der ersten Infusion mit der Studienmedikation in Studie ALXN1210-PNH-301 bei durchschnittlich 45,5 Jahren und in Studie ALXN1210-PNH-302 bei durchschnittlich 47,7 Jahren. Das mittlere Alter der Patienten war zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar (Ravulizumab vs. Eculizumab: ALXN1210-PNH-301: 44,8 ± 15,2 Jahre vs. 46,2 ± 16,2 Jahre; ALXN1210-PNH-302: 46,6 ± 14,4 Jahre vs. 48,8 ± 14,0 Jahre). Das Geschlechterverhältnis (w/m) lag in Studie ALXN1210-PNH-301 bei 45,5/54,5 % bzw. in Studie ALXN1210-PNH-302 bei 49,7/50,3 % und war ebenfalls vergleichbar in den beiden Behandlungsarmen (Ravulizumab vs. Eculizumab: ALXN1210-PNH-301: 48,0/52,0 % vs. 43,0/57,0 %; ALXN1210-PNH-302: 48,5/51,5 % vs. 51,0/49,0 %). Es waren 38,2 % (ALXN1210-PNH-301) bzw. 56,9 % (ALXN1210-PNH-302) aller Studienteilnehmer kaukasisch (ALXN1210-PNH-301: Ravulizumab vs. Eculizumab: 34,4 % vs. 42,2 %; ALXN1210-PNH-302: 51,5 % vs. 62,2 %).

Das Durchschnittskörpergewicht lag bei 68,7 kg (ALXN1210-PNH-301) bzw. 72,9 kg (ALXN1210-PNH-302) und die meisten Patienten hatten ein Körpergewicht in der Kategorie ≥ 60 bis < 100 kg. Auch die Verteilung der Patienten auf die Körpergewichtskategorien, die für die Dosierung von Ravulizumab ausschlaggebend sind, war zwischen den Studien (ALXN1210-PNH-301 vs. ALXN1210-PNH-302: ≥ 40 bis < 60 kg: 32,1 % vs. 25,1 %; ≥ 60 bis < 100 kg: 65,0 % vs. 69,7 %; ≥ 100 kg: 2,8 % vs. 5,1 %) sowie zwischen den Behandlungsgruppen ähnlich (Ravulizumab vs. Eculizumab: ALXN1210-PNH-301: ≥ 40 bis < 60 kg: 32,8 % vs. 31,4 %; ≥ 60 bis < 100 kg: 63,2 % vs. 66,9 %; ≥ 100 kg: 4,0 % vs. 1,7 %; ALXN1210-PNH-302: ≥ 40 bis < 60 kg: 27,8 % vs. 22,4 %; ≥ 60 bis < 100 kg: 63,9 % vs. 75,5 %; ≥ 100 kg: 8,2 vs. 2,0 %).

Insgesamt waren die demographischen Charakteristika zur Baseline zwischen den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 sowie auch zwischen den beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung konnte nur eine

begrenzte Anzahl von Patienten in die Studien eingeschlossen werden, sodass im Hinblick auf das Merkmal Ethnizität kein Gleichgewicht zwischen den Behandlungsarmen bzw. zwischen den beiden Studien erreicht werden konnte. Dennoch waren hinsichtlich der demographischen Faktoren Durchschnittsalter bei Erhalt der ersten Infusion mit der Studienmedikation, dem Geschlechterverhältnis sowie der Verteilung der Patienten auf die für die Dosierung von Ravulizumab maßgeblichen Körpergewichtskategorien keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie auch zwischen den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 zu erkennen.

Krankheitscharakteristika

Die Diagnose der PNH lag zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung zur Studienteilnahme in Studie ALXN1210-PNH-301 durchschnittlich 6,6 ± 7,8 Jahre und in Studie ALXN1210-PNH-302 mit durchschnittlich 12,2 ± 8,9 Jahre fast doppelt so lange zurück. Zwischen den Behandlungsarmen ließen sich jeweils keine Unterschiede erkennen (Ravulizumab vs. Eculizumab: ALXN1210-PNH-301: 6,7 ± 8,1 Jahre vs. 6,4 ± 7,5 Jahre; ALXN1210-PNH-302: 12,4 ± 8,4 Jahre vs. 11,9 ± 9,4 Jahre).

In Studie ALXN1210-PNH-301 hatte mit 82,5 % ein deutlich höherer Anteil der (behandlungsnaiven) Patienten in den vergangenen zwölf Monaten eine Bluttransfusion mit EK oder Vollblut erhalten als bei den (bereits mit Eculizumab behandelten) Patienten in Studie ALXN1210-PNH-302 (12,8 %). Zwischen den Behandlungsgruppen innerhalb der einzelnen Studien zeigten sich jeweils keine relevanten Unterschiede (Ravulizumab vs. Eculizumab: ALXN1210-PNH-301: 82,4 % vs. 82,6 %; ALXN1210-PNH-302: 13,4 % vs. 12,2 %). Die mittlere Anzahl an Bluttransfusionen lag in Studie ALXN1210-PNH-301 mit 6,2 ± 5,8 nur geringfügig höher als in Studie ALXN1210-PNH-302 (3,8 ± 4,4 Transfusionen). Zwischen den Behandlungsgruppen innerhalb der einzelnen Studien zeigten sich hier ebenfalls keine wesentlichen Unterschiede (Ravulizumab vs. Eculizumab: ALXN1210-PNH-301: 6,6 ± 6,0 % vs. 5,7 ± 5,5 %; ALXN1210-PNH-302: 4,9 ± 5,5 % vs. 2,5 ± 2,3 %).

Zur Baseline lag die Gesamt-PNH-Klongröße von Erythrozyten in Studie ALXN1210-PNH-301 bei 38,57 ± 23,43 % und war somit deutlich niedriger als in Studie ALXN1210-PNH-302 (60,05 ± 31,89 %). Dieser Unterschied ist auf die Vorbehandlung der Patienten in Studie ALXN1210-PNH-302 mit Eculizumab zurückzuführen, wodurch eine Hämolyse der Erythrozyten unterbunden wird und somit mehr PNH-Erythrozyten nachweisbar sind als bei den behandlungsnaiven Patienten in Studie ALXN1210-PNH-301. Zwischen den Behandlungsgruppen ließen sich jedoch keine Unterschiede in der Gesamt-PNH-Klongröße von Erythrozyten erkennen (Ravulizumab vs. Eculizumab: ALXN1210-PNH-301: 38,40 ± 23,75 % vs. 38,74 ± 23,19 %; ALXN1210-PNH-302: 60,63 ± 32,52 % vs. 59,47 ± 31,41 %).

Die Gesamt-PNH-Klongröße von Granulozyten, welche ebenfalls ein Diagnosekriterium der PNH darstellt, war mit 84,74 ± 19,97 % (ALXN1210-PNH-301) bzw. 83,3 ± 22,46 % (ALXN1210-PNH-302) in beiden Studien vergleichbar. Auch zwischen den Behandlungsarmen zeigten sich keine Unterschiede (Ravulizumab vs. Eculizumab:

ALXN1210-PNH-301: 84,22 ± 20,96 % vs. 85,28 ± 18,98 %; ALXN1210-PNH-302: 82,63 ± 23,60 % vs. 83,95 ± 21,38 %).

Der LDH-Spiegel zur Baseline, der ein direktes Maß für die Hämolyse ist und daher als Maß für die Krankheitsschwere der PNH herangezogen wird, lag in Studie ALXN1210-PNH-301 durchschnittlich (SD) bei 1606,4 (752,7) und war somit deutlich höher als in Studie ALXN1210-PNH-302 (231,64 ± 49,22 U/L). Dieser Unterschied ist darauf zurückzuführen, dass die Patienten in Studie ALXN1210-PNH-302 vor Behandlungsbeginn mit Eculizumab behandelt worden waren. LDH wird während dem Prozess der PNH-assoziierten Hämolyse aus den Erythrozyten freigesetzt. Bei einer Behandlung mit Eculizumab kann durch die Inhibition des Komplementsystems die intravaskuläre Hämolyse und damit die Freisetzung von LDH verhindert werden. In dieser Studie war ein LDH-Spiegel von ≤ 1,5-fach ULN bei Screening außerdem ein Studieneinschlusskriterium. Zwischen den Behandlungsarmen waren keine Unterschiede im LDH-Spiegel zur Baseline erkennbar (Ravulizumab vs. Eculizumab: ALXN1210-PNH-301: 1633,53 ± 778,75 U/L vs. 1578,30 ± 727,06 U/L; ALXN1210-PNH-302: 228,01 ± 48,71 U/L vs. 235,22 ± 49,71 U/L).

Hinsichtlich der Stratifizierung kam es in beiden Studien zu geringfügigen Abweichungen zwischen der Stratifizierung zum Zeitpunkt der Randomisierung und der tatsächlich beobachteten Stratifizierung. In Studie ALXN1210-PNH-301 waren hiervon beim Stratifizierungsfaktor LDH zum Zeitpunkt des Screenings insgesamt 5 Patienten betroffen, in Studie ALXN1210-PNH-302 kam es bei Stratifizierung nach Transfusionsvorgeschichte bei 3 Patienten zu Abweichungen. In beiden Studien hatten diese Abweichungen jedoch keine Auswirkung auf die Gleichverteilung der Stratifizierungsmerkmale zwischen den Behandlungsgruppen. Die Wirksamkeitsanalyse innerhalb der Studien erfolgte in beiden Fällen auf Basis der beobachteten Stratifizierungsgruppen. Die Zugehörigkeit der Patienten zu den 6 (ALXN1210-PNH-301) bzw. 2 beobachteten Stratifizierungsgruppen (ALXN1210-PNH-302) war innerhalb der Studien zwischen den Behandlungsgruppen ähnlich (siehe Tabelle 4-15). Somit waren die Stratifizierung hinsichtlich der Faktoren LDH-Spiegel und Transfusionsvorgeschichte und die weitere Randomisierung erfolgreich.

In beiden Studien zeigten in beiden Behandlungsarmen mindestens 98 % der Patienten zu einem beliebigen Zeitpunkt vor der Einverständniserklärung zur Studienteilnahme mindestens ein PNH-assoziiertes Symptom. Die relative Häufigkeit, mit denen die Patienten einzelne Symptome hatten, war hierbei in den beiden Gruppen jeweils ähnlich (siehe Tabelle 4-15). Insgesamt hatten 17,1 % (ALXN1210-PNH-301) bzw. 25,6 % der Studienpopulation (ALXN1210-PNH-302) jemals eine Vorgeschichte von MAVE. Zwischen den Behandlungsgruppen zeigten sich hierbei keine bedeutsamen Unterschiede (Ravulizumab vs. Eculizumab: ALXN1210-PNH-301: 13,6 % vs. 20,7 %; ALXN1210-PNH-302: 28,9 % vs. 22,4 %). Auch die relative Häufigkeit, mit denen Patienten die unterschiedlichen Ereignisse aufwiesen, waren in beiden Behandlungsgruppen ähnlich (siehe Tabelle 4-15).

Insgesamt zeigten sich bei den Krankheitscharakteristika hinsichtlich Transfusionsvorgeschichte, PNH-Klongröße, LDH-Spiegel, PNH-assoziierte Symptome und MAVE-Vorgeschichte keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen

innerhalb der beiden Studien. Auch die Zugehörigkeit der Patienten zu den vordefinierten Stratifizierungsgruppen, für die die Faktoren Transfusionsvorgeschichte (beide Studien) und LDH-Spiegel zum Zeitpunkt des Screenings (nur ALXN1210-PNH-301) herangezogen wurden, war zwischen den Behandlungsgruppen innerhalb der einzelnen Studien vergleichbar. Zwischen den Studien zeigten sich dagegen zur Baseline relevante Unterschiede hinsichtlich Transfusionsbedarf, der PNH-Erythrozyten-Klongröße sowie des LDH-Spiegels. Diese begründen sich auf den Unterschieden in der Behandlungsvorgeschichte (naiv vs. Eculizumab-vorbehandelt) sowie auf den entsprechend unterschiedlich gewählten Einschlusskriterien (z.B. LDH-Spiegel von ≥ 1,5-fach ULN vs. LDH-Spiegel von ≤ 1,5-fach ULN). Dabei wiesen die Komplementinhibitor-naiven Patienten der Studie ALXN1210-PNH-301 im Durchschnitt zu Studienbeginn erwartungsgemäß eine höhere Krankheitsschwere der PNH auf als die bereits mit Eculizumab behandelten Patienten der Studie ALXN1210-PNH-302.

Behandlungscharakteristika

In Studie ALXN1210-PNH-301 wurden alle randomisierten Patienten mit der Studienmedikation behandelt. 2 der 246 behandelten Studienteilnehmer (0,8 %), beide aus der Eculizumab-Behandlungsgruppe, brachen die Therapie vorzeitig ab. Gründe hierfür waren die Entscheidung des Arztes sowie die Rücknahme der Einwilligung durch den Patienten. Keiner der Patienten in der Ravulizumab-Gruppe beendete die Therapie vorzeitig. In Studie ALXN1210-PNH-302 zogen 2 der 197 randomisierten Patienten die Einwilligung vor Behandlungsbeginn zurück. Von den verbleibenden 195 behandelten Studienteilnehmern brachen insgesamt 4 Patienten (2,1 %) die Therapie vorzeitig ab. Gründe für den Therapieabbruch waren die Rücknahme der Einwilligung durch den Patienten (jeweils ein Patient in beiden Behandlungsgruppen) sowie fehlende Wirksamkeit und Schwangerschaft (jeweils ein Patient in der Eculizumab-Behandlungsgruppe).

Während der primären Evaluationsphase erhielten in Studie ALXN1210-PNH-301 alle Patienten in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe alle geplanten Infusionen, während ein Patient in der Eculizumab-Behandlungsgruppe eine geplante Infusion nicht erhielt (99,2 % Patientencompliance). In Studie ALXN1210-PNH-302 erhielten alle Patienten alle geplanten Infusionen (100 % Patientencompliance).

Es lagen in beiden Studien und in beiden Behandlungsarmen somit keine relevanten Therapie- und Studienabbruchraten vor, und die Patientencompliance war hoch.

Patientenrelevante Endpunkte

Für die Beschreibung des Zusatznutzens von Ravulizumab werden folgende patientenrelevante Endpunkte herangezogen:

Mortalität

Die Mortalität wurde in den Studien nicht untersucht, da PNH-Patienten unter der Behandlung mit Eculizumab eine ähnliche Lebenserwartung wie die restliche Bevölkerung haben (4).

Morbidität

- Hämolyse:
  - Prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels von Baseline bis Tag 183 (PEP) sowie bis Tag 365 (EP)
  - Patientenanteil mit normalisiertem LDH-Spiegel von ≤ 1-fach ULN, d.h. ≤ 246 U/L (LDH-Normalisierung, LDH-N) von Tag 29 (erster geplanter Bewertungsstatus nach Beginn der Gabe von Erhaltungsdosen) bis Tag 183 (PEP) sowie bis Tag 365 (EP)
  - Zeit bis LDH-N (nur erhoben in Studie ALXN1210-PNH-301)
- Durchbruchhämolyse
  - Patientenanteil mit Durchbruchhämolyse, definiert als ein Neuauftreten oder eine Verschlimmerung von mindestens einem Symptom oder Anzeichen von intravaskulärer Hämolyse (Fatigue, Hämoglobinurie, Abdominalschmerzen, Kurzatmigkeit [Dyspnoe], Anämie [Hämoglobin <10 g/dL], schweres unerwünschtes vaskuläres Ereignis [MAVE] einschließlich Thrombose, Dysphagie oder erektile Dysfunktion) und einem LDH-Spiegel ≥2-fach ULN (LDH-ULN: 246 U/L), nachdem unter der Therapie zuvor eine Reduktion des LDH-Spiegels auf das < 1,5-fache der oberen Normgrenze zu beobachten gewesen war
- Transfusionsvermeidung
  - Patientenanteil, der bis Tag 183 (PEP) sowie bis Tag 365 (EP) gemäß der im Studienprotokoll spezifizierten Richtlinien keine Transfusion benötigte
  - Einheiten von EK, die bis Tag 183 (PEP) sowie bis Tag 365 (EP) transfundiert wurden
  - Anzahl der Transfusionen, die bis Tag 183 (PEP) sowie bis Tag 365 (EP) verabreicht wurden
- Klinische Manifestationen der PNH
  - Veränderung klinischer Manifestationen der PNH mit den Symptomen Gelbverfärbung der Augen, Verfärbung des Morgenurins, Brustschmerzen, Kurzatmigkeit (Dyspnoe), Kopfschmerzen, Fatigue, abdominale Schmerzen, Verwirrtheit, Schluckbeschwerden und Erektile Dysfunktion von Baseline bis Tag 183 anhand eines Patientenfragebogens
  - Veränderung klinischer Manifestationen der PNH mit den Symptomen Fatigue, Brustschmerzen, abdominale Schmerzen, Dyspnoe, Dysphagie, erektile Dysfunktion und rot/dunkel Urinfärbung bzw. Hämoglobinurie von Baseline bis Tag 365 durch die Einschätzung des Prüfarztes
- Fatigue

- FACIT-Fatigue-Skala: Veränderung der Fatigue, bewertet auf Basis der Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue-Skala, Version 4, von Baseline bis Tag 183 (PEP) sowie bis Tag 365 (EP)

- Hämoglobin-Stabilisierung
  - Patientenanteil mit stabilisiertem Hämoglobin-Spiegel, definiert als kein Absinken des Hämoglobin-Spiegels um ≥ 2 g/dL relativ zur Baseline bei gleichzeitiger Transfusionsfreiheit bis Tag 183 (PEP) sowie bis Tag 365 (EP)
- Schweres unerwünschtes vaskuläres Ereignise (MAVE)
  - Häufigkeit von MAVE bis Tag 183 (PEP) sowie bis Tag 365 (EP)

Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - EORTC QLQ-C30: Veränderung in der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire-Core 30-Skala (QLQ-C30), Version 3.0, von Baseline bis Tag 183 (PEP) sowie bis Tag 365 (EP)

Sicherheit

- Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE) und schweren unerwünschten Ereignissen (SUE)
  - Inzidenz von UE und SUE
  - Immunogenität (*anti drug antibodies*, gegen den Wirkstoff oder das Arzneimittel gerichtete Antikörper, ADA)

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die klinischen Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 sind randomisierte, aktiv kontrollierte, multizentrische Studien der Phase 3. In beiden Studien wurde die Mehrzahl der Patienten in europäischen Zentren behandelt (ALXN1210-PNH-301: n = 91; 37,0 %; ALXN1210-PNH-302: n = 128; 65,6 %), darunter auch Zentren in Deutschland. Zudem war in beiden Studien jeweils ein substanzieller Anteil kaukasischer Patienten eingeschlossen (ALXN1210-PNH-301: n = 94, 38,2 %; ALXN1210-PNH-302: n = 111, 56,9 %). Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der damit verbundenen erschwerten Patientenrekrutierung war die Patientenzahl limitiert und eine Erhöhung des Anteils europäischer Zentren und kaukasischer Patienten nicht möglich.

Die aktuelle deutsche Leitlinie zur Behandlung der PNH bei hämolytisch symptomatischen Patienten sieht eine Therapie mit Eculizumab standardmäßig vor (8). Daher berücksichtigt die Studie ALXN1210-PNH-302 durch den Einschluss von Patienten, die bis vor Studienbeginn mit Eculizumab behandelt worden waren, den deutschen Versorgungskontext in besonderer Weise. In der Studie ALXN1210-PNH-301 wurden dagegen Komplementinhibitor-naive Patienten untersucht. Die Einschlusskriterien entsprachen hierbei den Empfehlungen der deutschen Leitlinie zur Behandlung der PNH bei hämolytisch symptomatischen Patienten (8). Dabei ist das mittlere Alter bei PNH-Diagnose der in der Studie ALXN1210-PNH-301

untersuchten Patienten (Ravulizumab: 37,9 ± 14,9 Jahre, Eculizumab: 39,6 ± 16,7 Jahre) mit dem Alter der PNH-Patienten des Patientenregisters in Deutschland zu Krankheitsbeginn vergleichbar (41,8 ± 19,1 Jahre). Auch die Verteilung der Patienten auf die Alterskategorien ist ähnlich (ALXN1210-PNH-301: 18-65 Jahre: 87,0 %, > 65 Jahre: 13,0 %; erwachsene PNH-Patienten in Deutschland: 18–65 Jahre: 84,5 %, > 65 Jahre: 15,5 %) (107). Ebenso ist die Geschlechterverteilung der Patienten in den Studien ALXN1210-PNH-301 (weiblich: 45,5 %, männlich: 54,5 %) und ALXN1210-PNH-302 (weiblich: 49,7 %, männlich: 50,3 %) mit der Geschlechterverteilung der PNH-Patienten in Deutschland vergleichbar (weiblich: 52,6 %, männlich: 47,4 %) (107)

Zusammenfassend sind die Ergebnisse der Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 insbesondere in Anbetracht der Seltenheit der Erkrankung PNH, der Untersuchung von mit Eculizumab behandelten Patienten und der demographischen Charakteristika der Patienten auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ALXN1210-PNH-301							
PEP	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja	Hoch
EP	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nein	Nein	Ja	Nein	Hoch
ALXN1210-PNH-302							
PEP	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja	Hoch
EP	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nein	Nein	Ja	Nein	Hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 handelt es sich um multizentrische, randomisierte, offene, aktiv-kontrollierte Phase-3-Studien zur Überprüfung der Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab. In Studie ALXN1210-PNH-301 wurden erwachsene Patienten mit PNH, die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren therapiert worden waren, untersucht. In Studie ALXN1210-PNH-302 wurden erwachsene Patienten mit PNH, die bis unmittelbar vor Studienbeginn mindestens sechs Monate mit Eculizumab behandelt worden waren und sich klinisch stabil zeigten, eingeschlossen.

In beiden Studien wurden Patienten, die alle Kriterien für einen Studieneinschluss erfüllten, für die primäre Behandlungsphase randomisiert einer 26-wöchigen Behandlung mit Ravulizumab oder Eculizumab zugewiesen. Die Studienteilnehmer wurden auf Basis der medizinischen Vorgeschichte in Bezug auf erhaltene Transfusionen (innerhalb eines Jahres vor Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation; Studie ALXN1210-PNH-301: 0, 1 bis 14, > 14 erhaltene EK-Einheiten; Studie ALXN1210-PNH-302: ja oder nein) sowie in Studie ALXN1210-PNH-301 zusätzlich auf Basis des LDH-Spiegels zum Zeitpunkt des Screenings (LDH 1,5 bis < 3-fach ULN oder LDH ≥ 3-fach ULN) in sechs Gruppen (Studie ALXN1210-PNH-301) bzw. zwei Gruppen (Studie ALXN1210-PNH-302) stratifiziert. Die Patienten innerhalb einer jeden Stratifizierungsgruppe wurden dann in einem Verhältnis von 1:1 den beiden Behandlungsarmen zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte auf Basis einer computergenerierten Zufallssequenz und mittels Sprachdialogsystem bzw. interaktivem Web-basierten Dialogsystem (*Interactive Voice/Web Response System*, IxRS). Es ist somit von einer adäquat erzeugten Randomisierungssequenz sowie einer zuverlässigen Verdeckung der Gruppenzuteilung auszugehen.

Die Extensionsphase ist, je nachdem, welches der Ereignisse früher eintritt, bis zur Marktzulassung von Ravulizumab gemäß landesspezifischen Regulationen oder für eine Dauer von bis zu 2 Jahre geplant. Während dieser aktuell fortlaufenden Studienphase werden alle Patienten mit Ravulizumab behandelt. Daher wurde keine Randomisierung vorgenommen.

Beide Studien waren nicht verblindet. Das offene Studiendesign begründet sich auf den Unterschieden in der Infusionshäufigkeit zwischen den beiden untersuchten Behandlungen. Die Gabe der Therapien als intravenöse Infusionen erfolgte als Erhaltungsdosis bei Ravulizumab alle acht Wochen, bei Eculizumab dagegen alle zwei Wochen. Eine Verblindung von Patienten und behandelnden Personen hätte daher eine Verabreichung einer Reihe von Placebo-Infusionen in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe erfordert, um dem Dosierungsschema von Eculizumab zu gleichen, und war somit nicht im Interesse der Patienten.

Es wurden alle a priori definierten Analysen durchgeführt und berichtet. Zusätzlich wurden post-hoc Analysen durchgeführt, um den Anforderungen an das Dossier gemäß G-BA-Verfahrensordnung, (78) gerecht zu werden. Damit liegt bei beiden Studien eine

ergebnisunabhängige Berichterstattung vor. Für die Dauer der primären Evaluationsphase bis Studienwoche 26 liegen bei beiden Studien keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen können, vor. Während der Extensionsphase beider Studien wurden alle Patienten mit Ravulizumab behandelt, sodass sich aus dem fehlenden Kontrollarm potenziell Verzerrungen ergeben können.

Zusammenfassend ist bei den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 von einer adäquaten Randomisierung mit adäquat erzeugter Randomisierungssequenz und zuverlässiger Verdeckung der Gruppenzuteilung auszugehen. Auf eine Verblindung der Patienten und behandelnden Personen wurde aufgrund der unterschiedlichen Infusionshäufigkeiten in den beiden Behandlungsarmen und daraus resultierenden ethischen Überlegungen verzichtet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Nur für die Daten der Extensionsphasen der beiden Studien konnten aufgrund des fehlenden Kontrollarms sonstige Aspekte, die zu einer Verzerrung führen können, identifiziert werden. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für beide Studien als hoch eingeschätzt.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit Ravulizumab

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	ALXN1210-PNH-301	ALXN1210-PNH-302
Mortalität	–	–	–	–
Morbidität	Hämolyse	Prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels	X[2]	X[1]
		Patientenanteil mit LDH-N (≤ 1-fach ULN)	X[1]	X*
		Zeit bis LDH-N	X*	–
	Durchbruchhämolyse	Patientenanteil mit Durchbruchhämolyse	X[2]	X[2]
	Transfusionsvermeidung	Patientenanteil mit Transfusionsvermeidung	X[1]	X[2]
		Anzahl transfundierter EK-Einheiten	X*	X*
	Klinische Manifestationen der PNH	Veränderung klinischer Manifestationen, vom Patienten berichtet (PNH-Symptomfragebogen)	X[E]	X[E]

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	ALXN1210-PNH-301	ALXN1210-PNH-302
		Veränderung klinischer Manifestationen, Einschätzung durch den Prüfarzt	X*	X*
	Fatigue	FACIT-Fatigue-Skala	X²	X²
	Hämoglobin-Stabilisierung	Patientenanteil mit Hämoglobin-Stabilisierung (kein Absinken ≥ 2 g/dL, Transfusionsvermeidung)	X²	X²
	Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse	Inzidenz von MAVE	X*	X*
Lebensqualität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	EORTC QLQ-C30	X*	X*
Sicherheit	UE und SUE	Inzidenz von UE und SUE	X	X
	Immunogenität	ADA	X	X

X¹: (Co-)Primärer Endpunkt
X²: Wichtiger sekundärer Endpunkt
X*: Weiterer sekundärer Endpunkt
X^E: Explorativer Endpunkt
X: Endpunkt wurde erhoben

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

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

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

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

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

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

4.3.1.3.1 Hämolyse – RCT

Tabelle 4-21: Operationalisierung von Hämolyse

Studie	Operationalisierung
Studien-übergreifend	Das Auftreten einer Hämolyse wurde direkt anhand der Normalisierung des LDH-Spiegels (LDH-N) sowie anhand der prozentualen Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline bestimmt. Der LDH-Spiegel der Patienten wurde zum Screening und zu allen Studienvisiten gemessen. Dabei wurden die Proben jeweils vor der Gabe der Studienmedikation genommen. Die Laborwerte wurden dann in einem Zentrallabor ermittelt. Fehlende LDH-Werte für einzelne Patienten zu einzelnen Studienvisiten wurden nicht imputiert. **LDH-N** Für alle Studienvisiten der PEP wurden die Anzahl sowie der prozentuale Anteil der Patienten, die LDH-N erreichten, deskriptiv zusammengefasst. Ein Patient hat LDH-N erreicht, wenn sein LDH-Spiegel auf unter 246 U/L gesunken war. Außerdem wurde LDH-N mithilfe der GEE-Methode analysiert, die die wiederholten Messungen von LDH-N über die Zeit berücksichtigt. Mittels dieser GEE-Analyse wurden zudem OR und KI für den Effekt der Behandlung berechnet und gleichzeitig die Korrelation zwischen den Studienvisiten und andere Baseline-Faktoren berücksichtigt. In dem Modell wurde LDH-N von Tag 29 bis Tag 183 als abhängige Variable verwendet. Als erklärende Variablen beinhaltete das Modell die Behandlung, die Transfusionsvorgeschichte (als kategoriale Variable basierend auf den Stratifizierungsmerkmalen) und den LDH-Spiegel zur Baseline (als kontinuierliche Variable). Für die intraindividuelle Korrelation wurde eine autoregressive Struktur erster Ordnung

	angenommen, bei der die höchste Korrelation zwischen den Studienvisiten, die zeitlich am nächsten liegen, angenommen wurde. Im Rahmen der Analyse der Daten der EP wurde jeweils der Anteil der Patienten mit bzw. ohne LDH-N in der PEP bzw. der EP berechnet. Außerdem wurde der Anteil der Patienten berechnet, die in der EP 1) LDH-N beibehielten, 2) LDH-N verloren, 3) LDH-N erreichten oder 4) keine LDH-N beibehielten. **Prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline** Sowohl für die PEP als auch für EP wurden die absoluten LDH-Spiegel und die absolute sowie die prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline für jede Behandlungsgruppe deskriptiv zusammengefasst. Die Veränderung zur Baseline an Tag 183 (Woche 26) wurde anschließend für beide Behandlungsgruppen mithilfe eines gemischten Modells für wiederholte Messungen (MMRM) mit den fixen, kategorialen Effekten der Behandlung, der Stratifizierungsmerkmale, der Studienvisite sowie der Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe als auch dem LDH-Spiegel zur Baseline als kontinuierliche fixe Kovariante geschätzt. Zur Modellierung des intraindividuellen Fehlers wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. Wenn diese Analyse fehlschlug, wurden die folgenden Strukturen getestet und die finale Kovarianzstruktur anhand des Informationskriteriums nach Akaike und anhand der autoregressiven, zusammengesetzten Symmetrie erster Ordnung und der Toeplitz-Methode bestimmt. Die Kenward-Roger-Approximation wurde für die Schätzung der Nennerfreiheitsgrade verwendet. Außerdem wurden die Differenz zwischen der Ravulizumab- und der Eculizumab-Behandlungsgruppe sowie das zweiseitige 95 %-KI dieser Differenz berechnet.
ALXN1210-PNH-301	**LDH-N** Für die PEP wurde die untere Grenze des 95 %-KI zur Bestimmung der Nicht-Unterlegenheit herangezogen. Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab im Hinblick auf den co-primären Endpunkt LDH-N wurde angenommen, wenn die untere Grenze des 95 %-KI des OR für den Vergleich der Ravulizumab-Behandlung mit der Eculizumab-Behandlung größer war als die a priori definierte NIM von 0,39. Im Rahmen von Sensitivitätsanalysen wurde die GEE-Analyse wie folgt angewendet: • Wiederholung der GEE-Analyse für das PP-Set; • GEE-Analyse für das FAS mit Transfusionsvorgeschichte als kategoriale Variable mit den folgenden vier Kategorien: 0, 1 – 4, > 4 – 14 und > 14 transfundierte EK-Einheiten im Jahr vor Studienbeginn; • GEE-Analyse für das FAS ohne Adjustierung für weitere Faktoren, sondern nur mit der variablen Behandlungsgruppe; • GEE-Analyse für das FAS mit Transfusionsvorgeschichte (Anzahl transfundierter EK-Einheiten im Jahr vor Studienbeginn) als kontinuierliche Variable; • GEE-Analyse für das FAS mithilfe einer gewichteten GEE. Außerdem wurden die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit Median-LDH ≤ 1-fach ULN von Tag 29 bis Tag 183 sowie das 95 %-KI berechnet. Zur Berechnung des 95 %-KI wurde die stratifizierte Newcombe-Methode verwendet mit den Stratifizierungsmerkmalen Transfusionsvorgeschichte und Screening-LDH-Spiegel. **Prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline** Die Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab hinsichtlich der prozentualen Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline wurde statistisch getestet, wenn zuvor Nicht-Unterlegenheit für die beiden co-primären Endpunkte (Transfusionsvermeidung, LDH-N) demonstriert werden konnte. Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab wurde angenommen, wenn die obere Grenze des 95 %-KI der Differenz zwischen den Behandlungsgruppen in der Veränderung zur Baseline an Tag 183 (Woche 26) kleiner als die a priori definierte NIM von 20 % war.

	Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab hinsichtlich der prozentualen Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline wurde statistisch getestet, wenn zuvor Überlegenheit für den Anteil an Patienten mit Durchbruchhämolyse bis Tag 183 (Woche 26) demonstriert werden konnte. **Zeit bis zur ersten LDH-N** Für die PEP wurde zusätzlich die Zeit bis zur ersten LDH-N ermittelt. Dafür wurden Kaplan-Meier-Kurven für beide Behandlungsgruppen generiert und eine Schätzung der Zeit von der ersten Gabe der Studienmedikation bis zur ersten LDH-N wurde vorgenommen. Patienten, die bis zum Ende der randomisierten Behandlungsphase keine LDH-N erreichten und Lost-to-follow-up-Patienten wurden an Tag 183 oder am Tag des letzten Kontakts zensiert.
ALXN1210-PNH-302	**Prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline** Baseline war definiert als der Durchschnitt aller LDH-Messungen, die vor der ersten Gabe der Studienmedikation vom Zentrallabor analysiert wurden. Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wurde die GEE-Analyse ohne den LDH-Spiegel zur Baseline als erklärende Variable wiederholt. Für die PEP wurde die obere Grenze des 95 %-KI zur Bestimmung der Nicht-Unterlegenheit herangezogen. Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab im Hinblick auf den primären Endpunkt prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline wurde angenommen, wenn die obere Grenze des 95 %-KI der Differenz zwischen den Behandlungsgruppen kleiner war als die a priori definierte NIM von 15 %. Im Rahmen von Sensitivitätsanalysen wurde die Analyse anhand des MMRM wie folgt angewendet: • Wiederholung der MMRM-Analyse für das PP-Set; • MMRM-Analyse für das FAS unter Ausschluss der Stratifizierungsfaktoren Baseline-LDH-Spiegel und Transfusionsvorgeschichte als erklärende Variablen aus dem Modell

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

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

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hämolyse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ALXN1210-PNH-301						
PEP	hoch	unklar	nein	ja	ja	hoch
EP	hoch	unklar	nein	ja	nein	hoch
ALXN1210-PNH-302						
PEP	hoch	unklar	nein	ja	ja	hoch
EP	hoch	unklar	nein	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die randomisierten kontrollierten Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 sind beide offenen Studien ohne Verblindung der Patienten und Endpunkterheber. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingeschätzt. Da es sich bei der Messung des LDH-Spiegels um einen objektiven, im einem Zentrallabor ausgewerteten Parameter handelt, kann die Erhebung des Endpunktes Hämolyse trotz des offenen Studiendesigns unter Verblindung der Endpunkterheber erfolgt sein. Fehlende Werte einzelner Patienten zu einzelnen Studienvisiten wurden nicht imputiert. Somit wurde das ITT-Prinzip verletzt. Es wurden alle a priori definierten Analysen durchgeführt und berichtet. Daher kann eine ergebnisabhängige Berichterstattung ausgeschlossen werden. Für die PEP konnten keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, identifiziert werden. Während der EP wurden alle Patienten mit Ravulizumab behandelt, sodass für diese Phase kein Kontrollarm mehr gegeben war. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Hämolyse als hoch eingeschätzt.

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

ALXN1210-PNH-301

Normalisierung des LDH-Spiegels (LDH-N)

Primäre Evaluationsphase (PEP)

Tabelle 4-23: Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten, die bis Tag 183 (Woche 26) LDH-N erreichten, aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Visite	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)
Tag 1, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tag 8, n (%)	4 (3,2)	3 (2,5)
Tag 15, n (%)	23 (18,4)	23 (19,0)
Tag 22, n (%)	62 (49,6)	46 (38,0)
Tag 29, n (%)	71 (56,8)	61 (50,4)
Tag 43, n (%)	72 (57,6)	58 (47,9)
Tag 57, n (%)	66 (52,8)	56 (46,3)
Tag 71, n (%)	59 (47,2)	53 (43,8)
Tag 85, n (%)	69 (55,2)	57 (47,1)
Tag 99, n (%)	62 (49,6)	59 (48,8)
Tag 113, n (%)	64 (51,2)	55 (45,5)
Tag 127, n (%)	59 (47,2)	59 (48,8)
Tag 141, n (%)	70 (56,0)	55 (45,5)
Tag 155, n (%)	63 (50,4)	55 (45,5)
Tag 169, n (%)	58 (46,4)	50 (41,3)
Tag 183, n (%)	61 (48,8)	54 (44,6)

Die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten, die im Verlauf der Studie ALXN1210-PNH-301 bis Tag 183 (Woche 26) LDH-N erreichten, sind in Tabelle 4-23 dargestellt. Zu fast allen Studienvisiten war der Anteil der Patienten mit LDH-N in der Ravulizumab-Gruppe größer als in der Eculizumab-Gruppe. Damit zeigte sich im Hinblick auf den Anteil der Patienten mit LDH-N eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab. Bereits an Tag 22 hatten unter der Behandlung mit Ravulizumab die Hälfte der Patienten (49,6 %) LDH-N erreicht, während in der Eculizumab-Gruppe bei lediglich 38,0 % der Patienten eine LDH-N zu beobachten war. An Tag 183 lag der prozentuale Anteil an Patienten mit LDH-N in der Ravulizumab-Gruppe bei 48,8 %. Unter der Behandlung mit Eculizumab war an Tag 183 bei 44,6 % der Patienten eine LDH-N zu beobachten.

Tabelle 4-24: Ergebnisse der GEE-Analyse für LDH-N bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Behandlungseffekt
Adjustierte Prävalenz von LDH-N	0,536	0,494	–
95 %-KI der adjustierten Prävalenz	(0,459; 0,612)	(0,417; 0,570)	–
OR	–	–	1,187
95 %-KI der OR	–	–	(0,796; 1,769)
LDH-N bezieht sich auf einen LDH-Spiegel von ≤ 1-fach ULN von Tag 29 bis Tag 183.			

Die Ergebnisse der GEE-Analyse für das FAS sind in Tabelle 4-24 dargestellt. Die adjustierte Prävalenz von LDH-N in der Ravulizumab-Gruppe lag bei 0,536 (95 %-KI = [0,459; 0,612]), während die adjustierte Prävalenz in der Eculizumab-Gruppe 0,494 (95 %-KI = [0,417; 0,570]) betrug. Die OR für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag bei 1,187 (95 %-KI = [0,796; 1,769]). Damit hatten Patienten mit einer Ravulizumab-Behandlung eine um fast 19 % erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Erreichen von LDH-N als Patienten, die eine Behandlung mit Eculizumab erhalten hatten. Zudem war die untere Grenze des 95 %-KI der OR größer als die a priori definierte NIM von 0,39, sodass die Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab statistisch demonstriert wurde (siehe Abbildung 4-4).

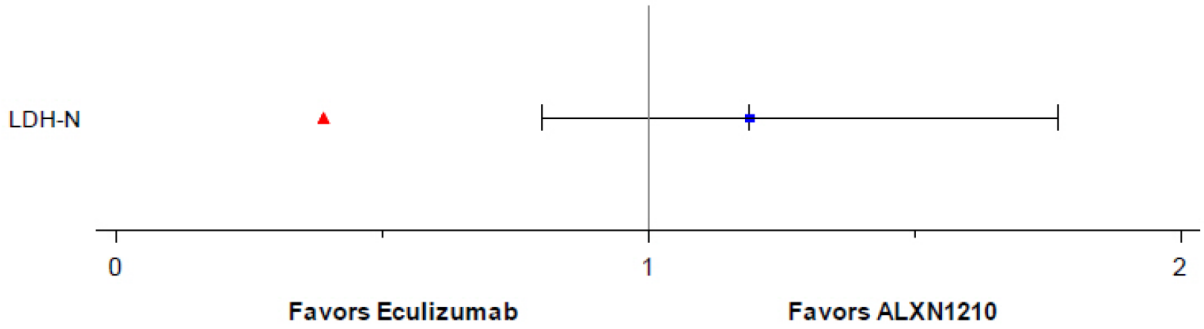


Abbildung 4-4: Punktschätzer (blaues Quadrat, OR) und 95 %-KI für das Erreichen von LDH-N unter der Behandlung mit Ravulizumab und der Behandlung mit Eculizumab zum Ende der randomisierten Behandlungsphase (Woche 26) der Studie ALXN1210-PNH-301 (FAS). Positive Werte zeigen numerische Überlegenheit von Ravulizumab an, negative Werte zeigen numerische Überlegenheit von Eculizumab an. Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab wurde demonstriert, da die untere Grenze des 95 %-KI der OR für das Erreichen von LDH-N größer ist als die NIM von 0,39 (rotes Dreieck).

Tabelle 4-25: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen für LDH-N bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab	Eculizumab	Behandlungseffekt
PP-Set			
N	124	120	–
Adjustierte Prävalenz von LDH-N	0,538	0,486	–
95 %-KI der adjustierten Prävalenz	(0,460; 0,613)	(0,410; 0,563)	–
OR	–	–	1,230
95 %-KI der OR	–	–	(0,824; 1,835)
FAS, adjustiert für die vier Kategorien der im Jahr vor Studienbeginn transfundierten Anzahl an EK-Einheiten (0, 1 – 4, > 4 – 14, > 14)			
N	125	121	–
Adjustierte Prävalenz von LDH-N	0,531	0,484	–
95 %-KI der adjustierten Prävalenz	(0,458; 0,602)	(0,414; 0,555)	–
OR	–	–	1,204
95 %-KI der OR	–	–	(0,808; 1,795)
FAS, nicht adjustiert			
N	125	121	–
Adjustierte Prävalenz von LDH-N	0,524	0,479	–
95 %-KI der adjustierten Prävalenz	(0,453; 0,594)	(0,410; 0,549)	–
OR	–	–	1,198
95 %-KI der OR	–	–	(0,804; 1,785)
FAS mit der der im Jahr vor Studienbeginn transfundierten Anzahl an EK-Einheiten als kontinuierliche Variable			
N	125	121	–
Adjustierte Prävalenz von LDH-N	0,524	0,478	–
95 %-KI der adjustierten Prävalenz	(0,453; 0,595)	(0,410; 0,547)	–
OR	–	–	1,202
95 %-KI der OR	–	–	(0,807; 1,791)
FAS mittels gewichteter GEE			
N	125	121	–
Adjustierte Prävalenz von LDH-N	0,536	0,494	–

Variable	Ravulizumab	Eculizumab	Behandlungseffekt
95 %-KI der adjustierten Prävalenz	(0,459; 0,612)	(0,417; 0,571)	–
OR	–	–	1,184
95 %-KI der OR	–	–	(0,794; 1,766)
Patienten mit Median-LDH ≤ 1-fach ULN von Tag 29 bis Tag 183			
N	125	121	–
n (%) Patienten mit Median-LDH ≤ 1-fach ULN	64 (51,2)	60 (49,6)	1,8
95 %-KI	(42,44; 59,96)	(40,68; 58,50)	(−10,56; 14,08)
LDH-N bezieht sich auf einen LDH-Spiegel von ≤ 1-fach ULN von Tag 29 bis Tag 183.			

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zu LDH-N sind in Tabelle 4-25 dargestellt. Die Ergebnisse der GEE-Analyse für das PP-Set waren konsistent mit den Ergebnissen der GEE-Analyse für das FAS. Ebenso brachten alle weiteren Sensitivitätsanalysen konsistente Ergebnisse hervor. Die OR für das Erreichen von LDH-N war in allen Fällen > 1, sodass die Wahrscheinlichkeit, LDH-N zu erreichen, unter der Behandlung mit Ravulizumab konsistent größer war als unter der Behandlung mit Eculizumab.

Extensionsphase (EP)

Tabelle 4-26: Anteil der Patienten mit LDH-N bis Tag 365 (Woche 52) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (Extensionsset) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 124)				Eculizumab zu Ravulizumab (N = 119)			
	J1J2	**J1N2**	**N1J2**	**N1N2**	**J1J2**	**J1N2**	**N1J2**	**N1N2**
Patienten mit LDH-N								
Anzahl der Patienten (n)	45	15	9	51	36	14	12	50
Prozentualer Anteil (%)	36,3	12,1	7,3	41,1	30,3	11,8	10,1	42,0
	LDH-N beibehalten	**Keine LDH-N beibehalten**	**LDH-N erreicht**	**LDH-N verloren**	**LDH-N beibehalten**	**Keine LDH-N beibehalten**	**LDH-N erreicht**	**LDH-N verloren**
Vergleich von Tag 365 mit Tag 183								
Prozentualer Anteil (%)	75,0	85,0	15,0	25,0	72,0	80,6	19,4	28,0
95 %-KI	(64,04; 85,96)	(75,97; 94,03)	(5,97; 24,03)	(14,04; 35,96)	(59,55; 84,45)	(70,81; 90,48)	(9,52; 29,19)	(15,55; 40,45)

Der prozentuale Anteil basiert auf der Gesamtzahl der Patienten in der EP (Extensionsset) in der jeweiligen Behandlungsgruppe.

J (Ja) gibt an, dass für den jeweiligen Zeitraum eine LDH-N erreicht wurde. N (Nein) gibt an, dass für den jeweiligen Zeitraum keine LDH-N erreicht wurde. Die Ziffern beschreiben die Bezugszeiträume der randomisierten PEP (1) bzw. der ersten 26 Wochen der EP (2).

Die Anteile der Patienten für den Vergleich von Tag 365 und Tag 183 wurden wie folgt berechnet:

LDH-N beibehalten = J1J2 / (J1J2 + J1N2); keine LDH-N beibehalten = N1N2 / (N1J2 + N1N2); LDH-N erreicht = N1J2 / (N1J2 + N1N2); LDH-N verloren = J1N2 / (J1J2 + J1N2)

Tabelle 4-26 zeigt die Anzahl und den Anteil der Patienten mit und ohne LDH-N für die PEP und die ersten 26 Wochen der EP im Vergleich. Unter der durchgehenden Behandlung mit Ravulizumab zeigten 36,3 % der Patienten sowohl in der PEP als auch in der EP eine LDH-N. Bei Patienten, die erst in der EP auf eine Behandlung mit Ravulizumab umgestellt wurden, war dieser Anteil mit 30,3 % geringer, was für eine deutliche numerische Überlegenheit einer durchgehenden Behandlung mit Ravulizumab spricht. Ebenso hatten 19,4 % aller Patienten, bei denen unter der Behandlung mit Eculizumab in der PEP keine LDH-N zu beobachten gewesen war, nach der Umstellung auf Ravulizumab in der EP eine LDH-N erreicht.

Prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline

Primäre Evaluationsphase (PEP)

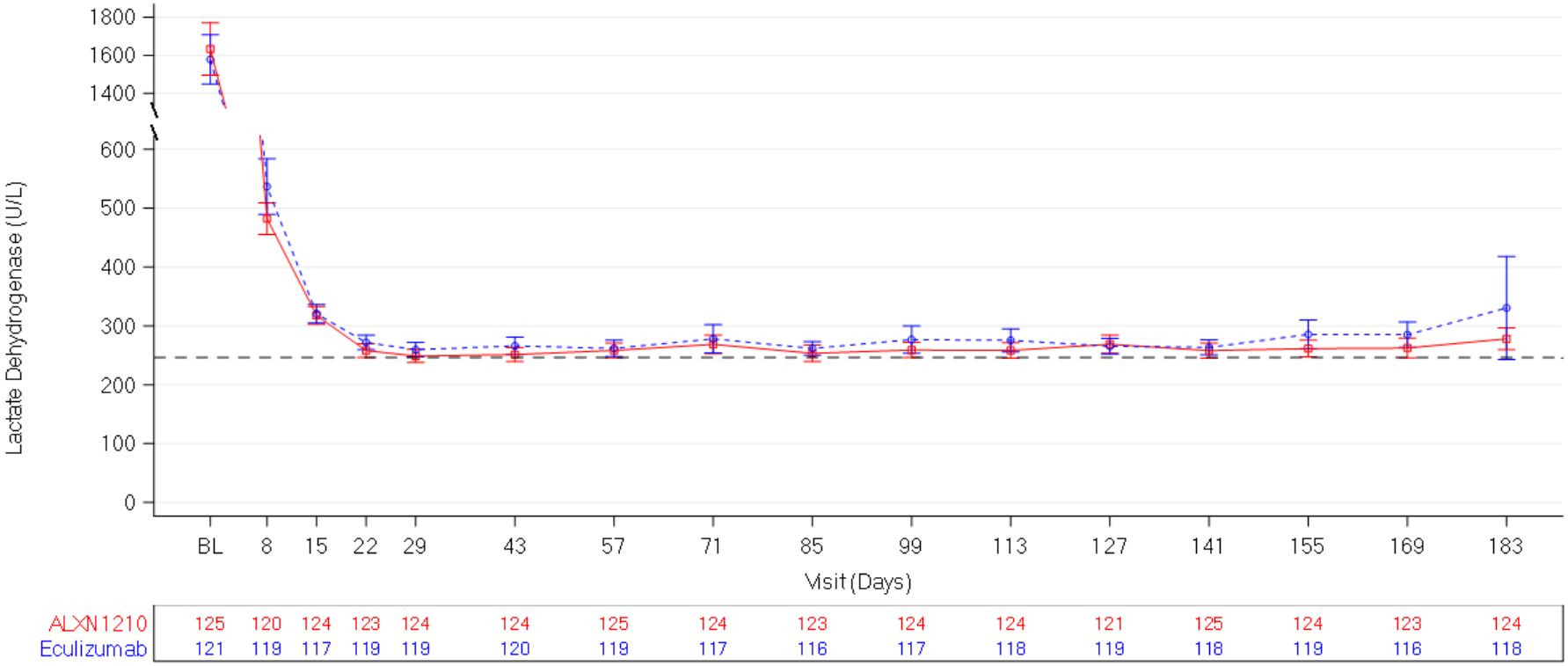


Abbildung 4-5: Mittlerer LDH-Spiegel und 95 %-KI (U/L) bis Tag 183 (Woche 26) der RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) unter der Behandlung mit Ravulizumab (rote durchgezogene Linie) und unter der Behandlung mit Eculizumab (blaue gestrichelte Linie). Die schwarzen Zahlen an der x-Achse geben den Tag der Studienvisite (*Visit (Days)*) an. Die roten Zahlen geben die Anzahl der Patienten (n) in der Ravulizumab-Gruppe an. Die blauen Zahlen geben die Anzahl der Patienten (n) in der Eculizumab-Gruppe an. Baseline war definiert als der Mittelwert aller verfügbaren Messungen des Zentrallabors vor der ersten Dosis der Studienmedikation. Die schwarze gepunktete horizontale Linie zeigt den ULN (246 U/L) an.

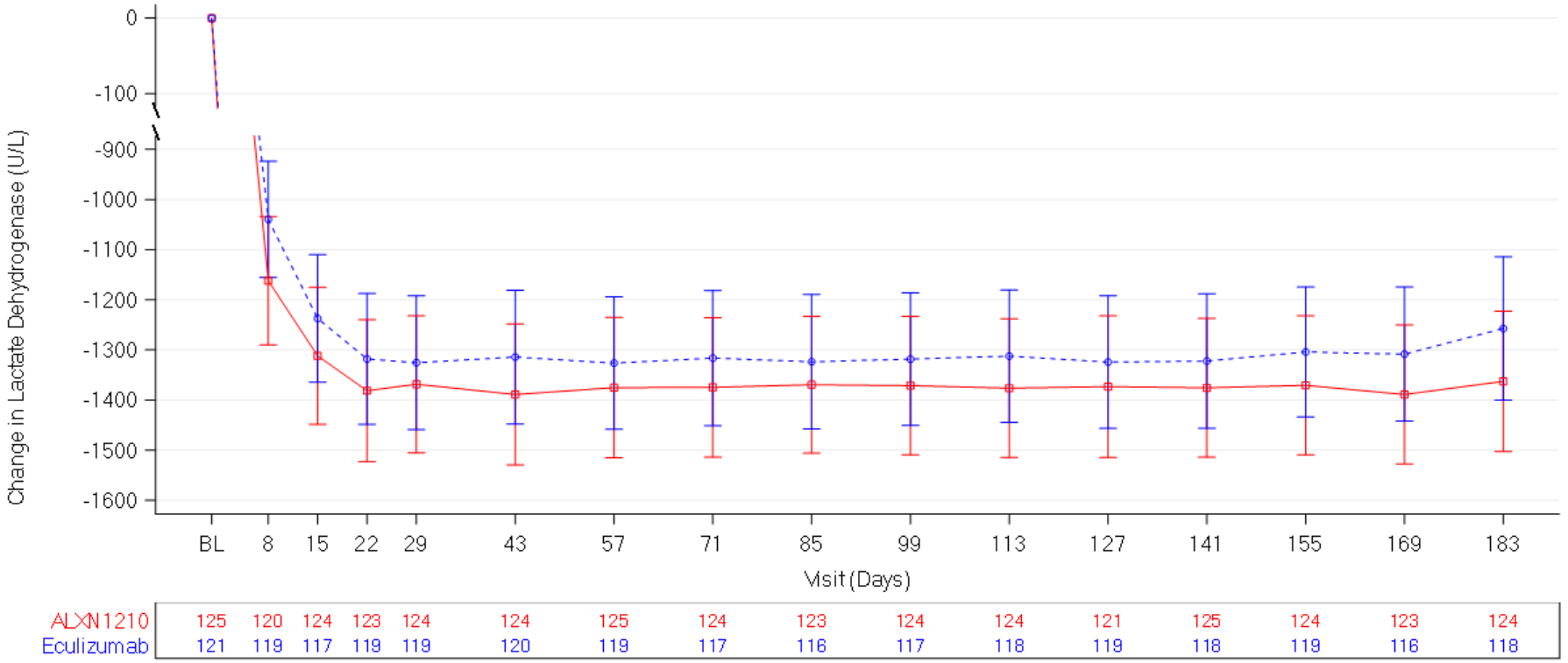


Abbildung 4-6: Mittlere Veränderung und 95 %-KI des LDH-Spiegels (U/L) zur Baseline bis Tag 183 (Woche 26) der RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) unter der Behandlung mit Ravulizumab (rote durchgezogene Linie) und unter der Behandlung mit Eculizumab (blaue gestrichelte Linie). Die schwarzen Zahlen an der x-Achse geben den Tag der Studienvisite (*Visit (Days)*) an. Die roten Zahlen geben die Anzahl der Patienten (n) in der Ravulizumab-Gruppe an. Die blauen Zahlen geben die Anzahl der Patienten (n) in der Eculizumab-Gruppe an. Baseline war definiert als der Mittelwert aller verfügbaren Messungen des Zentrallabors vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

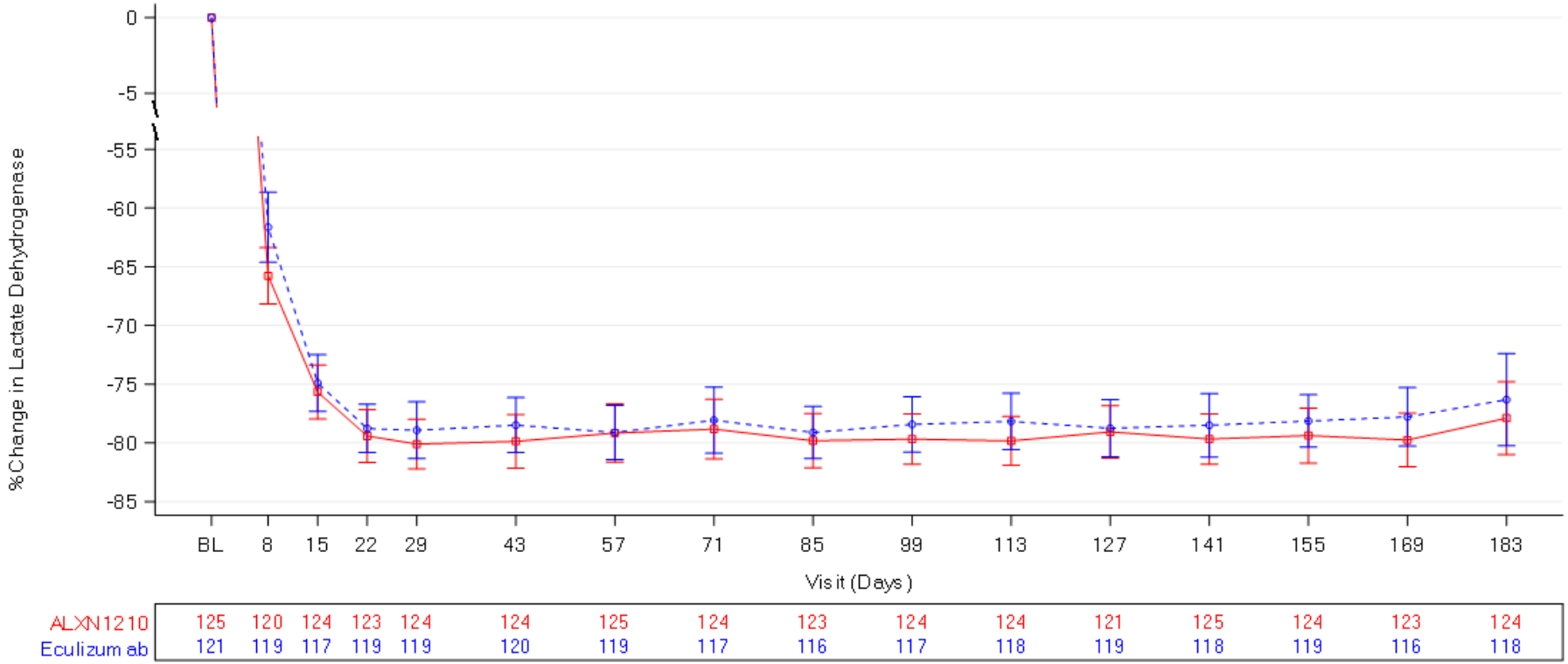


Abbildung 4-7: Mittlere prozentuale Veränderung und 95 %-KI des LDH-Spiegels (%) zur Baseline bis Tag 183 (Woche 26) der RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) unter der Behandlung mit Ravulizumab (rote durchgezogene Linie) und unter der Behandlung mit Eculizumab (blaue gestrichelte Linie). Die schwarzen Zahlen an der x-Achse geben den Tag der Studienvisite (*Visit (Days)*) an. Die roten Zahlen geben die Anzahl der Patienten (n) in der Ravulizumab-Gruppe an. Die blauen Zahlen geben die Anzahl der Patienten (n) in der Eculizumab-Gruppe an. Baseline war definiert als der Mittelwert aller verfügbaren Messungen des Zentrallabors vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

Tabelle 4-27: Beobachtete Werte, absolute und prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels zur Baseline bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Studienvisite Statistik	Ravulizumab (N = 125)			Eculizumab (N = 121)		
	Beobachteter Wert (U/L)	Absolute Veränderung zur Baseline (U/L)	Prozentuale Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert (U/L)	Absolute Veränderung zur Baseline (U/L)	Prozentuale Veränderung zur Baseline
Baseline						
n	125	–	–	121	–	–
Mittelwert (SD)	1633,53 (778,752)	–	–	1578,30 (727,061)	–	–
Median	1513,50	–	–	1445,00	–	–
Min; Max	378,0; 3759,5	–	–	423,5; 3139,5	–	–
Tag 8						
n	120	120	120	119	119	119
Mittelwert (SD)	482,24 (147,306)	–1162,06 (708,613)	–65,77 (13,247)	536,83 (260,658)	–1039,65 (637,214)	–61,63 (16,455)
Median	477,00	–1063,50	–67,60	501,00	–957,00	–65,30
Min; Max	201,0; 1046,0	–3042,0; –98,0	–86,3; –22,2	242,0; 2462,0	–2504,5; –43,0	–83,7; –1,7
Tag 15						
n	124	124	124	117	117	117
Mittelwert (SD)	317,73 (85,846)	–1311,93 (768,097)	–75,67 (12,941)	320,62 (84,729)	–1237,12 (693,820)	–74,91 (13,206)
Median	300,50	–1204,50	–78,60	309,00	–1071,50	–77,60
Min; Max	141,0; 598,0	–3468,5; –132,0	–93,5; –31,0	180,0; 645,0	–2814,5; –19,5	–91,6; –3,7
Tag 22						
n	123	123	123	119	119	119
Mittelwert	258,02 (64,940)	–1381,37 (793,633)	–79,42 (12,548)	271,82 (68,506)	–1318,10 (717,580)	–78,78 (11,290)

Studienvisite Statistik	Ravulizumab (N = 125)			Eculizumab (N = 121)		
	Beobachteter Wert (U/L)	Absolute Veränderung zur Baseline (U/L)	Prozentuale Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert (U/L)	Absolute Veränderung zur Baseline (U/L)	Prozentuale Veränderung zur Baseline
(SD)						
Median	245,00	–1267,50	–83,10	261,00	–1188,50	–81,30
Min; Max	143,0; 491,0	–3488,5; –152,0	–95,3; –35,7	161,0; 482,0	–2859,5; –177,5	–93,8; –39,5
Tag 29						
n	124	124	124	119	119	119
Mittelwert (SD)	248,81 (62,204)	–1368,44 (768,878)	–80,10 (11,835)	259,55 (68,589)	–1325,51 (734,716)	–78,93 (13,348)
Median	236,00	–1252,50	–83,45	245,00	–1206,50	–81,70
Min; Max	123,0; 464,0	–3552,5; –148,0	–96,0; –34,7	129,0; 513,0	–2874,5; –81,5	–95,3; –19,2
Tag 43						
n	124	124	124	120	120	120
Mittelwert (SD)	251,21 (66,819)	–1388,90 (790,696)	–79,87 (12,834)	265,97 (82,588)	–1314,23 (738,508)	–78,49 (12,940)
Median	237,50	–1283,00	–83,90	248,50	–1201,50	–81,90
Min; Max	124,0; 469,0	–3554,5; –130,0	–96,0; –30,5	135,0; 700,0	–2874,5; –149,5	–95,1; –35,3
Tag 57						
n	125	125	125	119	119	119
Mittelwert (SD)	258,27 (71,880)	–1375,26 (790,129)	–79,17 (13,950)	261,73 (76,935)	–1326,29 (729,173)	–79,12 (12,676)
Median	243,00	–1252,00	–84,00	251,00	–1177,00	–82,80
Min; Max	127,0; 535,0	–3511,0; –59,5	–96,1; –13,3	160,0; 637,0	–2851,5; –86,5	–94,4; –20,4
Tag 71						
n	124	124	124	117	117	117

Studienvisite Statistik	Ravulizumab (N = 125)			Eculizumab (N = 121)		
	Beobachteter Wert (U/L)	Absolute Veränderung zur Baseline (U/L)	Prozentuale Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert (U/L)	Absolute Veränderung zur Baseline (U/L)	Prozentuale Veränderung zur Baseline
Mittelwert (SD)	268,60 (88,191)	–1374,67 (782,898)	–78,83 (14,227)	277,94 (130,678)	–1316,38 (736,574)	–78,07 (15,413)
Median	252,50	–1251,50	–83,25	258,00	–1194,50	–82,80
Min; Max	123,0; 687,0	–3518,5; –58,0	–96,0; –7,8	161,0; 1164,0	–2801,5; 124,0	–93,7; 11,9
Tag 85						
n	123	123	123	116	116	116
Mittelwert (SD)	253,35 (77,606)	–1369,40 (763,605)	–79,82 (12,939)	261,67 (61,745)	–1323,59 (729,712)	–79,11 (12,002)
Median	233,00	–1251,00	–83,40	250,00	–1186,75	–82,65
Min; Max	118,0; 649,0	–3443,0; –162,0	–96,2; –26,9	148,0; 451,0	–2838,5; –136,5	–93,9; –32,2
Tag 99						
n	124	124	124	117	117	117
Mittelwert (SD)	258,96 (73,087)	–1371,30 (776,881)	–79,68 (12,098)	276,68 (125,478)	–1318,36 (723,432)	–78,43 (12,849)
Median	245,50	–1249,00	–83,60	246,00	–1156,50	–81,50
Min; Max	142,0; 615,0	–3523,5; –160,0	–95,5; –37,6	155,0; 1242,0	–2849,5; –123,5	–94,5; –29,2
Tag 113						
n	124	124	124	118	118	118
Mittelwert (SD)	258,30 (73,763)	–1376,23 (777,379)	–79,83 (11,699)	275,43 (107,091)	–1312,48 (724,786)	–78,17 (13,178)
Median	244,50	–1249,00	–83,90	257,00	–1194,50	–82,40
Min; Max	142,0; 543,0	–3519,5; –157,0	–95,4; –36,9	139,0; 1088,0	–2807,5; –114,5	–93,8; –27,0
Tag 127						

Studienvisite Statistik	Ravulizumab (N = 125)			Eculizumab (N = 121)		
	Beobachteter Wert (U/L)	Absolute Veränderung zur Baseline (U/L)	Prozentuale Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert (U/L)	Absolute Veränderung zur Baseline (U/L)	Prozentuale Veränderung zur Baseline
n	121	121	121	119	119	119
Mittelwert (SD)	268,68 (85,490)	–1373,34 (784,417)	–79,06 (12,432)	265,39 (72,566)	–1324,21 (729,089)	–78,75 (13,423)
Median	247,00	–1296,00	–82,20	251,00	–1211,50	–82,90
Min; Max	122,0; 773,0	–3520,5; –172,0	–96,0; –39,8	80,0; 583,0	–2819,5; –87,5	–93,2; –19,3
Tag 141						
n	125	125	125	118	118	118
Mittelwert (SD)	257,95 (72,561)	–1375,58 (782,276)	–79,68 (12,172)	263,53 (69,318)	–1322,14 (734,766)	–78,50 (14,823)
Median	241,00	–1258,00	–83,70	261,00	–1208,00	–82,55
Min; Max	131,0; 486,0	–3491,0; –182,0	–95,7; –42,7	104,0; 524,0	–2864,5; –6,5	–93,9; –1,4
Tag 155						
n	124	124	124	119	119	119
Mittelwert (SD)	261,38 (80,228)	–1370,60 (779,567)	–79,38 (13,160)	285,47 (135,876)	–1304,13 (713,262)	–78,14 (12,307)
Median	243,00	–1232,00	–83,65	255,00	–1164,50	–81,40
Min; Max	128,0; 593,0	–3493,5; –140,5	–95,8; –19,2	117,0; 1172,0	–2875,5; –160,5	–94,3; –37,9
Tag 169						
n	123	123	123	116	116	116
Mittelwert (SD)	262,36 (94,252)	–1388,90 (776,054)	–79,76 (12,819)	285,01 (117,069)	–1308,40 (727,464)	–77,78 (13,590)
Median	250,00	–1299,50	–83,40	260,00	–1205,75	–80,25
Min; Max	120,0; 926,0	–3513,5; –172,0	–95,4; –30,3	93,0; 890,0	–2873,5; –89,5	–94,2; –14,4

Studienvisite Statistik	Ravulizumab (N = 125)			Eculizumab (N = 121)		
	Beobachteter Wert (U/L)	Absolute Veränderung zur Baseline (U/L)	Prozentuale Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert (U/L)	Absolute Veränderung zur Baseline (U/L)	Prozentuale Veränderung zur Baseline
Tag 183						
n	124	124	124	118	118	118
Mittelwert (SD)	277,96 (102,879)	–1362,73 (787,192)	–77,90 (17,395)	330,45 (480,796)	–1257,19 (784,392)	–76,32 (21,538)
Median	249,50	–1274,50	–83,00	258,50	–1154,50	–81,50
Min; Max	144,0; 797,0	–3541,5; 276,0	–95,3; 53,0	99,0; 4080,0	–2861,5; 1581,5	–94,3; 74,0

Baseline war definiert als der Mittelwert aller verfügbaren Messungen des Zentrallabors vor der ersten Dosis der Studienmedikation.
Die absolute und die prozentuale Veränderung zur Baseline ist nur für Patienten dargestellt, von denen zur Baseline und zur jeweiligen Studienvisite Daten vorlagen.

Der mittlere LDH-Spiegel bzw. die mittlere absolute Veränderung des LDH-Spiegels sowie die 95 %-KI im Zeitverlauf der PEP bis Tag 183 (Woche 26) sind in Abbildung 4-5 bzw. Abbildung 4-6 dargestellt. Abbildung 4-7 zeigt die prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels zur Baseline. Die in der PEP beobachteten mittleren LDH-Spiegel sowie die absolute und prozentuale Veränderung zur Baseline sind in Tabelle 4-27 dargestellt.

Zur Baseline betrug der mittlere (SD) LDH-Spiegel der Ravulizumab- bzw. der Eculizumab-Gruppe 1633,5 U/L (778,8 U/L) bzw. 1578,3 U/L (727,1 U/L). Damit wiesen die Patienten in beiden Behandlungsgruppen vor Behandlungsbeginn einen ähnlichen LDH-Spiegel und somit ein ähnliches Maß der Hämolyse auf. Zu allen Studienvisiten war in beiden Behandlungsgruppen im Vergleich zur Baseline eine Verringerung des LDH-Spiegels und damit eine Verringerung der Hämolyse zu beobachten. Dabei war die durchschnittliche absolute Verringerung des LDH-Spiegels unter der Behandlung mit Ravulizumab relativ zur Baseline zu allen Zeitpunkten größer als unter der Behandlung mit Eculizumab (siehe Abbildung 4-6). An Tag 8 hatte sich der LDH-Spiegel der Ravulizumab-Behandlungsgruppe im Mittel (SD) um –1162,1 U/L (708,6 U/L) bzw. –65,8 % (13,2 %) verringert. In der Eculizumab-Gruppe hatte sich der LDH-Spiegel im Vergleich zur Baseline im Durchschnitt (SD) um –1039,7 U/L (637,2 U/L) bzw. –61,6 % (16,5 %) verringert. An Tag 183 war in der Ravulizumab-Gruppe eine mittlere (SD) Verringerung des LDH-Spiegels um –1362,7 U/L (787,2 U/L) bzw. –77,9 % (17,4 %) zu beobachten. In der Eculizumab-Gruppe betrug die mittlere (SD) Veränderung zur Baseline –1257,2 U/L (784,4 U/L) bzw. –76,3 % (21,5 %).

Tabelle 4-28: Ergebnisse der Analyse der prozentualen Veränderung des LDH-Spiegels anhand des MMRM relativ zur Baseline bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS und PP-Set) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab	Eculizumab	Differenz Ravulizumab–Eculizumab
FAS			
N	125	121	–
LS-Mittelwert (SEM)	–76,84 (1,582)	–76,02 (1,617)	–0,83 (2,227)
95 %-KI	(–79,96; –73,73)	(–79,20; –72,83)	(–5,21; 3,56)
PP-Set			
N	124	120	–
LS-Mittelwert (SEM)	–76,90 (1,590)	–75,92 (1,627)	–0,98 (2,240)
95 %-KI	(–80,03; –73,77)	(–79,12; –72,72)	(–5,39; 3,44)

Baseline war definiert als der Mittelwert aller verfügbaren Messungen des Zentrallabors vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

Die Schätzer basieren auf einem MMRM, das die Behandlungsgruppe, die Transfusionsvorgeschichte (als kategorische Variable basierend auf dem Stratifizierungsfaktor-Spiegel) und den Baseline-LDH-Spiegel (als kontinuierliche Variable), die Studienvisite und die Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe beinhaltet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet.

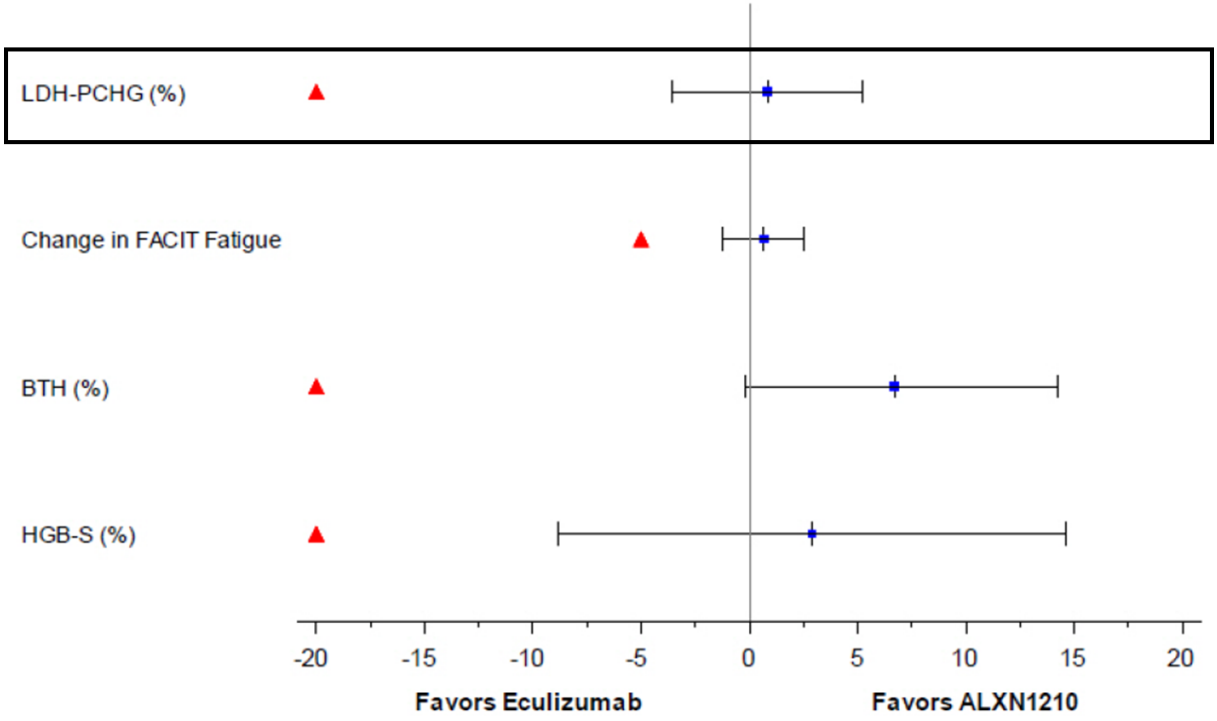


Abbildung 4-8: Punktschätzer (blaue Quadrate) und 95 %-KI der Differenz der prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline zwischen der Behandlung mit Ravulizumab und der Behandlung mit Eculizumab zum Ende der randomisierten Behandlungsphase (Woche 26) der RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) sind in dem schwarzen Kasten dargestellt. Die Differenz ist als Ravulizumab – Eculizumab dargestellt. Positive Werte zeigen numerische Überlegenheit von Ravulizumab an, negative Werte zeigen numerische Überlegenheit von Eculizumab an. Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab wurde demonstriert, da die untere Grenze des 95 %-KI der Differenz zwischen den Behandlungsarmen größer ist als die NIM von –20 (rotes Dreieck).

Die Ergebnisse der Analyse der prozentualen Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline bis Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM aus RCT ALXN1210-PNH-301 für das FAS sind in Tabelle 4-28 dargestellt. Für das FAS zeigte sich eine geringfügige numerische Überlegenheit von Ravulizumab (LS-Mittelwert = –76,8 %, SEM: 1,6 %; 95 %-KI = [–80,0; –73,7]) gegenüber Eculizumab (LS-Mittelwert = –76,0 %, SEM: 1,6 %, 95 %-KI = [–79,2; –72,8]). Die Differenz zwischen den Behandlungsarmen betrug –0,8 % (SEM = 2,2 %, 95 %-KI = [–5,2; 3,6]). Die obere Grenze des 95 %-KI dieser Differenz war kleiner als die a priori definierte NIM von 20, sodass die Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab statistisch demonstriert werden konnte (siehe Tabelle 4-28 und Abbildung 4-8). Die Ergebnisse der Analyse der Daten des PP-Sets waren konsistent mit den Ergebnissen, die für das FAS erzielt wurden. Auch für das PP-Set zeigte sich anhand des MMRM eine geringfügige numerische Überlegenheit von Ravulizumab und die Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab konnte demonstriert werden.

Extensionsphase (EP)

Tabelle 4-29: Beobachtete Werte, absolute und prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels zur Baseline bis Tag 365 (Woche 52) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (Extensionsset) mit Ravulizumab

Studienvisite Statistik	Ravulizumab (N = 124)			Eculizumab zu Ravulizumab (N = 119)		
	Beobachteter Wert (U/L)	Absolute Veränderung zur Baseline (U/L)	Prozentuale Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert (U/L)	Absolute Veränderung zur Baseline (U/L)	Prozentuale Veränderung zur Baseline
Baseline						
n	124	–	–	119	–	–
Mittelwert (SD)	1627,5 (779,02)	–	–	1589,6 (725,56)	–	–
Median	1511,3	–	–	1447,5	–	–
Min; Max	378,0; 3759,5	–	–	423,5; 3139,5	–	–
Tag 8						
n	119	119	119	118	118	118
Mittelwert (SD)	482,9 (147,74)	–1155,2 (707,65)	–65,6 (13,21)	539,3 (260,34)	–1046,6 (635,37)	–61,8 (16,47)
Median	478,0	–1051,5	–67,6	502,5	–958,5	–65,6
Min; Max	201,0; 1046,0	–3042,0; –98,0	–86,3; –22,2	242,0; 2462,0	–2504,5; –43,0	–83,7; –1,7
Tag 15						
n	123	123	123	116	116	116
Mittelwert (SD)	316,2 (84,52)	–1307,4 (769,56)	–75,6 (12,99)	321,4 (84,69)	–1245,8 (690,41)	–75,1 (13,05)
Median	300,0	–1195,0	–78,6	309,5	–1085,5	–77,9
Min; Max	141,0; 598,0	–3468,5; –132,0	–93,5; –31,0	180,0; 645,0	–2814,5; –19,5	–91,6; –3,7
Tag 22						

Studienvisite Statistik	Ravulizumab (N = 124)			Eculizumab zu Ravulizumab (N = 119)		
	Beobachteter Wert (U/L)	Absolute Veränderung zur Baseline (U/L)	Prozentuale Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert (U/L)	Absolute Veränderung zur Baseline (U/L)	Prozentuale Veränderung zur Baseline
n	122	122	122	118	118	118
Mittelwert (SD)	258,8 (64,68)	–1374,6 (793,32)	–79,3 (12,54)	272,3 (68,59)	–1327,2 (713,75)	–79,0 (11,10)
Median	246,0	–1254,8	–82,9	262,5	–1200,8	–81,3
Min; Max	143,0; 491,0	–3488,5; –152,0	–95,3; –35,7	161,0; 482,0	–2859,5; –177,5	–93,8; –39,5
Tag 29						
n	123	123	123	118	118	118
Mittelwert (SD)	249,6 (61,87)	–1361,5 (768,13)	–80,0 (11,82)	259,8 (68,81)	–1334,7 (730,88)	–79,2 (13,15)
Median	236,0	–1251,0	–83,3	245,5	–1211,0	–81,8
Min; Max	123,0; 464,0	–3552,5; –148,0	–96,0; –34,7	129,0; 513,0	–2874,5; –81,5	–95,3; –19,2
Tag 43						
n	123	123	123	119	119	119
Mittelwert (SD)	251,8 (66,78)	–1382,3 (790,54)	–79,8 (12,84)	266,3 (82,85)	–1323,3 (734,91)	–78,7 (12,75)
Median	238,0	–1268,0	–83,8	249,0	–1204,5	–81,9
Min; Max	124,0; 469,0	–3554,5; –130,0	–96,0; –30,5	135,0; 700,0	–2874,5; –149,5	–95,1; –35,3
Tag 57						
n	124	124	124	117	117	117
Mittelwert (SD)	258,0 (72,11)	–1369,5 (790,74)	–79,1 (13,99)	264,5 (79,90)	–1335,2 (725,23)	–79,2 (12,53)
Median	242,5	–1237,5	–83,8	251,0	–1186,5	–82,8
Min; Max	127,0; 535,0	–3511,0; –59,5	–96,1; –13,3	160,0; 637,0	–2851,5; –86,5	–94,4; –20,4

Studienvisite Statistik	Ravulizumab (N = 124)			Eculizumab zu Ravulizumab (N = 119)		
	Beobachteter Wert (U/L)	Absolute Veränderung zur Baseline (U/L)	Prozentuale Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert (U/L)	Absolute Veränderung zur Baseline (U/L)	Prozentuale Veränderung zur Baseline
Tag 71						
n	123	123	123	116	116	116
Mittelwert (SD)	269,0 (88,46)	–1368,3 (782,95)	–78,7 (14,25)	278,6 (131,03)	–1325,5 (733,17)	–78,2 (15,35)
Median	254,0	–1246,0	–83,1	258,5	–1205,3	–82,9
Min; Max	123,0; 687,0	–3518,5; –58,0	–96,0; –7,8	161,0; 1164,0	–2801,5; 124,0	–93,7; 11,9
Tag 85						
n	122	122	122	116	116	116
Mittelwert (SD)	254,1 (77,53)	–1362,5 (762,92)	–79,7 (12,94)	261,7 (61,75)	–1323,6 (729,71)	–79,1 (12,00)
Median	236,5	–1241,5	–83,3	250,0	–1186,8	–82,7
Min; Max	118,0; 649,0	–3443,0; –162,0	–96,2; –26,9	148,0; 451,0	–2838,5; –136,5	–93,9; –32,2
Tag 99						
n	123	123	123	117	117	117
Mittelwert (SD)	264,0 (88,38)	–1360,2 (766,70)	–79,5 (12,03)	276,7 (125,48)	–1318,4 (723,43)	–78,4 (12,85)
Median	248,0	–1237,0	–83,5	246,0	–1156,5	–81,5
Min; Max	142,0; 827,0	–3470,0; –160,0	–95,5; –37,6	155,0; 1242,0	–2849,5; –123,5	–94,5; –29,2
Tag 113						
n	123	123	123	118	118	118
Mittelwert (SD)	259,5 (74,06)	–1369,0 (777,38)	–79,7 (11,78)	276,9 (107,07)	–1311,0 (725,33)	–78,1 (13,17)
Median	246,0	–1247,0	–83,9	259,0	–1194,5	–82,0

Studienvisite Statistik	Ravulizumab (N = 124)			Eculizumab zu Ravulizumab (N = 119)		
	Beobachteter Wert (U/L)	Absolute Veränderung zur Baseline (U/L)	Prozentuale Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert (U/L)	Absolute Veränderung zur Baseline (U/L)	Prozentuale Veränderung zur Baseline
Min; Max	142,0; 543,0	–3519,5; –157,0	–95,4; –36,9	139,0; 1088,0	–2807,5; –114,5	–93,8; –27,0
Tag 127						
n	120	120	120	119	119	119
Mittelwert (SD)	268,7 (85,85)	–1367,3 (784,84)	–79,0 (12,45)	265,4 (72,57)	–1324,2 (729,09)	–78,8 (13,42)
Median	247,0	–1270,0	–82,2	251,0	–1211,5	–82,9
Min; Max	122,0; 773,0	–3520,5; –172,0	–96,0; –39,8	80,0; 583,0	–2819,5; –87,5	–93,2; –19,3
Tag 141						
n	124	124	124	118	118	118
Mittelwert (SD)	258,5 (72,56)	–1369,0 (781,98)	–79,6 (12,17)	263,5 (69,32)	–1322,1 (734,77)	–78,5 (14,82)
Median	241,5	–1235,5	–83,6	261,0	–1208,0	–82,6
Min; Max	131,0; 486,0	–3491,0; –182,0	–95,7; –42,7	104,0; 524,0	–2864,5; –6,5	–93,9; –1,4
Tag 155						
n	123	123	123	119	119	119
Mittelwert (SD)	262,0 (80,25)	–1363,9 (779,19)	–79,3 (13,16)	285,5 (135,88)	–1304,1 (713,26)	–78,1 (12,31)
Median	243,0	–1227,0	–83,6	255,0	–1164,5	–81,4
Min; Max	128,0; 593,0	–3493,5; –140,5	–95,8; –19,2	117,0; 1172,0	–2875,5; –160,5	–94,3; –37,9
Tag 169						
n	122	122	122	116	116	116
Mittelwert (SD)	263,0 (94,35)	–1382,3 (775,78)	–79,7 (12,82)	285,0 (117,07)	–1308,4 (727,46)	–77,8 (13,59)

Studienvisite Statistik	Ravulizumab (N = 124)			Eculizumab zu Ravulizumab (N = 119)		
	Beobachteter Wert (U/L)	Absolute Veränderung zur Baseline (U/L)	Prozentuale Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert (U/L)	Absolute Veränderung zur Baseline (U/L)	Prozentuale Veränderung zur Baseline
Median	250,5	–1285,3	–83,4	260,0	–1205,8	–80,3
Min; Max	120,0; 926,0	–3513,5; –172,0	–95,4; –30,3	93,0; 890,0	–2873,5; –89,5	–94,2; –14,4
Tag 183						
n	123	123	123	118	118	118
Mittelwert (SD)	278,8 (102,91)	–1356,0 (786,78)	–77,8 (17,42)	331,5 (488,85)	–1256,2 (787,34)	–76,3 (21,70)
Median	252,0	–1263,0	–82,7	258,5	–1154,5	–81,5
Min; Max	144,0; 797,0	–3541,5; 276,0	–95,3; 53,0	99,0; 4200,0	–2861,5; 1581,5	–94,3; 74,0
Tag 197						
n	–	–	–	117	117	117
Mittelwert (SD)	–	–	–	270,2 (70,22)	–1325,1 (727,23)	–78,6 (12,57)
Median	–	–	–	260,0	–1161,5	–82,3
Min; Max	–	–	–	79,0; 471,0	–2858,5; –114,5	–93,9; –27,0
Tag 225						
n	–	–	–	97	97	97
Mittelwert (SD)	–	–	–	263,9 (59,36)	–1290,9 (737,28)	–78,2 (13,14)
Median	–	–	–	259,0	–1126,5	–81,2
Min; Max	–	–	–	158,0; 431,0	–2897,5; –78,5	–94,4; –18,5
Tag 253						
n	124	124	124	116	116	116

Studienvisite Statistik	Ravulizumab (N = 124)			Eculizumab zu Ravulizumab (N = 119)		
	Beobachteter Wert (U/L)	Absolute Veränderung zur Baseline (U/L)	Prozentuale Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert (U/L)	Absolute Veränderung zur Baseline (U/L)	Prozentuale Veränderung zur Baseline
Mittelwert (SD)	266,4 (79,29)	–1361,2 (773,10)	–79,0 (13,14)	286,5 (94,30)	–1294,1 (731,00)	–77,2 (13,31)
Median	246,0	–1261,0	–83,7	276,0	–1123,5	–81,3
Min; Max	157,0; 539,0	–3464,5; –172,0	–95,1; –27,7	148,0; 759,0	–2871,5; –96,5	–94,2; –22,8
Tag 309						
n	122	122	122	113	113	113
Mittelwert (SD)	271,4 (88,55)	–1371,3 (772,62)	–79,0 (12,85)	283,6 (74,50)	–1311,2 (747,31)	–77,2 (13,89)
Median	248,0	–1252,0	–82,9	278,0	–1173,5	–80,0
Min; Max	138,0; 642,0	–3512,5; –143,0	–94,5; –31,3	144,0; 474,0	–2871,5; –66,5	–94,2; –14,8
Tag 365						
n	121	121	121	113	113	113
Mittelwert (SD)	283,9 (120,87)	–1353,5 (771,32)	–77,8 (16,07)	279,0 (76,06)	–1319,8 (747,51)	–77,4 (14,18)
Median	255,0	–1265,0	–82,8	260,0	–1156,5	–80,3
Min; Max	154,0; 977,0	–3493,5; 52,0	–95,5; 10,1	152,0; 491,0	–2844,5; –56,5	–94,5; –13,3

Baseline war definiert als der Mittelwert aller verfügbaren Messungen des Zentrallabors vor der ersten Dosis der Studienmedikation.
Die absolute und die prozentuale Veränderung zur Baseline ist nur für Patienten dargestellt, von denen zur Baseline und zur jeweiligen Studienvisite Daten vorlagen.

Tabelle 4-30: Ergebnisse der Analyse der prozentualen Veränderung des LDH-Spiegels anhand des MMRM relativ zur Baseline bis Tag 365 (Woche 52) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (Extensionsset) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 124)	Eculizumab zu Ravulizumab (N = 119)
Tag 8		
n	119	118
LS-Mittelwert (SEM)	–65,41 (0,869)	–61,19 (1,305)
95 %-KI	(–67,13; –63,69)	(–63,77; –58,61)
Tag 15		
n	123	116
LS-Mittelwert (SEM)	–75,40 (0,840)	–74,69 (0,906)
95 %-KI	(–77,06; –73,74)	(–76,48; –72,90)
Tag 22		
n	122	118
LS-Mittelwert (SEM)	–78,98 (0,781)	–77,94 (0,777)
95 %-KI	(–80,53; –77,44)	(–79,48; –76,40)
Tag 29		
n	123	118
LS-Mittelwert (SEM)	–79,80 (0,741)	–78,48 (0,872)
95 %-KI	(–81,27; –78,33)	(–80,21; –76,76)
Tag 43		
n	123	119
LS-Mittelwert (SEM)	–79,34 (0,820)	–78,09 (0,834)
95 %-KI	(–80,96; –77,71)	(–79,74; –76,44)
Tag 57		
n	124	117
LS-Mittelwert (SEM)	–78,78 (0,929)	–78,34 (0,857)
95 %-KI	(–80,61; –76,94)	(–80,03; –76,64)
Tag 71		
n	123	116
LS-Mittelwert (SEM)	–78,02 (1,023)	–77,47 (1,153)
95 %-KI	(–80,04; –75,99)	(–79,75; –75,19)
Tag 85		
n	122	116
LS-Mittelwert (SEM)	–79,47 (0,866)	–78,58 (0,771)
95 %-KI	(–81,19; –77,76)	(–80,11; –77,06)

Tag 99		
n	123	117
LS-Mittelwert (SEM)	–79,16 (0,813)	–77,53 (0,918)
95 %-KI	(–80,77; –77,55)	(–79,35; –75,72)
Tag 113		
n	123	118
LS-Mittelwert (SEM)	–79,39 (0,763)	–77,49 (0,885)
95 %-KI	(–80,90; –77,88)	(–79,24; –75,74)
Tag 127		
n	120	119
LS-Mittelwert (SEM)	–78,61 (0,819)	–78,13 (0,905)
95 %-KI	(–80,23; –76,99)	(–79,92; –76,34)
Tag 141		
n	124	118
LS-Mittelwert (SEM)	–79,25 (0,784)	–77,99 (1,031)
95 %-KI	(–80,80; –77,70)	(–80,03; –75,95)
Tag 155		
n	123	119
LS-Mittelwert (SEM)	–79,03 (0,894)	–77,51 (0,880)
95 %-KI	(–80,79; –77,26)	(–79,26; –75,77)
Tag 169		
n	122	116
LS-Mittelwert (SEM)	–78,99 (0,880)	–77,04 (0,988)
95 %-KI	(–80,73; –77,25)	(–79,00; –75,09)
Tag 183		
n	123	118
LS-Mittelwert (SEM)	–76,88 (1,401)	–75,68 (1,944)
95 %-KI	(–79,66; –74,09)	(–79,53; –71,83)
Tag 253		
n	124	–
LS-Mittelwert (SEM)	–78,72 (0,899)	–
95 %-KI	(–80,50; –76,95)	–
Tag 309		
n	122	–
LS-Mittelwert (SEM)	–78,23 (0,894)	–
95 %-KI	(–80,00; –76,46)	–

Tag 365		
n	121	–
LS-Mittelwert (SEM)	–77,08 (1,200)	–
95 %-KI	(–79,45; –74,70)	–
Baseline war definiert als der Mittelwert aller verfügbaren Messungen des Zentrallabors vor der ersten Dosis der Studienmedikation. Die Schätzer basieren auf einem MMRM, das die Behandlungsgruppe, die beobachtete Transfusionsvorgeschichte (als kategorische Variable basierend auf dem Spiegel des Stratifizierungsfaktors) und den Baseline-LDH-Spiegel (als kontinuierliche Variable) sowie die Studienvisite beinhaltet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet.		

Die bis Tag 365 (Woche 52) beobachteten Werte des LDH-Spiegels sowie die absolute und prozentuale Veränderung zur Baseline sind in Tabelle 4-29 dargestellt. Tabelle 4-30 zeigt die mithilfe des MMRM geschätzte prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels zur Baseline bis Tag 365 (Woche 52). Nach 52 Wochen Behandlung mit Ravulizumab erreichten die Patienten einen mittleren (SD) LDH-Spiegel von 283,9 U/L (120,9 U/L). Damit hatte sich der Wert im Vergleich zur Baseline im Mittel (SD) um –1353,5 U/L (771,3 U/L) bzw. –77,8 % (16,1 %) verringert. Anhand der MMRM-Analyse ergab sich eine mittlere (SEM) prozentuale Verringerung des LDH-Spiegels um –77,1 % (1,2 %) (95 %-KI = [–79,5; –74,7]). Die Patienten, die in der EP von einer Behandlung mit Eculizumab auf eine Behandlung mit Ravulizumab umgestellt worden waren, hatten an Tag 365 im Mittel (SD) einen LDH-Spiegel von 279,0 U/L (76,1 U/L). Damit hatte sich der Wert dieser Patientengruppe im Vergleich zur Baseline im Durchschnitt (SD) um –1319,8 U/L (747,5 U/L) bzw. –77,4 % (14,2 %) verringert.

Zeit bis zur ersten LDH-N

Die Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analyse der Zeit bis zur ersten LDH-N aus RCT ALXN1210-PNH-301 sind in Abbildung 4-9 dargestellt. In der Ravulizumab-Behandlungsgruppe betrug die mediane Zeit bis zur ersten LDH-N 24 Tage (95 %-KI = [22; 29]) und in der Eculizumab-Behandlungsgruppe 29 Tage (95 %-KI = [24; 43]). Somit erreichten die Patienten unter einer Behandlung mit Ravulizumab 5 Tage früher eine LDH-N und zeigten somit auch anhand des LDH-Spiegels 5 Tage früher keine Anzeichen von Hämolyse mehr als unter der Behandlung mit Eculizumab.

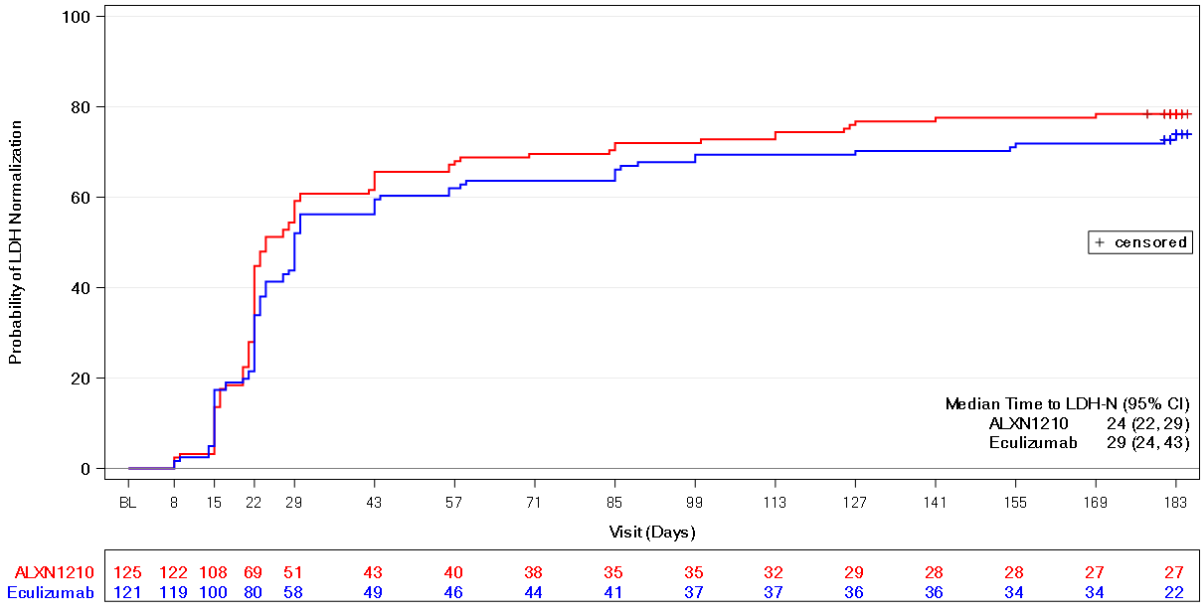


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur ersten LDH-N (in Tagen) nach der ersten Dosis der Studienmedikation bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab. Patienten, die bis zum Ende der randomisierten Behandlungsphase keine LDH-N erreichten und Lost-to-follow-up-Patienten wurden an Tag 183 oder am Tag des letzten Kontakts zensiert.

ALXN1210-PNH-302

LDH-N

Primäre Evaluationsphase (PEP)

Tabelle 4-31: Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten, die bis Tag 183 (Woche 26) LDH-N erreichten, aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab

Visite	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)
Tag 1, n (%)	61 (62,9)	56 (57,1)
Tag 8, n (%)	70 (72,2)	65 (66,3)
Tag 15, n (%)	60 (61,9)	59 (60,2)
Tag 22, n (%)	67 (69,1)	73 (74,5)
Tag 29, n (%)	64 (66,0)	62 (63,3)
Tag 43, n (%)	63 (64,9)	56 (57,1)
Tag 57, n (%)	60 (61,9)	58 (59,2)
Tag 71, n (%)	54 (55,7)	53 (54,1)
Tag 85, n (%)	63 (64,9)	59 (60,2)
Tag 99, n (%)	58 (59,8)	63 (64,3)
Tag 113, n (%)	65 (67,0)	64 (65,3)

Tag 127, n (%)	57 (58,8)	62 (63,3)
Tag 141, n (%)	66 (68,0)	60 (61,2)
Tag 155, n (%)	67 (69,1)	56 (57,1)
Tag 169, n (%)	62 (63,9)	61 (62,2)
Tag 183, n (%)	64 (66,0)	58 (59,2)

Die Anzahl und der prozentuale Anteil der mit Eculizumab vorbehandelten Patienten der Studie ALXN1210-PNH-302, die bis Tag 183 (Woche 26) LDH-N erreichten, sind in Tabelle 4-31 dargestellt. Zu fast allen Studienvisiten war dieser Anteil unter der Behandlung mit Ravulizumab größer als unter der Behandlung mit Eculizumab, was auf eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab hinweist. An Tag 183 erreichten 66,0 % der Patienten der Ravulizumab-Gruppe eine LDH-N, während in der Eculizumab-Gruppe nur bei 59,2 % der Patienten eine LDH-N zu beobachten war.

Tabelle 4-32: Ergebnisse der GEE-Analyse für LDH-N bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Behandlungseffekt
GEE-Modell mit Baseline-LDH-Spiegel als erklärende Variable			
Adjustierte Prävalenz von LDH-N	0,660	0,708	–
95 %-KI der adjustierten Prävalenz	(0,561; 0,747)	(0,613; 0,788)	–
OR	–	–	0,801
95 %-KI der OR	–	–	(0,500; 1,282)
GEE-Modell ohne Baseline-LDH-Spiegel als erklärende Variable			
Adjustierte Prävalenz von LDH-N	0,608	0,568	–
95 %-KI der adjustierten Prävalenz	(0,508; 0,700)	(0,467; 0,664)	–
OR	–	–	1,179
95 %-KI der OR	–	–	(0,737; 1,887)
LDH-N bezieht sich auf einen LDH-Spiegel von ≤ 1-fach ULN von Tag 29 bis Tag 183.			

Tabelle 4-32 zeigt die Ergebnisse der GEE-Analyse für LDH-N bis Tag 183. Die Analyse mithilfe des GEE-Modells, das den Baseline-LDH-Spiegel als erklärende Variable beinhaltete, ergab für die Behandlung mit Ravulizumab eine adjustierte Prävalenz von LDH-N von 0,660 (95 %-KI = [0,561; 0,747]) und für die Behandlung mit Eculizumab von 0,708 (95 %-KI = [0,613; 0,788]). Die OR für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen lag bei 0,801 (95 %-KI = [0,500; 1,282]).

Aufgrund der Vorbehandlung der Patienten mit Eculizumab lag der LDH-Spiegel für beide

Behandlungsgruppen zur Baseline im Mittel im Normbereich (siehe Tabelle 4-34). Aus diesem Grund wurde die GEE-Analyse unter Ausschluss des Baseline-LDH-Spiegels als erklärende Variable wiederholt. Dabei ergab sich für die Ravulizumab-Gruppe eine adjustierte Prävalenz von LDH-N von 0,608 (95 %-KI = [0,508; 0,700]). Für die Eculizumab-Gruppe lag die adjustierte Prävalenz von LDH-N bei 0,568 (95 %-KI = [0,467; 0,664]). Die OR für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen betrug 1,179 (95 %-KI = [0,737; 1,887]). Damit hatten Patienten mit einer Ravulizumab-Behandlung eine um fast 18 % erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Erreichen von LDH-N als Patienten, die eine Behandlung mit Eculizumab erhalten hatten.

Extensionsphase (EP)

Tabelle 4-33: Anteil der Patienten mit LDH-N bis Tag 365 (Woche 52) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (Extensionsset) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 96)				Eculizumab zu Ravulizumab (N = 95)			
	J1J2	**J1N2**	**N1J2**	**N1N2**	**J1J2**	**J1N2**	**N1J2**	**N1N2**
Patienten mit LDH-N								
Anzahl der Patienten (n)	47	13	4	28	39	17	11	26
Prozentualer Anteil (%)	49,0	13,5	4,2	29,2	41,1	17,9	11,6	27,4
	LDH-N beibehalten	**Keine LDH-N beibehalten**	**LDH-N erreicht**	**LDH-N verloren**	**LDH-N beibehalten**	**Keine LDH-N beibehalten**	**LDH-N erreicht**	**LDH-N verloren**
Vergleich von Tag 365 mit Tag 183								
Prozentualer Anteil (%)	78,3	87,5	12,5	21,7	69,6	70,3	29,7	30,4
95 %-KI	(67,91; 88,76)	(76,04; 98,96)	(1,04; 23,96)	(11,24; 32,09)	(57,60; 81,69)	(55,54; 85,00)	(15,00; 44,46)	(18,31; 42,40)

Der prozentuale Anteil basiert auf der Gesamtzahl der Patienten in der EP (Extensionsset) in der jeweiligen Behandlungsgruppe.

J (Ja) gibt an, dass für den jeweiligen Zeitraum eine LDH-N erreicht wurde. N (Nein) gibt an, dass für den jeweiligen Zeitraum keine LDH-N erreicht wurde. Die Ziffern beschreiben die Bezugszeiträume der randomisierten PEP (1) bzw. der ersten 26 Wochen der EP (2).

Die Anteile der Patienten für den Vergleich von Tag 365 und Tag 183 wurden wie folgt berechnet:

LDH-N beibehalten = J1J2 / (J1J2 + J1N2); keine LDH-N beibehalten = N1N2 / (N1J2 + N1N2); LDH-N erreicht = N1J2 / (N1J2 + N1N2); LDH-N verloren = J1N2 / (J1J2 + J1N2)

Tabelle 4-33 zeigt die Anzahl und den Anteil der Patienten mit und ohne LDH-N für die PEP und die ersten 26 Wochen der EP im Vergleich. Unter der durchgehenden Behandlung mit Ravulizumab zeigten 49,0 % der Patienten sowohl in der PEP als auch in der EP eine LDH-N. Bei Patienten, die erst in der EP auf eine Behandlung mit Ravulizumab umgestellt wurden, war dieser Anteil mit 41,1 % geringer. Damit zeigte sich eine deutliche numerische Überlegenheit der durchgehenden 52-wöchigen Therapie mit Ravulizumab im Vergleich zur Umstellung der Behandlung auf Ravulizumab nach 26 Wochen. Ebenso hatten 11,6 % der Patienten unter der Behandlung mit Eculizumab in der PEP keine LDH-N erreicht, erreichten diese jedoch nach der Umstellung der Behandlung auf Ravulizumab in der EP. Zudem behielten unter der durchgehenden Behandlung mit Ravulizumab 78,3 % aller Patienten, die schon in der PEP LDH-N erreicht hatten, diese auch in der EP bei. In der Eculizumab-zu-Ravulizumab-Gruppe betrug dieser Anteil der Patienten 69,6 % und war damit geringer. Zudem erreichten 29,7 % aller Patienten, die in der EP auf eine Behandlung mit Ravulizumab umgestellt worden waren und bei denen in der PEP keine LDH-N zu beobachten gewesen war, in der EP unter Ravulizumab-Behandlung eine LDH-N.

Prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline

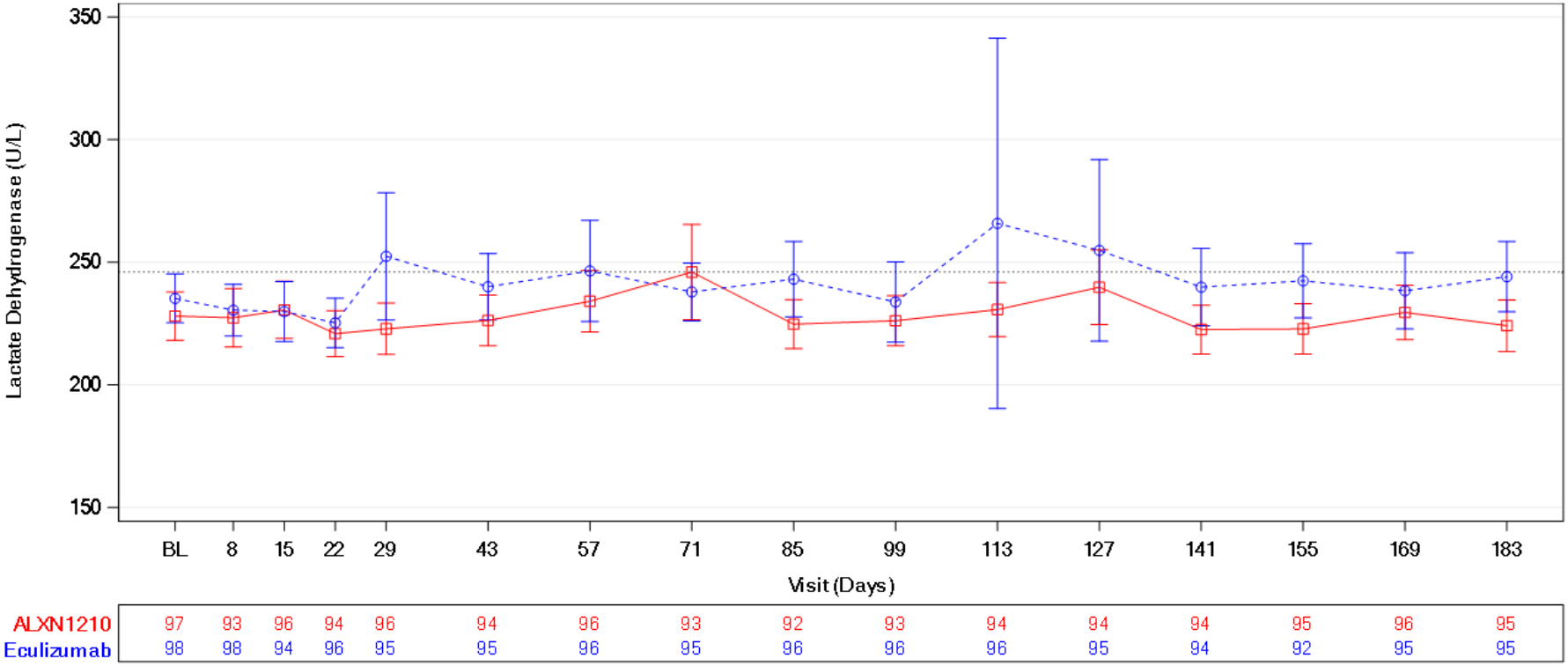


Abbildung 4-10: Mittlerer LDH-Spiegel und 95 %-KI (U/L) bis Tag 183 (Woche 26) der RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) unter der Behandlung mit Ravulizumab (rote durchgezogene Linie) und unter der Behandlung mit Eculizumab (blaue gestrichelte Linie). Die schwarzen Zahlen an der x-Achse geben den Tag der Studienvisite (*Visit (Days)*) an. Die roten Zahlen geben die Anzahl der Patienten (n) in der Ravulizumab-Gruppe an. Die blauen Zahlen geben die Anzahl der Patienten (n) in der Eculizumab-Gruppe an. Baseline war definiert als der Mittelwert aller verfügbaren Messungen des Zentrallabors vor der ersten Dosis der Studienmedikation. Die schwarze gepunktete horizontale Linie zeigt den ULN (246 U/L) an.

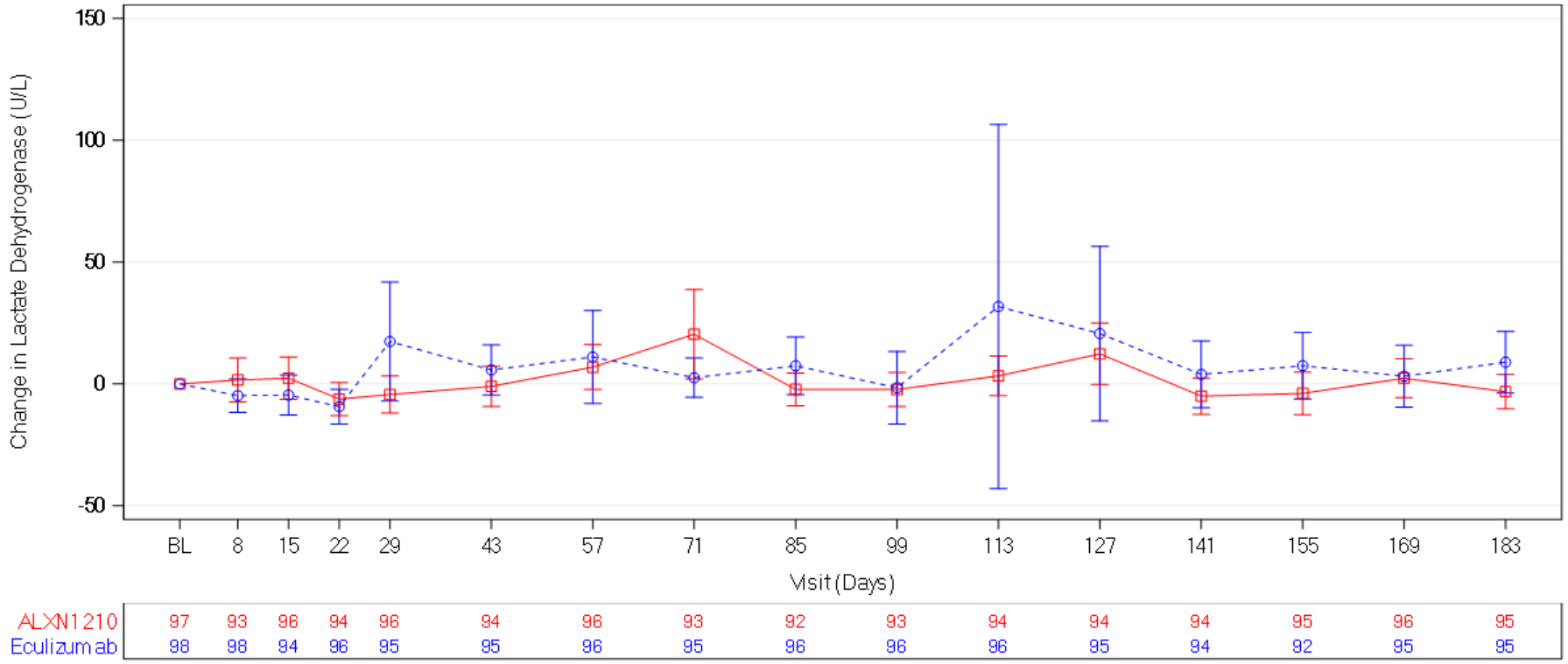


Abbildung 4-11: Mittlere Veränderung und 95 %-KI des LDH-Spiegels (U/L) relativ zur Baseline bis Tag 183 (Woche 26) der RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) unter der Behandlung mit Ravulizumab (rote durchgezogene Linie) und unter der Behandlung mit Eculizumab (blaue gestrichelte Linie). Die schwarzen Zahlen an der x-Achse geben den Tag der Studienvisite (*Visit (Days)*) an. Die roten Zahlen geben die Anzahl der Patienten (n) in der Ravulizumab-Gruppe an. Die blauen Zahlen geben die Anzahl der Patienten (n) in der Eculizumab-Gruppe an. Baseline war definiert als der Mittelwert aller verfügbaren Messungen des Zentrallabors vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

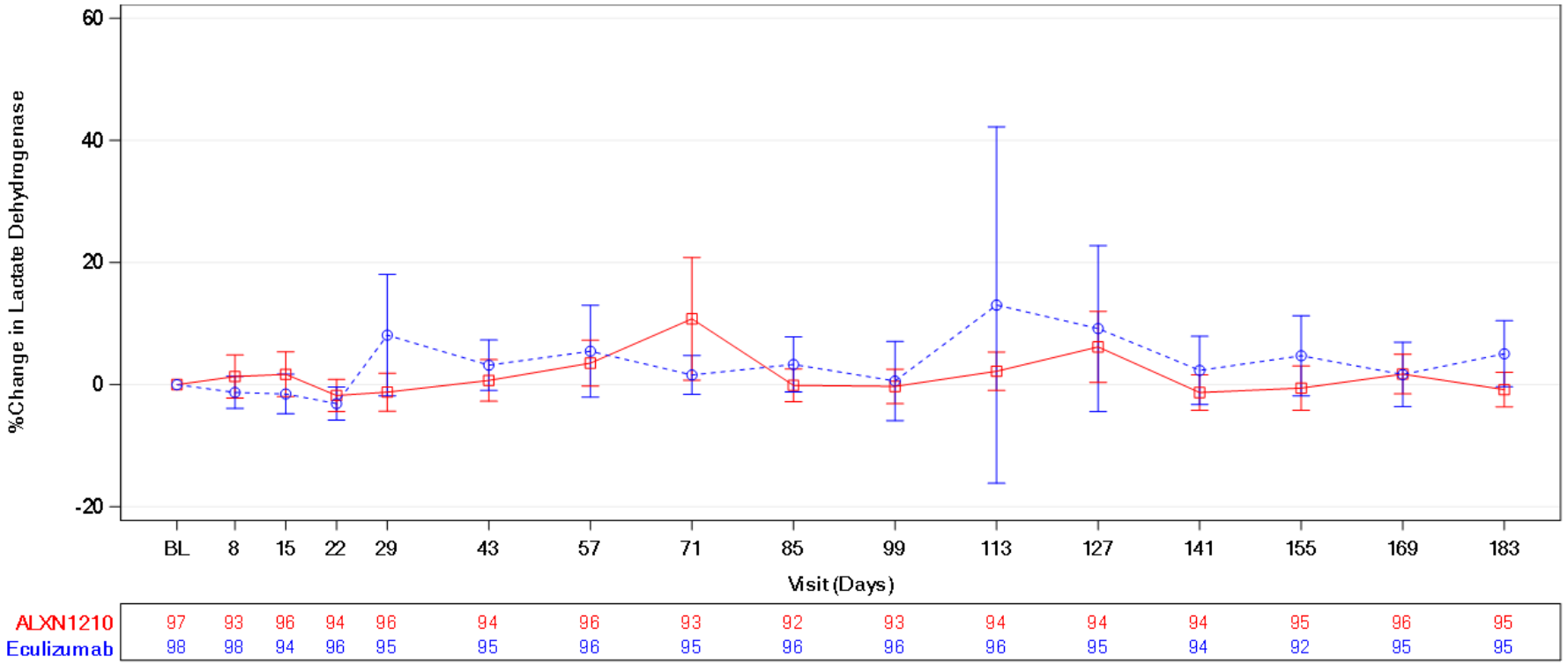


Abbildung 4-12: Mittlere prozentuale Veränderung und 95 %-KI des LDH-Spiegels (%) zur Baseline bis Tag 183 (Woche 26) der RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) unter der Behandlung mit Ravulizumab (rote durchgezogene Linie) und unter der Behandlung mit Eculizumab (blaue gestrichelte Linie). Die schwarzen Zahlen an der x-Achse geben den Tag der Studienvisite (*Visit (Days)*) an. Die roten Zahlen geben die Anzahl der Patienten (n) in der Ravulizumab-Gruppe an. Die blauen Zahlen geben die Anzahl der Patienten (n) in der Eculizumab-Gruppe an. Baseline war definiert als der Mittelwert aller verfügbaren Messungen des Zentrallabors vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

Tabelle 4-34: Beobachtete Werte, absolute und prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels zur Baseline bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab

Studienvisite Statistik	Ravulizumab (N = 97)			Eculizumab (N = 98)		
	Beobachteter Wert (U/L)	Absolute Veränderung zur Baseline (U/L)	Prozentuale Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert (U/L)	Absolute Veränderung zur Baseline (U/L)	Prozentuale Veränderung zur Baseline
Baseline						
n	97	–	–	98	–	–
Mittelwert (SD)	228,01 (48,712)	–	–	235,22 (49,710)	–	–
Median	224,00	–	–	234,00	–	–
Min; Max	135; 383,5	–	–	100; 365,5	–	–
Tag 8						
n	93	93	93	98	98	98
Mittelwert (SD)	227,34 (57,944)	1,65 (43,503)	1,33 (17,150)	230,45 (52,339)	–4,78 (34,119)	–1,28 (13,076)
Median	222,00	–0,50	–0,30	230,00	–4,00	–1,95
Min; Max	137; 502	–149,5; 218,5	–39; 78,2	118; 461	–121; 183,5	–40,2; 66,1
Tag 15						
n	96	96	96	94	94	94
Mittelwert (SD)	230,53 (57,498)	2,37 (42,909)	1,69 (18,050)	229,89 (59,480)	–4,54 (40,080)	–1,53 (15,829)
Median	232,00	–1,75	–0,65	227,50	–1,75	–1,00
Min; Max	131; 421	–133; 212,5	–46,2; 101,9	80; 431	–126; 142	–58,7; 49,1
Tag 22						
n	94	94	94	96	96	96

Studienvisite Statistik	Ravulizumab (N = 97)			Eculizumab (N = 98)		
	Beobachteter Wert (U/L)	Absolute Veränderung zur Baseline (U/L)	Prozentuale Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert (U/L)	Absolute Veränderung zur Baseline (U/L)	Prozentuale Veränderung zur Baseline
Mittelwert (SD)	220,86 (45,777)	–6,18 (33,318)	–1,78 (12,890)	225,27 (49,826)	–9,31 (35,091)	–3,11 (13,290)
Median	220,50	–4,00	–1,75	224,50	–7,75	–3,40
Min; Max	134; 347	–138,5; 103,5	–44,4; 42,5	96; 362	–139; 84,5	–46,2; 30,5
Tag 29						
n	96	96	96	95	95	95
Mittelwert (SD)	222,83 (51,703)	–4,33 (37,496)	–1,23 (15,343)	252,41 (127,173)	17,42 (119,667)	8,10 (48,733)
Median	221,00	–0,50	–0,20	228,00	–2,50	–1,00
Min; Max	134; 383	–140,5; 175	–43,8; 84,1	95; 1257	–136; 1001	–45,2; 391
Tag 43						
n	94	94	94	95	95	95
Mittelwert (SD)	226,27 (50,280)	–1,00 (40,438)	0,69 (16,627)	240,00 (66,472)	5,75 (50,321)	3,19 (20,192)
Median	225,00	–1,50	–0,70	230,00	1,00	0,40
Min; Max	143; 463	–136; 226,3	–47,2; 95,6	96; 609	–117; 320,5	–37,3; 111,1
Tag 57						
n	96	96	96	96	96	96
Mittelwert (SD)	234,06 (61,749)	6,90 (45,439)	3,52 (18,536)	246,44 (101,798)	11,09 (94,140)	5,47 (37,141)
Median	230,00	–2,50	–1,30	231,50	–1,75	–0,90
Min; Max	130; 487	–139; 196	–48,3; 77,6	104; 1037	–125; 781	–41,5; 305,1

Studienvisite Statistik	Ravulizumab (N = 97)			Eculizumab (N = 98)		
	Beobachteter Wert (U/L)	Absolute Veränderung zur Baseline (U/L)	Prozentuale Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert (U/L)	Absolute Veränderung zur Baseline (U/L)	Prozentuale Veränderung zur Baseline
Tag 71						
n	93	93	93	95	95	95
Mittelwert (SD)	245,97 (94,193)	20,40 (89,223)	10,77 (48,771)	237,88 (57,779)	2,55 (39,570)	1,58 (15,663)
Median	234,00	10,70	4,60	238,00	–0,50	–0,30
Min; Max	132; 904	–137,5; 736	–47,6; 438,1	89; 386	–106; 145,5	–37,9; 60,5
Tag 85						
n	92	92	92	96	96	96
Mittelwert (SD)	224,75 (47,973)	–2,22 (32,339)	–0,11 (12,965)	243,09 (75,781)	7,46 (58,279)	3,31 (22,273)
Median	223,00	–3,25	–1,35	234,50	–1,50	–0,65
Min; Max	132; 374	–132,5; 90,5	–39,6; 34,2	97; 514	–133; 279,3	–44,2; 120,5
Tag 99						
n	93	93	93	96	96	96
Mittelwert (SD)	226,14 (49,481)	–2,27 (34,101)	–0,29 (13,705)	233,78 (80,428)	–1,54 (73,762)	0,59 (32,023)
Median	224,00	–0,50	–0,30	225,00	–10,25	–4,20
Min; Max	130; 375	–148,5; 91,5	–45,8; 48,6	87; 811	–103,5; 555	–37,6; 216,8
Tag 113						
n	94	94	94	96	96	96
Mittelwert (SD)	230,68 (53,739)	3,33 (39,478)	2,19 (15,327)	265,84 (372,680)	31,78 (368,793)	13,03 (144,045)
Median	227,00	0,00	–0,05	228,50	–6,00	–2,45

Studienvisite Statistik	Ravulizumab (N = 97)			Eculizumab (N = 98)		
	Beobachteter Wert (U/L)	Absolute Veränderung zur Baseline (U/L)	Prozentuale Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert (U/L)	Absolute Veränderung zur Baseline (U/L)	Prozentuale Veränderung zur Baseline
Min; Max	147; 388	–148,5; 115	–46,9; 49,8	86; 3846	–115; 3590	–38,2; 1402,3
Tag 127						
n	94	94	94	95	95	95
Mittelwert (SD)	239,78 (74,297)	12,34 (61,688)	6,18 (28,420)	254,82 (181,966)	20,67 (175,713)	9,19 (66,648)
Median	227,00	–4,15	–1,90	227,00	–5,00	–2,80
Min; Max	135; 611	–127; 349,5	–44,1; 186,4	90; 1846	–129; 1571	–42,9; 571,3
Tag 141						
n	94	94	94	94	94	94
Mittelwert (SD)	222,54 (48,682)	–5,00 (36,592)	–1,30 (14,210)	239,83 (77,058)	3,93 (66,624)	2,33 (27,230)
Median	221,00	–5,00	–1,95	226,00	–2,00	–1,05
Min; Max	130; 373	–143,5; 105,5	–46,9; 39,4	88; 618	–115; 391,5	–38,2; 172,8
Tag 155						
n	95	95	95	92	92	92
Mittelwert (SD)	222,79 (50,394)	–3,86 (42,715)	–0,56 (17,798)	242,40 (72,745)	7,49 (65,725)	4,73 (31,698)
Median	219,00	–5,00	–2,40	231,50	–1,40	–0,60
Min; Max	128; 443	–129,5; 226	–43,1; 104,1	91; 551	–115; 367	–38,2; 199,5
Tag 169						
n	96	96	96	95	95	95
Mittelwert (SD)	229,53 (54,667)	2,37 (39,380)	1,72 (15,960)	238,35 (76,499)	3,18 (62,398)	1,66 (25,929)

Studienvisite Statistik	Ravulizumab (N = 97)			Eculizumab (N = 98)		
	Beobachteter Wert (U/L)	Absolute Veränderung zur Baseline (U/L)	Prozentuale Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert (U/L)	Absolute Veränderung zur Baseline (U/L)	Prozentuale Veränderung zur Baseline
Median	223,00	0,75	0,25	227,00	–5,00	–1,90
Min; Max	141; 379	–125; 102	–43,4; 36,8	92; 589	–109,7; 364,5	–36,7; 162,4
Tag 183						
n	95	95	95	95	95	95
Mittelwert (SD)	224,11 (51,719)	–3,16 (34,725)	–0,81 (13,845)	244,11 (70,292)	8,94 (61,995)	5,05 (26,601)
Median	220,00	–5,00	–2,30	236,00	1,00	0,40
Min; Max	132; 350	–158,5; 73	–41,3; 29,4	95; 564	–106,7; 323,5	–35,7; 134,5

Baseline war definiert als der Mittelwert aller verfügbaren Messungen des Zentrallabors vor der ersten Dosis der Studienmedikation.
Die absolute und die prozentuale Veränderung zur Baseline ist nur für Patienten dargestellt, von denen zur Baseline und zur jeweiligen Studienvisite Daten vorlagen.

Der mittlere LDH-Spiegel bzw. die mittlere absolute Veränderung des LDH-Spiegels sowie die 95 %-KI im Zeitverlauf der PEP bis Tag 183 (Woche 26) sind in Abbildung 4-10 bzw. Abbildung 4-11 dargestellt. Abbildung 4-12 zeigt die prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels zur Baseline. Die in der PEP beobachteten mittleren Werte des LDH-Spiegels sowie die absolute und prozentuale Veränderung zur Baseline sind in Tabelle 4-34 dargestellt. Zur Baseline betrug der mittlere (SD) LDH-Spiegel der Ravulizumab- bzw. der Eculizumab-Gruppe 228,0 U/L (48,7 U/L) bzw. 235,2 U/L (49,7 U/L). Damit wiesen die Patienten in beiden Behandlungsgruppen vor Erhalt der ersten Infusion mit der Studienmedikation im Mittel einen vergleichbaren LDH-Spiegel auf, der aufgrund der Vorbehandlung mit Eculizumab jeweils im Normbereich (LDH $\leq$ 246 U/L). Insgesamt waren in Studie ALXN1210-PNH-302 im Gegensatz zu den Komplementinhibitor-naiven Patienten aus Studie ALXN1210-PNH-301 in beiden Behandlungsgruppen im Vergleich zur Baseline keine größeren Veränderungen des LDH-Spiegels im Studienverlauf zu beobachten. Dabei war jedoch die durchschnittliche absolute Verringerung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline unter der Behandlung mit Ravulizumab zur Mehrzahl der Studienvisiten größer als unter der Behandlung mit Eculizumab (siehe Abbildung 4-11). An Tag 183 war in der Ravulizumab-Gruppe eine mittlere (SD) Verringerung des LDH-Spiegels um –3,2 U/L (34,7 U/L) bzw. –0,8 % (13,8 %) zu beobachten. In der Eculizumab-Gruppe betrug die mittlere (SD) Veränderung zur Baseline 8,9 U/L (62,0 U/L) bzw. 5,1 % (26,6 %).

Tabelle 4-35: Ergebnisse der Analyse der prozentualen Veränderung des LDH-Spiegels anhand des MMRM relativ zur Baseline bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab–Eculizumab
FAS			
LS-Mittelwert (SEM)	–0,82 (3,033)	8,39 (3,041)	–9,21 (4,112)
95 %-KI	(–7,75; 6,11)	(1,47; 15,32)	(–18,84; 0,42) [a]

Baseline war definiert als der Mittelwert aller verfügbaren Messungen des Zentrallabors vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

Die Schätzer basieren auf einem MMRM, das die Behandlungsgruppe, die beobachtete Transfusionsvorgeschichte (ja oder nein in den 12 Monaten vor Tag 1 der Studie) und den Baseline-LDH-Spiegel (als kontinuierliche Variable), die Studienvisite und die Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe beinhaltet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet.

a: Geschätzter p-Wert für Überlegenheit von Ravulizumab: 0,0583

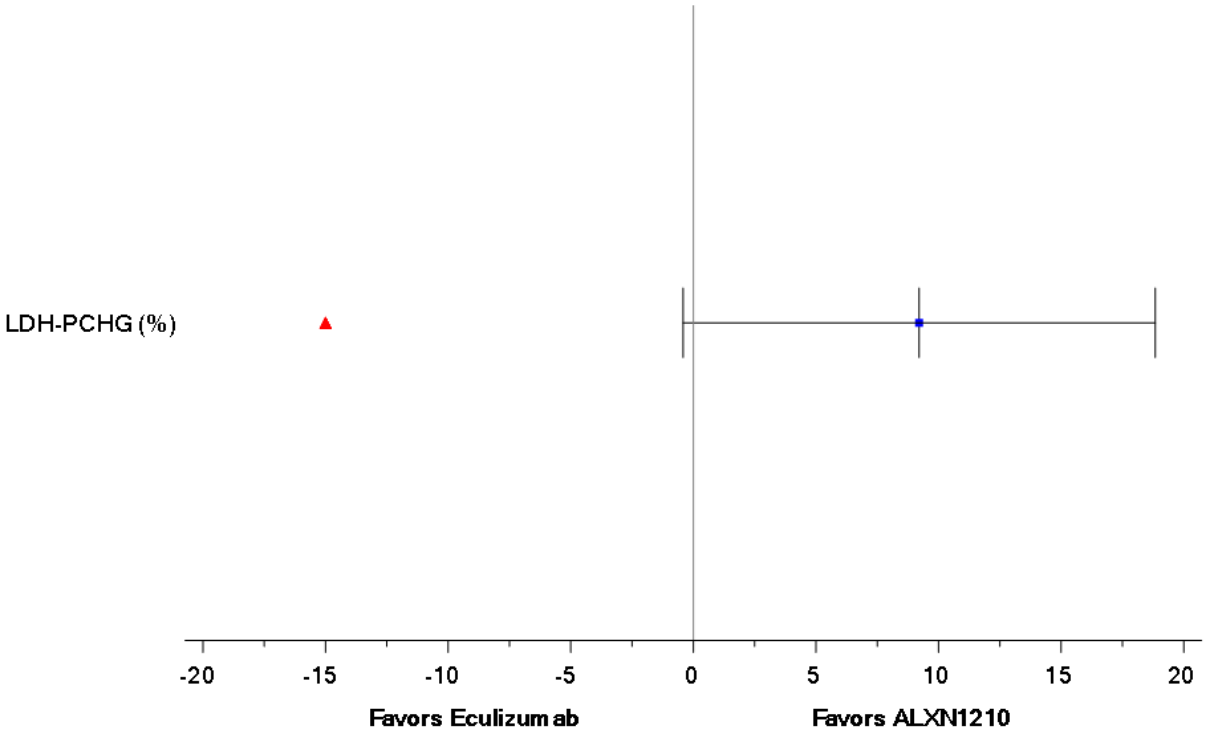


Abbildung 4-13: Punktschätzer (blaues Quadrat) und 95 %-KI der Differenz der prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline zwischen der Behandlung mit Ravulizumab und der Behandlung mit Eculizumab zum Ende der randomisierten Behandlungsphase (Woche 26) der RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS). Die Differenz ist als Ravulizumab – Eculizumab dargestellt. Positive Werte zeigen numerische Überlegenheit von Ravulizumab an, negative Werte zeigen numerische Überlegenheit von Eculizumab an. Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab wurde demonstriert, da die untere Grenze des 95 %-KI der Differenz zwischen den Behandlungsarmen größer ist als die NIM von –15 (rotes Dreieck).

Tabelle 4-36: Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen der prozentualen Veränderung des LDH-Spiegels anhand des MMRM relativ zur Baseline bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (PP-Set) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab	Eculizumab	Differenz Ravulizumab–Eculizumab
PP-Set [a]			
N	93	93	
LS-Mittelwert (SEM)	–0,93 (3,220)	8,66 (3,236)	–9,58 (4,372)
95 %-KI	(–8,53; 6,68)	(1,03; 16,28)	(–20,23; 1,06)
FAS, unter Ausschluss der beobachteten Transfusionsgeschichte und dem Baseline-LDH-Spiegel als erklärende Variable aus dem Modell [b]			
N	97	98	

LS-Mittelwert (SEM)	–0,66 (2,979)	8,02 (2,976)	–8,68 (4,211)
95 %-KI	(–7,60; 6,28)	(1,10; 14,94)	(–18,48; 1,12)

Baseline war definiert als der Mittelwert aller verfügbaren Messungen des Zentrallabors vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet.

a: Die Schätzer basieren auf einem MMRM, das die Behandlungsgruppe, die beobachtete Transfusionsvorgeschichte (ja oder nein in den 12 Monaten vor Tag 1 der Studie) und den Baseline-LDH-Spiegel (als kontinuierliche Variable), die Studienvisite und die Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe beinhaltet.

b: Die Schätzer basieren auf einem MMRM, das die Behandlungsgruppe, die Studienvisite und die Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe beinhaltet.

Die Ergebnisse der Analyse der prozentualen Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline bis Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM aus RCT ALXN1210-PNH-302 für das FAS sind in Tabelle 4-36 dargestellt. Für das FAS zeigte sich in der Studie ALXN1210-PNH-302 eine deutliche numerische Überlegenheit von Ravulizumab (LS-Mittelwert = –0,8 %, SEM: 3,0 %; 95 %-KI = [–7,8; 6,1]) gegenüber Eculizumab (LS-Mittelwert = 8,4 %, SEM: 3,0 %, 95 %-KI = [1,5; 15,3]). Die Differenz zwischen den Behandlungsarmen betrug –9,2 % (SEM = 4,1 %, 95 %-KI = [–18,8; 0,4]) zugunsten von Ravulizumab. Die obere Grenze des 95 %-KI dieser Differenz war kleiner als die a priori definierte NIM von 15 %, sodass die Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab statistisch demonstriert werden konnte (siehe Tabelle 4-36 und Abbildung 4-13). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen auf Basis des PP-Sets sowie auch auf Basis des FAS unter Ausschluss der beobachteten Tranfusionsvorgeschichte und dem Baseline-LDH-Spiegel als erklärende Variablen aus dem Modell waren konsistent mit den Ergebnissen, die für das FAS erzielt wurden. In beiden Analysen zeigte sich anhand des MMRM eine deutliche numerische Überlegenheit von Ravulizumab und die Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab konnte demonstriert werden.

Tabelle 4-37: Beobachtete Werte, absolute und prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels zur Baseline bis Tag 365 (Woche 52) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (Extensionsset) mit Ravulizumab

Studienvisite Statistik	Ravulizumab (N = 96)			Eculizumab zu Ravulizumab (N = 95)		
	Beobachteter Wert (U/L)	Absolute Veränderung zur Baseline (U/L)	Prozentuale Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert (U/L)	Absolute Veränderung zur Baseline (U/L)	Prozentuale Veränderung zur Baseline
Baseline						
n	96	–	–	95	–	–
Mittelwert (SD)	227,2 (48,23)	–	–	235,2 (50,14)	–	–
Median	223,3	–	–	233,0	–	–
Min; Max	135,0; 383,5	–	–	100,0; 365,5	–	–
Tag 8						
n	93	93	93	95	95	95
Mittelwert (SD)	227,3 (57,94)	1,6 (43,50)	1,3 (17,15)	230,4 (53,09)	–4,8 (34,22)	–1,3 (13,04)
Median	222,0	–0,5	–0,3	231,0	–3,5	–1,9
Min; Max	137,0; 502,0	–149,5; 218,5	–39,0; 78,2	118,0; 461,0	–121,0; 183,5	–40,2; 66,1
Tag 15						
n	95	95	95	92	92	92
Mittelwert (SD)	230,1 (57,66)	2,8 (42,90)	1,8 (18,08)	230,2 (60,10)	–4,5 (40,21)	–1,5 (15,85)
Median	231,0	–1,5	–0,5	228,0	–1,8	–1,0
Min; Max	131,0; 421,0	–133,0; 212,5	–46,2; 101,9	80,0; 431,0	–126,0; 142,0	–58,7; 49,1
Tag 22						
n	94	94	94	94	94	94
Mittelwert	220,9 (45,78)	–6,2 (33,32)	–1,8 (12,89)	225,7 (50,24)	–9,1 (34,85)	–3,1 (13,14)

Studienvisite Statistik	Ravulizumab (N = 96)			Eculizumab zu Ravulizumab (N = 95)		
	Beobachteter Wert (U/L)	Absolute Veränderung zur Baseline (U/L)	Prozentuale Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert (U/L)	Absolute Veränderung zur Baseline (U/L)	Prozentuale Veränderung zur Baseline
(SD)						
Median	220,5	–4,0	–1,8	225,0	–7,8	–3,4
Min; Max	134,0; 347,0	–138,5; 103,5	–44,4; 42,5	96,0; 362,0	–139,0; 84,5	–46,2; 30,5
Tag 29						
n	96	96	96	93	93	93
Mittelwert (SD)	222,8 (51,70)	–4,3 (37,50)	–1,2 (15,34)	242,2 (73,58)	7,0 (63,28)	4,0 (28,56)
Median	221,0	–0,5	–0,2	228,0	–3,0	–1,3
Min; Max	134,0; 383,0	–140,5; 175,0	–43,8; 84,1	95,0; 514,0	–136,0; 330,0	–45,2; 187,5
Tag 43						
n	94	94	94	93	93	93
Mittelwert (SD)	226,8 (50,82)	–0,5 (41,11)	0,9 (16,93)	239,2 (66,81)	4,7 (50,33)	2,7 (20,13)
Median	225,0	–1,5	–0,7	229,0	1,0	0,3
Min; Max	143,0; 463,0	–136,0; 226,3	–47,2; 95,6	96,0; 609,0	–117,0; 320,5	–37,3; 111,1
Tag 57						
n	96	96	96	94	94	94
Mittelwert (SD)	234,1 (61,75)	6,9 (45,44)	3,5 (18,54)	238,7 (61,37)	3,1 (51,10)	2,4 (20,82)
Median	230,0	–2,5	–1,3	231,5	–1,8	–0,9
Min; Max	130,0; 487,0	–139,0; 196,0	–48,3; 77,6	104,0; 529,0	–125,0; 289,5	–41,5; 120,9
Tag 71						
n	93	93	93	93	93	93

Studienvisite Statistik	Ravulizumab (N = 96)			Eculizumab zu Ravulizumab (N = 95)		
	Beobachteter Wert (U/L)	Absolute Veränderung zur Baseline (U/L)	Prozentuale Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert (U/L)	Absolute Veränderung zur Baseline (U/L)	Prozentuale Veränderung zur Baseline
Mittelwert (SD)	246,0 (94,19)	20,4 (89,22)	10,8 (48,77)	238,0 (57,97)	2,4 (39,92)	1,5 (15,80)
Median	234,0	10,7	4,6	238,0	–0,5	–0,3
Min; Max	132,0; 904,0	–137,5; 736,0	–47,6; 438,1	89,0; 386,0	–106,0; 145,5	–37,9; 60,5
Tag 85						
n	92	92	92	94	94	94
Mittelwert (SD)	224,8 (47,97)	–2,2 (32,34)	–0,1 (12,97)	242,9 (75,87)	7,0 (58,54)	3,1 (22,37)
Median	223,0	–3,3	–1,4	234,5	–1,5	–0,7
Min; Max	132,0; 374,0	–132,5; 90,5	–39,6; 34,2	97,0; 514,0	–133,0; 279,3	–44,2; 120,5
Tag 99						
n	93	93	93	94	94	94
Mittelwert (SD)	226,1 (49,48)	–2,3 (34,10)	–0,3 (13,70)	228,0 (54,58)	–7,6 (46,79)	–1,8 (23,22)
Median	224,0	–0,5	–0,3	225,0	–11,0	–4,4
Min; Max	130,0; 375,0	–148,5; 91,5	–45,8; 48,6	87,0; 454,0	–103,5; 271,0	–37,6; 148,1
Tag 113						
n	94	94	94	94	94	94
Mittelwert (SD)	230,7 (53,74)	3,3 (39,48)	2,2 (15,33)	227,5 (50,59)	–6,8 (35,16)	–2,2 (13,80)
Median	227,0	0,0	–0,1	227,5	–6,3	–2,7
Min; Max	147,0; 388,0	–148,5; 115,0	–46,9; 49,8	86,0; 374,0	–115,0; 112,5	–38,2; 48,4
Tag 127						

Studienvisite Statistik	Ravulizumab (N = 96)			Eculizumab zu Ravulizumab (N = 95)		
	Beobachteter Wert (U/L)	Absolute Veränderung zur Baseline (U/L)	Prozentuale Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert (U/L)	Absolute Veränderung zur Baseline (U/L)	Prozentuale Veränderung zur Baseline
n	94	94	94	94	94	94
Mittelwert (SD)	239,9 (74,19)	12,4 (61,65)	6,2 (28,39)	255,2 (182,90)	20,6 (176,65)	9,1 (67,00)
Median	227,0	–4,2	–1,9	228,0	–6,5	–2,9
Min; Max	135,0; 611,0	–127,0; 349,5	–44,1; 186,4	90,0; 1846,0	–129,0; 1571,0	–42,9; 571,3
Tag 141						
n	94	94	94	94	94	94
Mittelwert (SD)	222,5 (48,68)	–5,0 (36,59)	–1,3 (14,21)	240,8 (77,05)	4,9 (65,70)	2,7 (26,97)
Median	221,0	–5,0	–2,0	227,0	–2,0	–1,1
Min; Max	130,0; 373,0	–143,5; 105,5	–46,9; 39,4	88,0; 618,0	–115,0; 391,5	–38,2; 172,8
Tag 155						
n	95	95	95	92	92	92
Mittelwert (SD)	223,2 (50,95)	–3,4 (43,36)	–0,4 (18,08)	242,4 (72,75)	7,5 (65,73)	4,7 (31,70)
Median	219,0	–5,0	–2,4	231,5	–1,4	–0,6
Min; Max	128,0; 443,0	–129,5; 226,0	–43,1; 104,1	91,0; 551,0	–115,0; 367,0	–38,2; 199,5
Tag 169						
n	96	96	96	95	95	95
Mittelwert (SD)	229,5 (54,67)	2,4 (39,38)	1,7 (15,96)	238,3 (76,50)	3,2 (62,40)	1,7 (25,93)
Median	223,0	0,8	0,3	227,0	–5,0	–1,9
Min; Max	141,0; 379,0	–125,0; 102,0	–43,4; 36,8	92,0; 589,0	–109,7; 364,5	–36,7; 162,4

Studienvisite Statistik	Ravulizumab (N = 96)			Eculizumab zu Ravulizumab (N = 95)		
	Beobachteter Wert (U/L)	Absolute Veränderung zur Baseline (U/L)	Prozentuale Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert (U/L)	Absolute Veränderung zur Baseline (U/L)	Prozentuale Veränderung zur Baseline
Tag 183						
n	95	95	95	95	95	95
Mittelwert (SD)	233,8 (82,89)	6,5 (68,33)	2,9 (25,78)	246,9 (75,59)	11,8 (69,57)	6,5 (31,08)
Median	220,0	–5,0	–2,1	236,0	1,0	0,4
Min; Max	132,0; 748,0	–158,5; 470,3	–41,3; 169,4	95,0; 564,0	–106,7; 323,5	–35,7; 162,8
Tag 197						
n	–	–	–	94	94	94
Mittelwert (SD)	–	–	–	253,6 (82,41)	18,9 (73,84)	9,5 (34,01)
Median	–	–	–	239,0	1,3	0,6
Min; Max	–	–	–	97,0; 650,0	–90,5; 417,5	–26,9; 179,6
Tag 225						
n	–	–	–	91	91	91
Mittelwert (SD)	–	–	–	233,2 (58,89)	–0,7 (35,90)	–0,1 (14,32)
Median	–	–	–	229,0	–6,0	–2,3
Min; Max	–	–	–	84,0; 416,0	–85,7; 149,5	–28,9; 62,4
Tag 253						
n	93	93	93	94	94	94
Mittelwert (SD)	252,2 (92,80)	25,7 (78,47)	11,5 (32,45)	245,1 (70,61)	10,1 (51,38)	4,4 (19,95)
Median	232,0	9,3	3,9	229,5	3,8	1,9

Studienvisite Statistik	Ravulizumab (N = 96)			Eculizumab zu Ravulizumab (N = 95)		
	Beobachteter Wert (U/L)	Absolute Veränderung zur Baseline (U/L)	Prozentuale Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert (U/L)	Absolute Veränderung zur Baseline (U/L)	Prozentuale Veränderung zur Baseline
Min; Max	136,0; 612,0	–140,5; 374,0	–40,3; 159,8	91,0; 496,0	–104,5; 210,0	–36,2; 78,9
Tag 309						
n	94	94	94	93	93	93
Mittelwert (SD)	246,6 (91,56)	19,1 (87,89)	10,3 (46,78)	256,3 (85,83)	22,9 (68,19)	9,7 (27,14)
Median	234,0	6,5	2,8	244,0	12,0	5,2
Min; Max	133,0; 836,0	–113,0; 668,0	–39,2; 397,6	102,0; 568,0	–122,0; 317,5	–40,5; 140,2
Tag 365						
n	93	93	93	93	93	93
Mittelwert (SD)	244,0 (66,20)	16,6 (58,83)	8,8 (28,97)	247,4 (79,57)	12,8 (65,30)	5,8 (27,22)
Median	236,0	6,5	2,9	238,0	8,0	3,5
Min; Max	135,0; 520,0	–115,5; 267,0	–35,8; 182,9	91,0; 693,0	–118,0; 468,5	–39,2; 208,7

Baseline war definiert als der Mittelwert aller verfügbaren Messungen des Zentrallabors vor der ersten Dosis der Studienmedikation.
Die absolute und die prozentuale Veränderung zur Baseline ist nur für Patienten dargestellt, von denen zur Baseline und zur jeweiligen Studienvisite Daten vorlagen.

Tabelle 4-38: Ergebnisse der Analyse der prozentualen Veränderung des LDH-Spiegels anhand des MMRM relativ zur Baseline bis Tag 365 (Woche 52) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (Extensionsset) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 96)	Eculizumab zu Ravulizumab (N = 95)
Tag 8		
n	93	95
LS-Mittelwert (SEM)	1,17 (2,169)	–0,74 (1,822)
95 %-KI	(–3,12; 5,47)	(–4,35; 2,86)
Tag 15		
n	95	92
LS-Mittelwert (SEM)	2,23 (2,211)	–0,63 (2,110)
95 %-KI	(–2,14; 6,61)	(–4,81; 3,55)
Tag 22		
n	94	94
LS-Mittelwert (SEM)	–1,54 (1,752)	–2,48 (1,814)
95 %-KI	(–5,01; 1,93)	(–6,07; 1,11)
Tag 29		
n	96	93
LS-Mittelwert (SEM)	–0,95 (1,967)	4,66 (3,184)
95 %-KI	(–4,85; 2,94)	(–1,65; 10,97)
Tag 43		
n	94	93
LS-Mittelwert (SEM)	1,21 (2,063)	3,38 (2,421)
95 %-KI	(–2,87; 5,29)	(–1,41; 8,17)
Tag 57		
n	96	94
LS-Mittelwert (SEM)	3,79 (2,254)	2,98 (2,444)
95 %-KI	(–0,67; 8,25)	(–1,86; 7,81)
Tag 71		
n	93	93
LS-Mittelwert (SEM)	11,77 (5,085)	2,70 (2,164)
95 %-KI	(1,69; 21,86)	(–1,59; 6,99)
Tag 85		
n	92	94
LS-Mittelwert (SEM)	–0,11 (1,776)	3,85 (2,647)
95 %-KI	(–3,62; 3,41)	(–1,39; 9,08)

Tag 99		
n	93	94
LS-Mittelwert (SEM)	0,23 (1,848)	–0,84 (2,649)
95 %-KI	(–3,42; 3,89)	(–6,08; 4,41)
Tag 113		
n	94	94
LS-Mittelwert (SEM)	2,54 (1,957)	–1,57 (1,873)
95 %-KI	(–1,33; 6,42)	(–5,28; 2,14)
Tag 127		
n	94	94
LS-Mittelwert (SEM)	6,56 (3,152)	10,08 (7,027)
95 %-KI	(0,31; 12,80)	(–3,87; 24,03)
Tag 141		
n	94	94
LS-Mittelwert (SEM)	–1,02 (1,854)	3,06 (3,048)
95 %-KI	(–4,69; 2,65)	(–2,98; 9,09)
Tag 155		
n	95	92
LS-Mittelwert (SEM)	–0,26 (2,157)	5,42 (3,488)
95 %-KI	(–4,52; 4,01)	(–1,49; 12,34)
Tag 169		
n	96	95
LS-Mittelwert (SEM)	2,00 (2,017)	2,23 (2,961)
95 %-KI	(–1,99; 5,99)	(–3,64; 8,09)
Tag 183		
n	95	95
LS-Mittelwert (SEM)	3,76 (3,002)	7,06 (3,372)
95 %-KI	(–2,20; 9,72)	(0,38; 13,74)
Tag 253		
n	93	–
LS-Mittelwert (SEM)	11,82 (3,589)	–
95 %-KI	(4,71; 18,93)	–
Tag 309		
n	94	–
LS-Mittelwert (SEM)	11,13 (4,870)	–
95 %-KI	(1,47; 20,79)	–

Tag 365		
n	93	–
LS-Mittelwert (SEM)	9,17 (3,166)	–
95 %-KI	(2,90; 15,44)	–

Baseline war definiert als der Mittelwert aller verfügbaren Messungen des Zentrallabors vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

Die Schätzer basieren auf einem MMRM, das die Behandlungsgruppe, die beobachtete Transfusionsvorgeschichte (ja oder nein in den 12 Monaten vor Tag 1 der Studie) und den Baseline-LDH-Spiegel (als kontinuierliche Variable) sowie die Studienvisite beinhaltet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet.

Die bis Tag 365 (Woche 52) beobachteten Werte des LDH-Spiegels sowie die absolute und prozentuale Veränderung relativ zur Baseline aus Studie ALXN1210-PNH-302 sind in Tabelle 4-37 dargestellt. Tabelle 4-38 zeigt die anhand des MMRM geschätzte prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels zur Baseline bis Tag 365 (Woche 52). Nach 52 Wochen Behandlung mit Ravulizumab erreichten die Patienten einen mittleren (SD) LDH-Spiegel von 244,0 U/L (66,2 U/L). Damit war der Wert im Vergleich zur Baseline im Mittel (SD) um 16,6 U/L (58,8 U/L) bzw. 8,8 % (29,0 %) gestiegen. Anhand der MMRM-Analyse ergab sich eine mittlere prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels (SEM) um 9,2 % (SEM = 3,2 %, 95 %-KI = [2,9; 15,4]) relativ zur Baseline. Die Patienten, die in der EP von einer Behandlung mit Eculizumab auf eine Behandlung mit Ravulizumab umgestellt worden waren, hatten an Tag 365 im Mittel (SD) einen LDH-Spiegel von 247,4 U/L (79,6 U/L). Damit war der Wert dieser Patientengruppe im Vergleich zur Baseline im Durchschnitt (SD) um 12,8 U/L (65,3 U/L) bzw. 5,8 % (27,2 %) gestiegen.

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

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da die Krankheitscharakteristika zur Baseline der in Studie ALXN1210-PNH-301 untersuchten Komplementinhibitor-naiven Patienten nicht ausreichend mit den Krankheitscharakteristika der in Studie ALXN1210-PNH-302 untersuchten bereits mit Eculizumab behandelten Patienten vergleichbar waren.

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

4.3.1.3.2 Durchbruchhämolyse – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden

Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-39: Operationalisierung von Durchbruchhämolyse

Studie	Operationalisierung
Studien-übergreifend	Durchbruchhämolyse ist definiert als mindestens ein neu auftretendes oder sich verschlechterndes Symptom oder Anzeichen einer intravaskulären Hämolyse. Darunter zählten Fatigue, Hämoglobinurie, abdominelle Schmerzen, Kurzatmigkeit (Dyspnoe), Anämie (definiert als ein Hämoglobinwert < 10 g/dL), ein schweres unerwünschtes vaskuläres Ereignis, Dysphagie oder erektile Dysfunktion. Gleichzeitig musste bei den Patienten ein um das ≥ 2-fache der oberen Normgrenze erhöhter LDH-Spiegel vorliegen nach vorheriger LDH-Reduktion auf < 1,5-fach ULN unter Therapie. Das Auftreten einer Durchbruchhämolyse wurde während der Studie kontinuierlich überwacht. Wenn eine Durchbruchhämolyse zu einem anderen Zeitpunkt als den vorgesehenen Studienvisiten auftrat, wurde eine außerplanmäßige Visite veranlasst. Bei der Evaluation der Durchbruchhämolyse mussten gleichzeitig der LDH-Spiegel sowie die Parameter zur Erfassung der Pharmakokinetik und -dynamik (Ravulizumab- bzw. Eculizumab-Konzentration im Serum, hämolytische Aktivität anhand von cRBC, freie und gesamte C5-Konzentration) im Zentrallabor ausgewertet werden. **Inzidenz von Durchbruchhämolysen** Für die PEP wurden für jede Behandlungsgruppe der prozentuale Anteil der Patienten, die bis Woche 26 eine Durchbruchhämolyse erlitten, sowie das 95 %-KI berechnet. Außerdem wurde die Differenz dieses Anteils zwischen den Behandlungsarmen ermittelt. KI wurden mithilfe der stratifizierten Newcombe-Methode berechnet (85). Wenn mit dieser Methode die Schätzung der KI nicht möglich war, wurde die exakte Common Risk Difference-Methode für die Berechnung der KI angewendet. Die Analyse wurde zunächst für das FAS durchgeführt und im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse für das PP-Set wiederholt. Um die Robustheit dieser Ergebnisse zum Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse weiter zu untersuchen, wurde die Analyse außerdem post-hoc für eine alternative Definition der Durchbruchhämolyse wiederholt, die lediglich einen um das ≥ 2-fache der oberen Normgrenze erhöhten LDH-Spiegel nach vorheriger LDH-Reduktion auf < 1,5-fach ULN unter Therapie beinhaltete. In einer weiteren Post-hoc-Analyse wurde das Auftreten von Durchbruchhämolyse in Patientenjahren anhand der Anzahl der Ereignisse einer Durchbruchhämolyse geschätzt. Die adjustierte Inzidenz von Durchbruchhämolyse pro 100 Patientenjahre wurde mithilfe einer Poisson-Regression (generalisiertes lineares Modell) mit den Termen Behandlungsgruppe und Transfusionsvorgeschichte und für Studie ALXN1210-PNH-301 zusätzlich LDH-Spiegel zur Baseline geschätzt und zwischen den Behandlungsgruppen mittels Inzidenzratenverhältnis (Incidence Rate Ratio) verglichen. Nicht-Unterlegenheit wurde für sekundäre Endpunkte hierarchisch nach einer Closed-Testing-Prozedur getestet. Wenn die obere Grenze des 95 %-KI der Differenz des prozentualen Anteils der Patienten mit Durchbruchhämolyse zwischen den Behandlungsarmen kleiner als die NIM von 20 % war, wurde Nicht-Unterlegenheit angenommen. Wenn für alle sekundären Endpunkte Nicht-Unterlegenheit demonstriert wurde, wurde Überlegenheit von Ravulizumab über Eculizumab hierarchisch nach einer Closed-Testing-Prozedur mit festgelegter Reihenfolge und einem zweiseitigen Test mit einem Signifikanzniveau von 0,05 getestet. Für den Fall einer Häufigkeit von Durchbruchhämolyse von 0 in beiden Behandlungsarmen wurde Nicht-Unterlegenheit angenommen und Überlegenheit wurde nicht getestet. Patienten, die aufgrund von mangelnder Wirksamkeit während der randomisierten Behandlungsphase aus der Studie ausschieden, wurden als Non-Responder gewertet und in die Gruppe der Patienten mit aufgetretener Durchbruchhämolyse gezählt. Für Patienten, die aus anderen Gründen vorzeitig aus der Studie ausschieden, wurden die bis zum Ausscheiden verfügbaren Daten verwendet. Im Rahmen der Analyse der Daten der EP wurde jeweils der Anteil der Patienten mit bzw. ohne Auftreten von Durchbruchhämolyse in der PEP bzw. der EP berechnet. Außerdem wurde

	der Anteil der Patienten berechnet, die in der EP 1) weiterhin keine, 2) wiederholt, 3) erstmalig oder 4) keine erneute Durchbruchhämolyse erlitten. Zusätzlich zum Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse wurde sowohl für die PEP als auch für die EP die Anzahl der Ereignisse einer Durchbruchhämolyse gezählt. Außerdem wurde jedes Ereignis einer Durchbruchhämolyse hinsichtlich ätiologischer Faktoren evaluiert. Darunter zählten zeitlich korrespondierende Parameter der Pharmakodynamik und/oder das Auftreten einer Infektion oder eines anderen potenziell komplementverstärkenden medizinischen Ereignisses, z.B. Trauma, Operation oder Schwangerschaft. Durchbruchhämolyse, die mit Pharmakodynamik in Zusammenhang steht, wurde als unvollständige Komplementinhibition definiert, d.h. individuelles freies C5 ≥ 0,5 µg/mL. Zur Feststellung von Infektionen oder potenzieller komplementverstärkender Ereignisse wurden unerwünschte Ereignisse evaluiert, die zeitlich mit dem Auftreten einer Durchbruchhämolyse assoziiert waren. **Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Durchbruchhämolyse** Im Rahmen von Post-hoc-Analysen wurden Cox-proportionales-Hazard-Modelle verwendet, die jeweils einen Term für die Behandlung beinhalteten, um die Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Durchbruchhämolyse aufgrund einer beliebigen Ursache und aufgrund einer unvollständigen Komplementinhibition zu analysieren und zwischen den Behandlungsgruppen zu vergleichen. Dafür wurde mithilfe eines Cox-proportionales-Hazard-Modells das Risiko für eine Durchbruchhämolyse aufgrund einer beliebigen Ursache untersucht. Um das Risiko einer Durchbruchhämolyse aufgrund einer unvollständigen Komplementinhibition zu untersuchen, wurde ein Cox-proportionales-Hazard-Modell verwendet, in dem das Risiko aufgrund einer unvollständigen Komplementinhibition mit einer Adjustierung für die konkurrierenden Risiken einer weiteren Komplement-verstärkenden Erkrankung oder einer unbekannten Ursache analysiert wurde. In einem zweiten Cox-proportionales-Hazard-Modell wurden alle Ereignisse einer Durchbruchhämolyse aufgrund einer unvollständigen Komplementinhibition oder unbekannten Ursache mit einer Adjustierung für das konkurrierende Risiko einer weiteren Komplement-verstärkenden Erkrankung untersucht.
ALXN1210-PNH-301	Um die Kriterien einer Durchbruchhämolyse zu erfüllen, musste bei den Patienten vor Eintritt der Durchbruchhämolyse unter der Therapie mit Ravulizumab bzw. Eculizumab eine Reduktion des LDH-Spiegels auf das ≤ 1,5-fache der oberen Normgrenze zu beobachten gewesen sein. Die Differenz des prozentualen Anteils an Patienten mit Durchbruchhämolyse zwischen den Behandlungsarmen wurde als gewichtete Kombination der Differenzen zwischen den Behandlungsarmen innerhalb der Stratifizierungsgruppen für Transfusionsvorgeschichte und Screening-LDH-Spiegel nach Mantel-Haenszel gebildet. Der prozentuale Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse wurde auf Nicht-Unterlegenheit getestet, wenn im Zuge der hierarchischen Closed-Testing-Prozedur zum Testen der Nicht-Unterlegenheit für die prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels in Woche 26 relativ zur Baseline und für die Veränderung zur Baseline in der FACIT-Fatigue-Skala jeweils Nicht-Unterlegenheit demonstriert werden konnte. Für den Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse wurde Überlegenheit getestet, sofern für alle sekundären Endpunkte Nicht-Unterlegenheit demonstriert worden war.
ALXN1210-PNH-302	Die Differenz des prozentualen Anteils an Patienten mit Durchbruchhämolyse wurde als gewichtete Kombination der Differenzen zwischen den Behandlungsarmen innerhalb der Stratifizierungsgruppen für Transfusionsvorgeschichte nach Mantel-Haenszel gebildet. Der Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse stand an erster Stelle der festgelegten Reihenfolge für das Testen sekundärer Endpunkte auf Nicht-Unterlegenheit. Die Überlegenheit von Ravulizumab im Hinblick auf den Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse wurde getestet, wenn für Woche 26 bereits Überlegenheit im Hinblick auf die prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline und für die Veränderung zur Baseline in der FACIT-Fatigue-Skala demonstriert werden konnte.

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

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

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Durchbruchhämolyse in RCT mit Ravulizumab

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ALXN1210-PNH-301						
PEP	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
EP	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch
ALXN1210-PNH-302						
PEP	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
EP	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die randomisierten kontrollierten Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 sind beide offene Studien ohne Verblindung der Patienten und Endpunkterheber. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingeschätzt. Auch für die Erhebung des Endpunkts Durchbruchhämolyse waren die Endpunkterheber nicht verblindet. In der Analyse wurden die Daten aller in den Studien eingeschlossenen Patienten berücksichtigt, auch wenn diese vorzeitig aus der jeweiligen Studie ausschieden. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es wurden alle a priori definierten Analysen durchgeführt und berichtet. Daher kann eine ergebnisabhängige Berichterstattung ausgeschlossen werden. Für die PEP konnten keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, identifiziert werden. Während der EP wurden alle Patienten mit Ravulizumab behandelt, sodass für diese Phase kein Kontrollarm mehr gegeben war. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Durchbruchhämolyse als hoch eingeschätzt.

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

Ergebnisse zusammenfassend.

ALXN1210-PNH-301

Primäre Evaluationsphase (PEP)

Tabelle 4-41: Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab	Eculizumab	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
FAS			
N	125	121	
Anzahl an Patienten mit Durchbruchhämolyse (n)	5	13	
Prozentualer Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse (%)	4,0	10,7	–6,7
95 %-KI[a]	(0,56; 7,44)	(5,23; 16,26)	(–14,21; 0,18)
p–Wert (Überlegenheit)	–	–	0,0558[b]
PP–Set			
N	124	120	
Anzahl an Patienten mit Durchbruchhämolyse (n)	5	13	
Prozentualer Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse (%)	4,0	10,8	–6,7
95 %-KI[a]	(0,57; 7,49)	(5,27; 16,39)	(–14,33; 0,17)
LDH ≥ 2-fach ULN nach vorheriger Reduktion auf LDH < 1,5-fach ULN unter Therapie			
N	125	121	
Anzahl an Patienten mit Durchbruchhämolyse (n)	11	25	
Prozentualer Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse (%)	8,8	20,7	–11,7
95 %-KI[a]	(3,83; 13,77)	(13,45; 27,88)	(–20,73; –2,68)
p–Wert	–	–	0,0122
Prävalenz von Durchbruchhämolyse pro 100 Patientenjahre[c]			
N	125	121	
Adjustierte Prävalenz von Ereignissen einer Durchbruchhämolyse pro 100 Patientenjahre	6,8	21,5	
95 %-KI der adjustierten Prävalenz	(2,17; 21,46)	(8,91; 51,74)	
Inzidenzratenverhältnis (Incidence Rate Ratio)	–	–	0,32

Variable	Ravulizumab	Eculizumab	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
95 %-KI des Inzidenzratenverhältnisses	–	–	(0,11; 0,92)
p-Wert	–	–	0,0337

Der prozentuale Anteil basiert auf der Gesamtzahl der Patienten in jeder Gruppe.

a: Das KI für die Differenz des prozentualen Anteils zwischen den Behandlungsarmen wurde mithilfe der stratifizierten Newcombe-Methode berechnet. Die Stratifizierungsfaktoren sind Tranfusionsvorgeschichte (verabreichte EK-Einheiten im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation) und Screening-LDH-Spiegel.

b: Geschätzter p-Wert für Überlegenheit von Ravulizumab

c: Die Analyse basiert auf einem generalisierten linearen Modell, das die folgenden Terme beinhaltet: Behandlungsgruppe, Transfusionsvorgeschichte und LDH-Spiegel (basierend auf der Stratifizierung).

Bis zum Ende der randomisierten Behandlungsphase in Woche 26 trat in der Studie ALXN1210-PNH-301 unter der Behandlung mit Ravulizumab bei 4,0 % (95 %-KI = [0,6; 7,4], n = 5) der Patienten des FAS eine Durchbruchhämolyse auf (siehe Tabelle 4-41). Von den Patienten, die mit Eculizumab behandelt wurden, erlitten dagegen 10,7 % (95 %-KI = [5,2; 16,3], n = 13) eine Durchbruchhämolyse. Die Differenz zwischen den Behandlungsarmen betrug –6,7 % (95 %-KI = [–14,2; 0,2]). Damit waren Durchbruchhämolysen unter der Behandlung mit Eculizumab mehr als doppelt so häufig als unter der Behandlung mit Ravulizumab. Somit zeigte sich eine deutliche numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab, die sich statistisch in einem Trend widerspiegelte (p = 0,0558). Die Sensitivitätsanalyse der Daten des PP-Sets bestätigte die deutliche numerische Überlegenheit von Ravulizumab.

Nach einer alternativen Definition (LDH ≥ 2-fach ULN nach vorheriger Reduktion auf LDH < 1,5-fach ULN unter Therapie) erlitten unter der Behandlung mit Ravulizumab 8,8 % der Patienten (95 %-KI = [3,8; 13,8]) und unter der Behandlung mit Eculizumab 20,7 % der Patienten (95 %-KI = [13,5; 27,9]) eine Durchbruchhämolyse (siehe Tabelle 4-41). Die post-hoc durchgeführte Analyse zum Anteil an Patienten, die nach dieser alternativen Definition eine Durchbruchhämolyse erlitten, zeigte eine Differenz zwischen den Behandlungsarmen von –11,7 % (95 %-KI = [–20,7; –2,7]) und damit eine statistisch signifikante Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab (p = 0,0122).

Die post-hoc-Analyse zur adjustierten Prävalenz von Ereignissen einer Durchbruchhämolyse ergab für die mit Ravulizumab behandelten Patienten eine Prävalenz von 6,8 Ereignissen pro 100 Patientenjahre (95 %-KI = [2,2; 21,5]), während für die mit Eculizumab behandelten Patienten eine Prävalenz von 21,5 Ereignissen pro 100 Patientenjahre (95 %-KI = [8,9; 51,7]) und damit eine deutlich höhere Prävalenz ermittelt wurde (siehe Tabelle 4-41). Das Inzidenzratenverhältnis (Incidence Rate Ratio) der beiden Behandlungsgruppen betrug 0,32 (95 %-KI = [0,1; 0,9]). Damit war die adjustierte Prävalenz von Ereignissen einer Durchbruchhämolyse pro 100 Patientenjahre unter der Behandlung mit Ravulizumab statistisch signifikant geringer als unter der Behandlung mit Eculizumab (p = 0,0337).

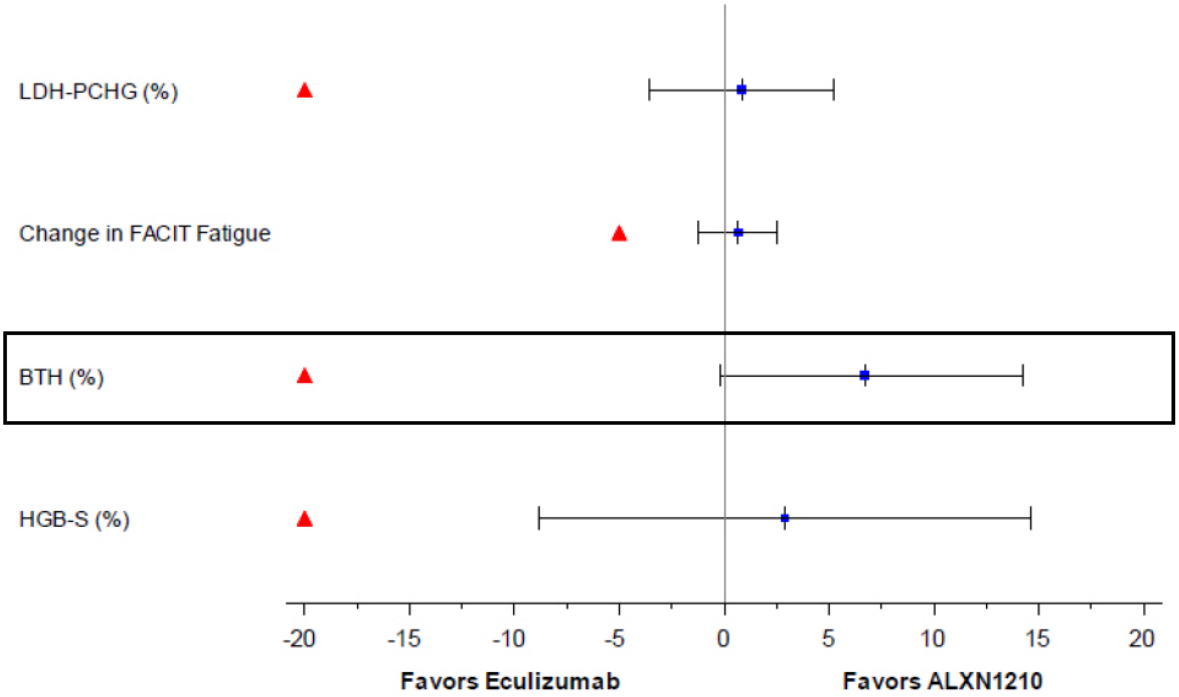


Abbildung 4-14: Punktschätzer (blaues Quadrat) und 95 %-KI der Differenz des prozentualen Anteils der Patienten mit Durchbruchhämolyse (*Breakthrough Hemolysis*, BTH) zwischen der Behandlung mit Ravulizumab und der Behandlung mit Eculizumab zum Ende der randomisierten Behandlungsphase (Woche 26) der Studie ALXN1210-PNH-301 (FAS) sind in dem schwarzen Kasten dargestellt. Die Differenz ist als Ravulizumab – Eculizumab dargestellt. Positive Werte zeigen numerische Überlegenheit von Ravulizumab an, negative Werte zeigen numerische Überlegenheit von Eculizumab an. Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab wurde demonstriert, da die untere Grenze des 95 %-KI der Differenz zwischen den Behandlungsarmen größer ist als die NIM von –20 % (rotes Dreieck).

Die untere Grenze des 95 %-KI der Differenz des prozentualen Anteils der Patienten mit Durchbruchhämolyse zwischen der Behandlung mit Ravulizumab und der Behandlung mit Eculizumab von −0,18 % lag oberhalb der a priori definierten NIM von −20 %. Somit konnte im Hinblick auf den prozentualen Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse die Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab demonstriert werden (siehe Abbildung 4-14).

Tabelle 4-42: Anzahl der Ereignisse einer Durchbruchhämolyse sowie ätiologische Faktoren bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Ereignisse einer Durchbruchhämolyse	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)
Gesamtzahl der Ereignisse, n	5	15
Ätiologische Faktoren		
Suboptimale Pharmakodynamik[a] , n (%)	0 (0,0)	7 (46,7)[b]
Infektion, n (%)	4 (80,0)	4 (27,7)
Nicht spezifiziert[c] , n (%)	1 (20,0)	4 (27,7)

a: Suboptimale Pharmakodynamik war definiert als freies C5 ≥ 0,5 µg/mL.

b: Zwei Patienten der Eculizumab-Gruppe mit suboptimaler Pharmakodynamik hatten eine begleitende Infektion.

c: Nicht spezifizierte Fälle wiesen weder eine suboptimale Pharmakodynamik noch eine begleitende Infektion auf.

Unter der Behandlung mit Ravulizumab erlitten während der PEP 5 Patienten je ein Ereignis einer Durchbruchhämolyse, während in der Eculizumab-Gruppe insgesamt 15 Ereignisse bei 13 Patienten auftraten (siehe Tabelle 4-42). Keines der Ereignisse einer Durchbruchhämolyse in der Ravulizumab-Gruppe war mit einer suboptimalen Pharmakodynamik, d.h. mit einer unvollständigen C5-Inhibition assoziiert. Dagegen traten in der Eculizumab-Gruppe 7 (46,7 %) der insgesamt 15 Ereignisse einer Durchbruchhämolyse im Rahmen einer suboptimalen C5-Inhibition auf. Unter der Behandlung mit Ravulizumab traten 4 (80,0 %) der Ereignisse einer Durchbruchhämolyse im Zusammenhang mit einer Infektion auf. Unter der Behandlung mit Eculizumab betraf dies 4 (27,7 %) der Ereignisse. Andere potenziell komplementverstärkende Erkrankungen wurden nicht identifiziert.

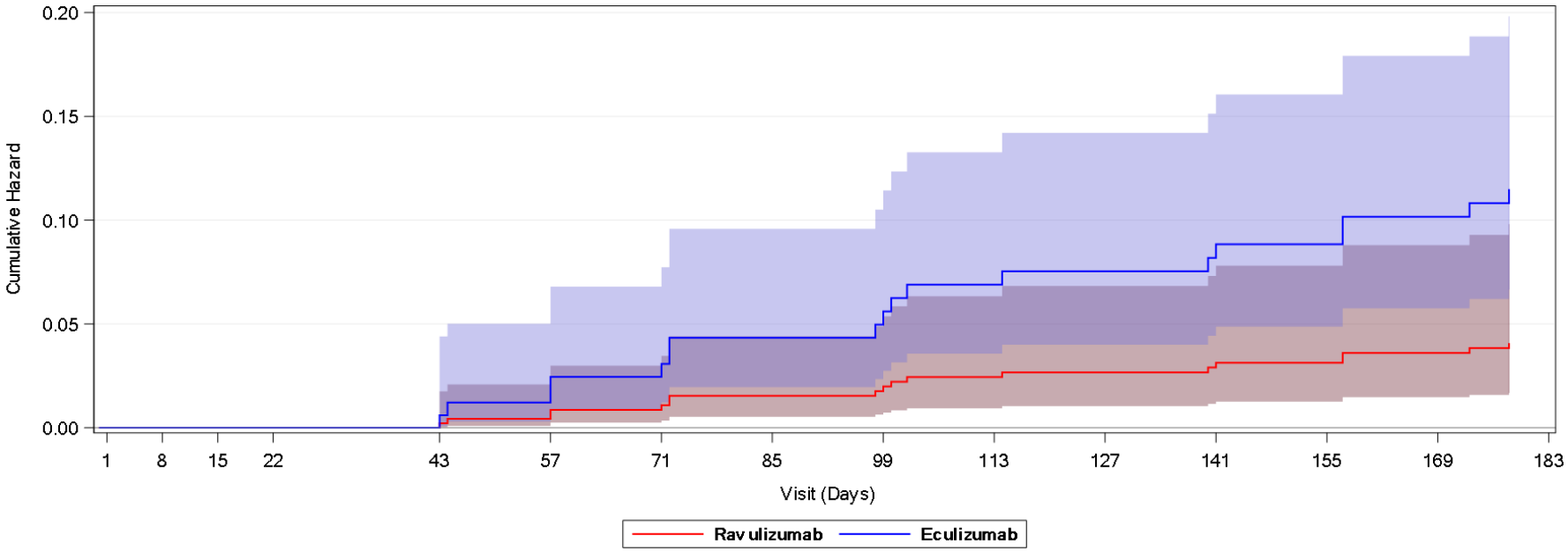


Abbildung 4-15: Kumulatives Hazard der post-hoc durchgeführten Cox-Regression für die Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Durchbruchhämolyse bis Tag 183 der Studie ALXN1210-PNH-301 unter der Behandlung mit Ravulizumab (rote Linie) und unter der Behandlung mit Eculizumab (blaue Linie) aufgrund einer beliebigen Ursache. Die Zahlen an der x-Achse geben den Tag der Studienvisite (*Visit (Days)*) an. Das geschätzte Hazard Ratio beträgt 0,355 (95 %-KI = [0,126; 0,995]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant (p = 0,0489).

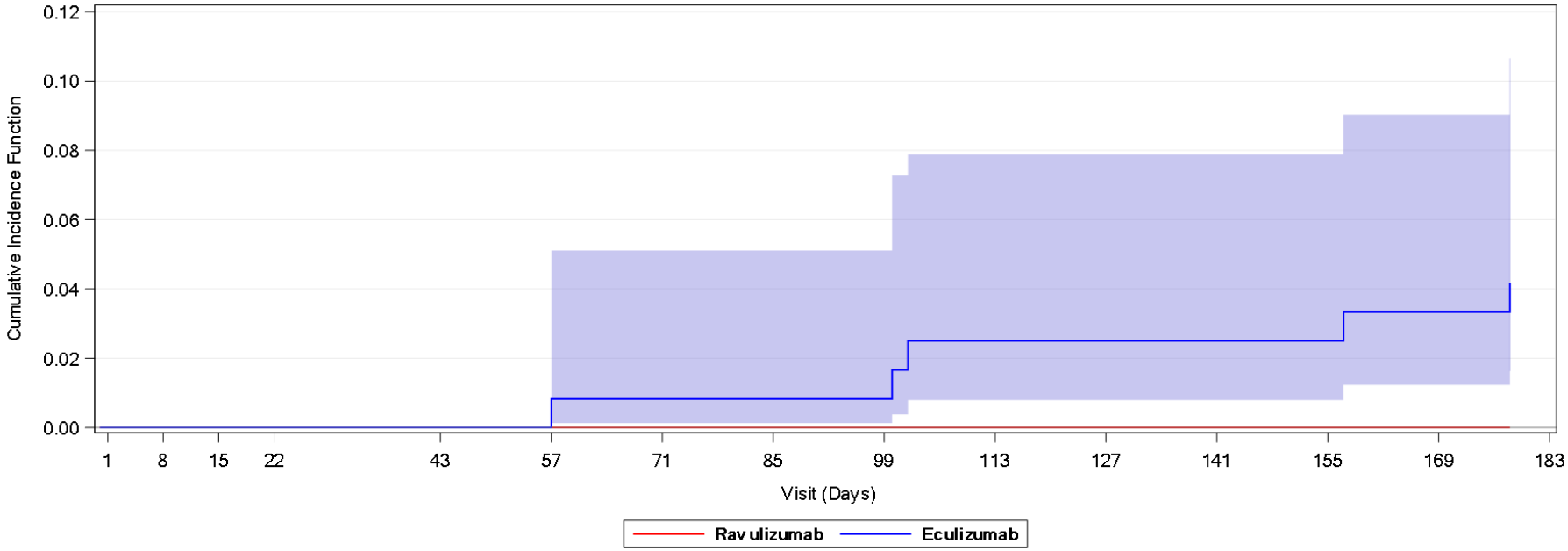


Abbildung 4-16: Kumulative Inzidenzfunktion der post-hoc durchgeführten Cox-Regression für die Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Durchbruchhämolyse bis Tag 183 der Studie ALXN1210-PNH-301 unter der Behandlung mit Ravulizumab (rote Linie) und unter der Behandlung mit Eculizumab (blaue Linie) aufgrund einer unvollständigen Komplementinhibition mit Adjustierung für die konkurrierenden Risiken einer weiteren Komplement-verstärkenden Erkrankung oder einer unbekannten Ursache. Die Zahlen an der x-Achse geben den Tag der Studienvisite (*Visit (Days)*) an. Da unter der Behandlung mit Ravulizumab keine Durchbruchhämolysen aufgrund einer unvollständigen Komplementinhibition auftraten, beträgt das geschätzte Hazard Ratio 0,0. Das 95 %-KI sowie das Signifikanzniveau des Unterschiedes zwischen den Behandlungsgruppen konnten nicht geschätzt werden.

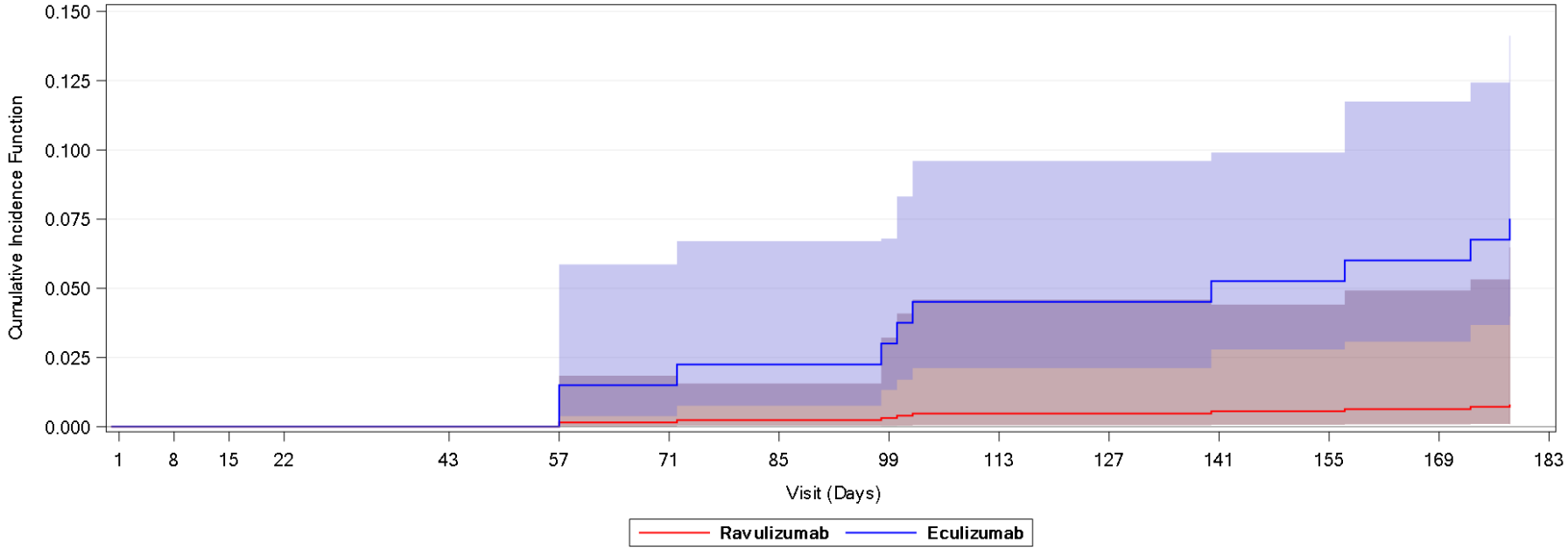


Abbildung 4-17: Kumulative Inzidenzfunktion der post-hoc durchgeführten Cox-Regression für die Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Durchbruchhämolyse bis Tag 183 der Studie ALXN1210-PNH-301 unter der Behandlung mit Ravulizumab (rote Linie) und unter der Behandlung mit Eculizumab (blaue Linie) aufgrund einer unvollständigen Komplementinhibition oder unbekannten Ursache mit Adjustierung für das konkurrierende Risiko einer weiteren Komplement-verstärkenden Erkrankung. Die Zahlen an der x-Achse geben den Tag der Studienvisite (*Visit (Days)*) an. Das geschätzte Hazard Ratio beträgt 0,103 (95 %-KI = [0,013; 0,814]). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist statistisch signifikant (p = 0,0311).

Die post-hoc durchgeführte Cox-Regression der Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Durchbruchhämolyse unter der Behandlung mit Ravulizumab bzw. Eculizumab aufgrund einer beliebigen Ursache ergab ein Hazard Ratio von 0,355 (95 %-KI = [0,126; 0,995]) (siehe Abbildung 4-15). Damit war das Risiko, unter der Behandlung mit Ravulizumab eine Durchbruchhämolyse zu erleiden, statistisch signifikant geringer als unter der Behandlung mit Eculizumab (p = 0,0489).

Ähnliche Ergebnisse brachten die post-hoc durchgeführten Cox-Regressionsanalysen der Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Durchbruchhämolyse unter der Behandlung mit Ravulizumab bzw. Eculizumab aufgrund einer unvollständigen Komplementinhibition hervor. Das Modell, das das Auftreten einer Durchbruchhämolyse aufgrund einer unvollständigen Komplementinhibition mit Adjustierung für die konkurrierenden Risiken einer weiteren Komplement-verstärkenden Erkrankung oder einer unbekannten Ursache untersuchte, ergab ein Hazard Ratio von 0,0, da unter der Behandlung mit Ravulizumab keine Durchbruchhämolysen aufgrund einer unvollständigen Komplementinhibition auftraten. Das 95 %-KI sowie das Signifikanzniveau des Unterschiedes zwischen den Behandlungsgruppen konnten daher nicht geschätzt werden (siehe Abbildung 4-16). Das Modell, das das Auftreten einer Durchbruchhämolyse aufgrund einer unvollständigen Komplementinhibition oder unbekannten Ursache mit Adjustierung für das konkurrierende Risiko einer weiteren Komplement-verstärkenden Erkrankung analysierte, ergab ein Hazard Ratio von 0,103 (95 %-KI = [0,013; 0,814]) (siehe Abbildung 4-17). Hier war das Risiko für das Auftreten einer Durchbruchhämolyse unter der Behandlung mit Ravulizumab statistisch signifikant geringer als unter der Behandlung mit Eculizumab (p = 0,0311).

Tabelle 4-43: Übersicht der Ereignisse einer Durchbruchhämolyse und den damit assoziierten Symptomen oder Anzeichen einer intravaskulären Hämolyse bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Patient	Visite	LDH-Spiegel (U/L)	Neues oder sich in Zusammenhang mit der Durchbruchhämolyse verschlechterndes Symptom							
			Fatigue	Hämoglobinurie	Abdominelle Schmerzen	Kurzatmigkeit (Dyspnoe)	Anämie (Hb < 10 g/dL)	MAVE	Dysphagie	Erektile Dysfunktion
Ravulizumab										
0180-302	Tag 155	593	Ja	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
0306-301	Tag 71	687	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
0629-311	Tag 113	517	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein
0645-301	Tag 71	544	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein
0645-302	Tag 99	615	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein
Eculizumab										
0045-301	Tag 57	571	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
	Tag 169	890	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
0306-302	Tag 57	524	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
0306-303	Tag 99	866	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein
0306-305	Tag 43	700	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein
0556-301	Tag 43	506	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja
0560-303	Tag 141	524	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
0603-302	Tag 155	933	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
0605-305	Tag 71	597	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein
0614-304	Tag 99	529	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
0629-302	Tag 99	1242	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein
	Tag 155	1172	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein
0660-301	Tag 141	520	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein

Patient	Visite	LDH-Spiegel (U/L)	Neues oder sich in Zusammenhang mit der Durchbruchhämolyse verschlechterndes Symptom							
			Fatigue	Hämoglobinurie	Abdominelle Schmerzen	Kurzatmigkeit (Dyspnoe)	Anämie (Hb < 10 g/dL)	MAVE	Dysphagie	Erektile Dysfunktion
0805-301	Tag 183	3720	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein
0870-303	Tag 169	579	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Es gab kein eindeutiges Muster in Bezug auf die Zeit zwischen dem Beginn der Behandlung und dem Eintreten der Durchbruchhämolyse. Unter der Behandlung mit Eculizumab trat die erste Durchbruchhämolyse an Tag 43 auf, während in der Ravulizumab-Gruppe die erste Durchbruchhämolyse erst an Tag 71 beobachtet wurde (siehe Tabelle 4-43). Das am häufigsten im Zusammenhang mit einer Durchbruchhämolyse berichtete Anzeichen war in beiden Behandlungsgruppen Anämie (Ravulizumab: n = 3, 60,0 % der Ereignisse; Eculizumab: n = 12, 80,0 % der Ereignisse). Außerdem traten in beiden Behandlungsgruppen im Zusammenhang mit einer Durchbruchhämolyse Hämoglobinurie (Ravulizumab: n = 2, 40,0 % der Ereignisse; Eculizumab: n = 5, 33,3 % der Ereignisse), abdominelle Schmerzen (Ravulizumab: n = 1, 20,0 % der Ereignisse; Eculizumab: n = 2, 13,3 % der Ereignisse) und Kurzatmigkeit (Dyspnoe) (Ravulizumab: n = 1, 20,0 % der Ereignisse; Eculizumab: n = 6, 40,0 % der Ereignisse) auf. Unter der Behandlung mit Eculizumab trat im Rahmen einer Durchbruchhämolyse zusätzlich erektile Dysfunktion auf (n = 1, 6,7 % der Ereignisse). Insgesamt wurden im Zusammenhang mit einer Durchbruchhämolyse, die unter der Behandlung mit Ravulizumab auftrat, maximal 3 Symptome oder Anzeichen einer intravaskulären Hämolyse pro Ereignis berichtet, während unter der Behandlung mit Eculizumab bis zu 5 Symptome oder Anzeichen pro Ereignis beobachtet wurden.

Extensionsphase (EP)

Tabelle 4-44: Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse bis Tag 365 (Woche 52) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (Extensionsset) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 124)				Eculizumab zu Ravulizumab (N = 119)			
	J1J2	**J1N2**	**N1J2**	**N1N2**	**J1J2**	**J1N2**	**N1J2**	**N1N2**
Patienten mit Durchbruchhämolyse								
Anzahl der Patienten (n)	3	2	1	118	1	12	1	105
Prozentualer Anteil (%)	2,4	1,6	0,8	95,2	0,8	10,1	0,8	88,2
	Weiterhin keine BTH	**Wiederholt BTH**	**Erstmalige BTH**	**Keine erneute BTH**	**Weiterhin keine BTH**	**Wiederholt BTH**	**Erstmalige BTH**	**Keine erneute BTH**
Vergleich der Zeiträume Woche 27–52 mit Woche 1–26								
Prozentualer Anteil (%)	99,2	60,0	0,8	40,0	99,1	7,7	0,9	92,3
95 %-KI	(97,52; 100,00)	(17,06; 100,00)	(0,00; 2,48)	(0,00; 82,94)	(97,22; 100,00)	(0,00; 22,18)	(0,00; 2,78)	(77,82; 100,00)

Der prozentuale Anteil basiert auf der Gesamtzahl der Patienten in der Extensionsphase (Extensionsset) in der jeweiligen Behandlungsgruppe.

J (Ja) gibt an, dass für den jeweiligen Zeitraum eine Durchbruchhämolyse gemäß der im Protokoll spezifizierten Kriterien auftrat. N (Nein) gibt an, dass für den jeweiligen Zeitraum keine Durchbruchhämolyse auftrat. Die Ziffern beschreiben die Bezugszeiträume der randomisierten primären Evaluationsphase (1) bzw. der ersten 26 Wochen der Extensionsphase (2).

Die Anteile der Patienten hinsichtlich der Unterschiede zwischen den Zeiträumen Woche 27–52 mit Woche 1–26 wurden wie folgt berechnet:

Weiterhin keine BTH = N1N2 / (N1J2 + N1N2); Wiederholt BTH = J1J2 / (J1J2 + J1N2); Erstmalige BTH = N1J2 / (N1J2 + N1N2); Keine erneute BTH = J1N2 / (J1J2 + J1N2)

Tabelle 4-44 zeigt die Anzahl und den Anteil der Patienten mit und ohne Durchbruchhämolyse für die PEP und die ersten 26 Wochen der EP im Vergleich. Unter der durchgehenden Behandlung mit Ravulizumab erlitten 95,2 % der Patienten sowohl in der PEP als auch in der EP keine Durchbruchhämolyse (N1N2), während von den Patienten, die erst während der EP Ravulizumab erhalten hatten, nur 88,2 % in beiden Phasen keine Durchbruchhämolyse erlitten. Bemerkenswert ist hier, dass bei 10,1 % der Patienten der Eculizumab-zu-Ravulizumab-Gruppe Durchbruchhämolysen während der PEP unter Eculizumab-Behandlung, jedoch nicht während der EP unter Ravulizumab-Behandlung auftraten (J1N2). Ebenso erlebten 92,3 % aller Patienten, die in der PEP unter Eculizumab eine Durchbruchhämolyse erlitten hatten, unter der Behandlung mit Ravulizumab in der EP keine erneute Durchbruchhämolyse. Nur 7,7 % aller Patienten, die in der PEP unter Eculizumab eine Durchbruchhämolyse erlitten hatten, erlitten in der EP unter der Behandlung mit Ravulizumab eine wiederholte Durchbruchhämolyse. Somit zeigten sich im Hinblick auf das Auftreten von Durchbruchhämolysen numerisch positive Effekte der Umstellung von einer Behandlung mit Eculizumab auf die Behandlung mit Ravulizumab.

Tabelle 4-45: Anzahl der Ereignisse einer Durchbruchhämolyse sowie ätiologische Faktoren während der EP bis Tag 365 (Woche 52) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (Extensionsset) mit Ravulizumab

Ereignisse einer Durchbruchhämolyse	Ravulizumab (N = 124)	Eculizumab zu Ravulizumab (N = 119)
Gesamtzahl der Ereignisse, n	5	2
Ätiologische Faktoren		
Suboptimale Pharmakodynamik[a], n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infektion, n (%)	1 (20,0)	1 (50,0)
Nicht spezifiziert[b], n (%)	4 (80,0)	1 (50,0)

a: Suboptimale Pharmakodynamik war definiert als freies C5 ≥ 0,5 µg/mL.

b: Nicht spezifizierte Fälle wiesen weder eine suboptimale Pharmakodynamik noch eine begleitende Infektion auf.

Unter der durchgehenden Behandlung mit Ravulizumab traten während der EP bis Tag 365 (Woche 52) 5 Ereignisse einer Durchbruchhämolyse auf (siehe Tabelle 4-45). Davon war ein Ereignis auf eine Infektion zurückzuführen. Die verbleibenden 4 Ereignisse waren nicht spezifizierter Ursache. In der Patientengruppe, die während der EP von der Behandlung mit Eculizumab auf die Behandlung mit Ravulizumab umgestellt wurden, traten während der EP bis Tag 365 (Woche 52) 2 Ereignisse einer Durchbruchhämolyse auf. Davon war ein Ereignis auf eine Infektion zurückzuführen. Das andere Ereignis war von nicht spezifizierter Ursache.

Zusammenschau der Ergebnisse

Insgesamt war in der randomisierten Behandlungsphase bis Woche 26 unter der Behandlung

mit Ravulizumab der Anteil der Patienten, die trotz der Behandlung mit dem Komplementinhibitor eine potenziell lebensbedrohliche Durchbruchhämolyse erlitten, um 6,7 % geringer als unter der Behandlung mit Eculizumab. Damit war die Häufigkeit einer Durchbruchhämolyse in der Ravulizumab-Gruppe um mehr als das Doppelte geringer als in der Eculizumab-Gruppe. Diese deutliche numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab spiegelte sich in einem statistischen Trend wider (p = 0,0558). In einer post-hoc durchgeführten Analyse der Prävalenz von Ereignissen einer Durchbruchhämolyse pro 100 Patientenjahre zeigte sich die Behandlung mit Ravulizumab auch statistisch signifikant überlegen gegenüber der Behandlung mit Eculizumab (p = 0,0337). Außerdem konnte im Hinblick auf den prozentualen Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse die Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab demonstriert werden. Post-hoc durchgeführte Cox-Regressionsanalysen bestätigten zudem das unter der Behandlung mit Ravulizumab statistisch signifikant geringere Risiko, eine Durchbruchhämolyse zu erleiden, im Vergleich zur Behandlung mit Eculizumab.

Während der Behandlung mit Ravulizumab erlitten in der PEP 5 (4,0 %) der Patienten jeweils ein Ereignis einer Durchbruchhämolyse. Somit waren unter der Behandlung mit Ravulizumab keine wiederholten Ereignisse einer Durchbruchhämolyse zu beobachten. In der Eculizumab-Gruppe traten dagegen bei 13 (10,7 %) der Patienten insgesamt 15 Ereignisse einer Durchbruchhämolyse auf, sodass es hier zu wiederholten Ereignissen kam. Zudem war die maximale Anzahl der mit einem Ereignis einer Durchbruchhämolyse assoziierten Symptome numerisch in der Ravulizumab-Gruppe geringer als unter Eculizumab und in der Ravulizumab-Gruppe war keines der Ereignisse einer Durchbruchhämolyse auf eine suboptimale C5-Inhibition zurückzuführen. In der Eculizumab-Gruppe traten dagegen 46,7 % der Ereignisse aufgrund einer suboptimalen C5-Inhibition auf.

Außerdem zeigten sich im Hinblick auf das Auftreten von Durchbruchhämolysen numerisch positive Effekte der Umstellung von einer Behandlung mit Eculizumab auf die Behandlung mit Ravulizumab. So erlitten unter der durchgehenden 52-wöchigen Behandlung mit Ravulizumab 95,2 % der Patienten sowohl in der PEP als auch in der EP keine Durchbruchhämolyse, während von den Patienten, die erst während der EP Ravulizumab erhalten hatten, nur 88,2 % in beiden Phasen keine Durchbruchhämolyse erlitten. Bei 10,1 % der Patienten der Eculizumab-zu-Ravulizumab-Gruppe traten Durchbruchhämolysen während der PEP unter Eculizumab-Behandlung, jedoch nicht während der EP unter Ravulizumab-Behandlung auf (J1N2). Ebenso erlebten 92,3 % aller Patienten, die in der PEP unter Eculizumab eine Durchbruchhämolyse erlitten hatten, unter der Behandlung mit Ravulizumab in der EP keine erneute Durchbruchhämolyse. Außerdem traten in der Eculizumab-zu-Ravulizumab-Gruppe nach der Umstellung auf Ravulizumab in der EP keine Durchbruchhämolysen aufgrund einer suboptimalen C5-Inhibition mehr auf.

ALXN1210-PNH-302

Primäre Evaluationsphase (PEP)

Tabelle 4-46: Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-302 mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab	Eculizumab	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
FAS			
N	97	98	
Anzahl an Patienten mit Durchbruchhämolyse (n)	0	5	
Prozentualer Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse (%)	0,0	5,1	−5,1
95 %-KI[a]	(0,00; 3,73)	(1,68; 11,51)	(−18,99; 8,89)
PP–Set			
N	93	93	
Anzahl an Patienten mit Durchbruchhämolyse (n)	0	4	
Prozentualer Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse (%)	0,0	4,3	−4,3
95 %-KI[a]	(0,00; 3,89)	(1,18; 10,65)	(−19,03; 10,56)
LDH ≥ 2-fach ULN nach vorheriger Reduktion auf LDH < 1,5-fach ULN unter Therapie			
N	97	98	
Anzahl an Patienten mit Durchbruchhämolyse (n)	5	16	
Prozentualer Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse (%)	5,2	16,3	–11,2
95 %-KI[b]	(0,75; 9,55)	(9,01; 23,64)	(–20,27; –2,40)
p–Wert	–	–	0,0145
Prävalenz von Durchbruchhämolyse pro 100 Patientenjahre[c]			
N	97	98	
Adjustierte Prävalenz von Ereignissen einer Durchbruchhämolyse pro 100 Patientenjahre	0,0	19,9	
95 %-KI der adjustierten Prävalenz	(0,00; –)	(7,21; 54,91)	
Inzidenzratenverhältnis (Incidence Rate Ratio)	–	–	0,0
95 %-KI des Inzidenzratenverhältnisses	–	–	(0,00; –)
p-Wert	–	–	–

Der prozentuale Anteil basiert auf der Gesamtzahl der Patienten in jeder Gruppe.

Da im Hinblick auf die prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab statistisch nicht demonstriert werden konnte (p = 0,0583), wurde das statistische Testen der Überlegenheit für die sekundären Endpunkte nicht durchgeführt.

a: Das KI für die Differenz des prozentualen Anteils wurde mithilfe eines exakten unbedingten Ansatzes ohne Adjustierung nach den Merkmalen der Stratifizierung berechnet.

Variable	Ravulizumab	Eculizumab	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
b: Das KI wurde mithilfe der stratifizierten Newcombe-Methode berechnet. Der Stratifizierungsfaktor ist Tranfusionsvorgeschichte (verabreichte EK-Einheiten im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation). c: Die Analyse basiert auf einem generalisierten linearen Modell, das die folgenden Terme beinhaltet: Behandlungsgruppe und Transfusionsvorgeschichte (basierend auf der Stratifizierung).			

Bis zum Ende der randomisierten Behandlungsphase in Woche 26 trat in der Studie ALXN1210-PNH-302 unter der Behandlung mit Ravulizumab bei keinem der vor Beginn der Studie mit Eculizumab behandelten Patienten (95 %-KI = [0,0; 3,7], n = 0) des FAS eine Durchbruchhämolyse auf (siehe Tabelle 4-46). Bei den Patienten, die weiterhin mit Eculizumab behandelt wurden, erlitten dagegen 5,1 % (95 %-KI = [1,7; 11,5], n = 5) eine Durchbruchhämolyse. Die Differenz zwischen den Behandlungsarmen betrug –5,1 % (95 %-KI = [–19,0; 8,9]). Somit zeigte sich eine deutliche numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab. Die Analyse der Daten des PP-Sets bestätigte die numerische Überlegenheit von Ravulizumab.

Nach der alternativen Definition (LDH ≥ 2-fach ULN nach vorheriger Reduktion auf LDH < 1,5-fach ULN unter Therapie) trat unter der Behandlung mit Ravulizumab bei 5,2 % (95 %-KI = [0,8; 9,6]) der Patienten und unter der Behandlung mit Eculizumab bei 16,3 % (95 %-KI = [9,0; 23,6]) der Patienten eine Durchbruchhämolyse auf (siehe Tabelle 4-46). Die post-hoc durchgeführte Analyse zum Anteil an Patienten, die nach dieser alternativen Definition eine Durchbruchhämolyse erlitten, zeigte eine Differenz zwischen den Behandlungsarmen von –11,2 % (95 %-KI = [–20,3; –2,4]) und damit auch für die mit Eculizumab vorbehandelten Patienten der Studie ALXN1210-PNH-302 eine statistisch signifikante Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab (p = 0,0145).

Die Ergebnisse der post-hoc-Analyse der adjustierten Prävalenz von Ereignissen einer Durchbruchhämolyse zeigten, dass bei den mit Ravulizumab behandelten Patienten pro 100 Patientenjahre keine Ereignisse einer Durchbruchhämolyse auftraten. Für die mit Eculizumab behandelten Patienten wurde dagegen eine Prävalenz von 19,9 Ereignissen pro 100 Patientenjahre (95 %-KI = [7,2; 54,9]) und damit eine deutlich höhere Prävalenz geschätzt (siehe Tabelle 4-46). Da in der Ravulizumab-Gruppe keine Durchbruchhämolysen auftraten, ergab sich ein Inzidenzratenverhältnis (Incidence Rate Ratio) der beiden Behandlungsgruppen von 0,0. Das 95 %-KI sowie das Signifikanzniveau dieses Unterschiedes zwischen den Behandlungsgruppen konnten daher nicht geschätzt werden.

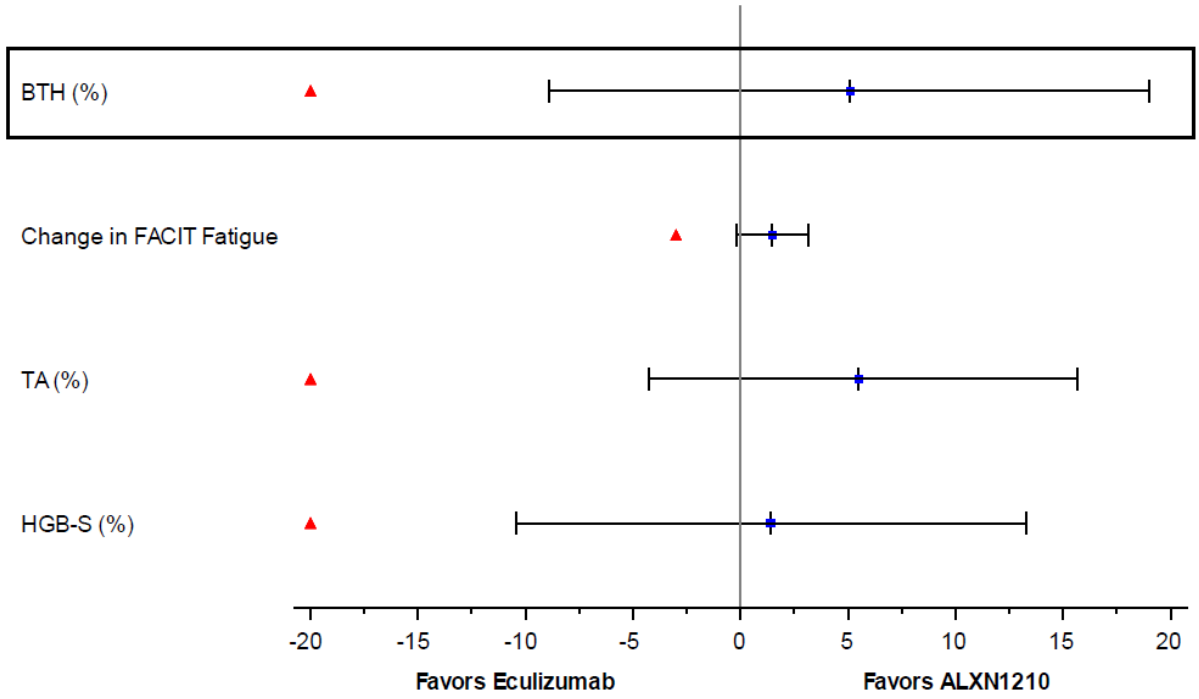


Abbildung 4-18: Punktschätzer (blaues Quadrat) und 95 %-KI der Differenz des prozentualen Anteils an Patienten mit Durchbruchhämolyse (*Breakthrough Hemolysis*, BTH) zwischen der Behandlung mit Ravulizumab und der Behandlung mit Eculizumab zum Ende der randomisierten Behandlungsphase (Woche 26) der Studie ALXN1210-PNH-302 (FAS) sind in dem schwarzen Kasten dargestellt. Die Differenz ist als Ravulizumab – Eculizumab dargestellt. Positive Werte zeigen numerische Überlegenheit von Ravulizumab an, negative Werte zeigen numerische Überlegenheit von Eculizumab an. Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab wurde demonstriert, da die untere Grenze des 95 %-KI der Differenz zwischen den Behandlungsarmen größer ist als die NIM von –20 % (rotes Dreieck).

Die untere Grenze des 95 %-KI der Differenz des prozentualen Anteils an Patienten mit Durchbruchhämolyse zwischen der Behandlung mit Ravulizumab und der Behandlung mit Eculizumab von −8,89 % hatte die a priori definierte NIM von −20 % nicht miteingeschlossen. Somit konnte im Hinblick auf den prozentualen Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse die Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab auch bei vor Beginn der Studie mit Eculizumab behandelten Patienten demonstriert werden (siehe Abbildung 4-18).

Tabelle 4-47: Anzahl der Durchbruchhämolyseereignisse sowie ätiologische Faktoren bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab

Durchbruchhämolyseereignisse	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)
Gesamtzahl der Ereignisse, n	0	7
Ätiologische Faktoren		
Suboptimale Pharmakodynamik[a], n (%)	0 (0,0)	4 (57,1)[b]
Infektion, n (%)	0 (0,0)	2 (28,6)
Nicht spezifiziert[c], n (%)	0 (0,0)	1 (14,3)

a: Suboptimale Pharmakodynamik war definiert als freies C5 ≥ 0,5 µg/mL.

b: Ein Patient der Eculizumab-Gruppe mit suboptimaler Pharmakodynamik hatte eine begleitende Infektion.

c: Nicht spezifizierte Fälle wiesen weder eine suboptimale Pharmakodynamik noch eine begleitende Infektion auf.

Unter der Behandlung mit Ravulizumab erlitt keiner der Patienten eine Durchbruchhämolyse, während in der Eculizumab-Gruppe insgesamt 7 Ereignisse bei 5 Patienten gezählt wurden (siehe Tabelle 4-47). Dabei traten 4 (57,1 %) Ereignisse im Rahmen einer suboptimalen C5-Inhibition auf. Eine Infektion wurde bei 2 (28,6 %) Ereignissen festgestellt. Andere potenziell komplementverstärkende Erkrankungen wurden nicht identifiziert.

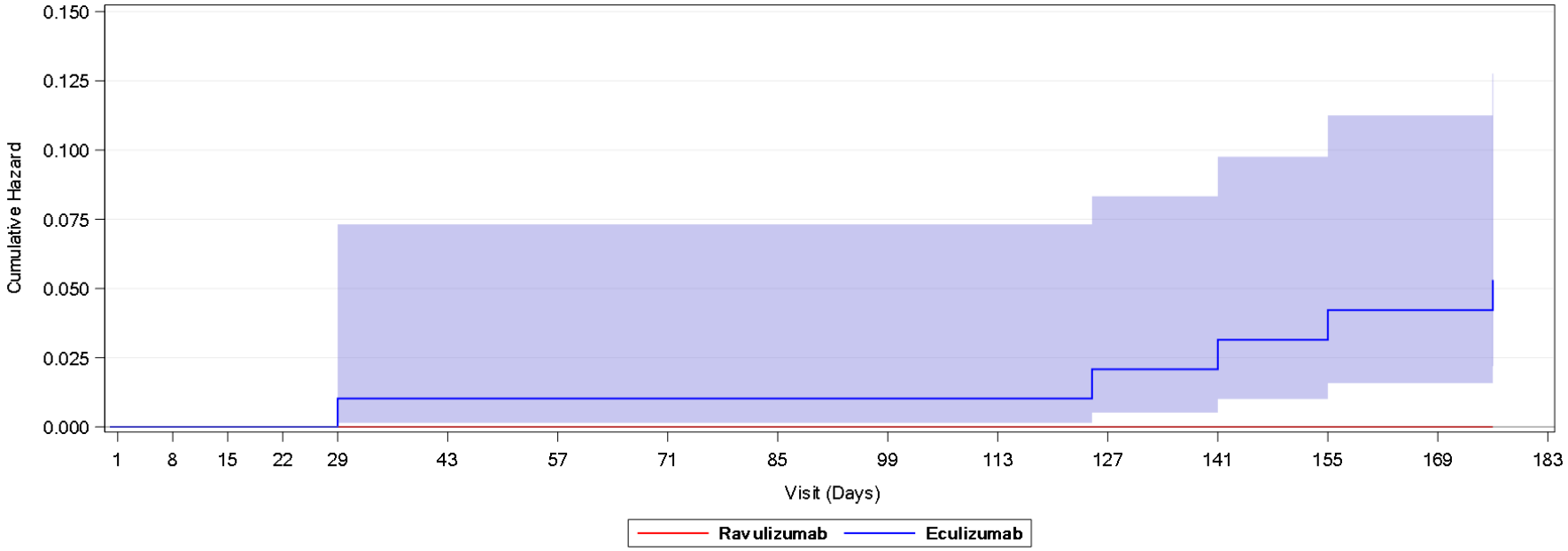


Abbildung 4-19: Kumulatives Hazard der post-hoc durchgeführten Cox-Regression für die Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Durchbruchhämolyse bis Tag 183 der Studie ALXN1210-PNH-302 unter der Behandlung mit Ravulizumab (rote Linie) und unter der Behandlung mit Eculizumab (blaue Linie) aufgrund einer beliebigen Ursache. Die Zahlen an der x-Achse geben den Tag der Studienvisite (*Visit (Days)*) an. Da unter der Behandlung mit Ravulizumab keine Durchbruchhämolysen auftraten, beträgt das geschätzte Hazard Ratio 0,0. Das 95 %-KI sowie das Signifikanzniveau des Unterschiedes zwischen den Behandlungsgruppen konnten nicht geschätzt werden.

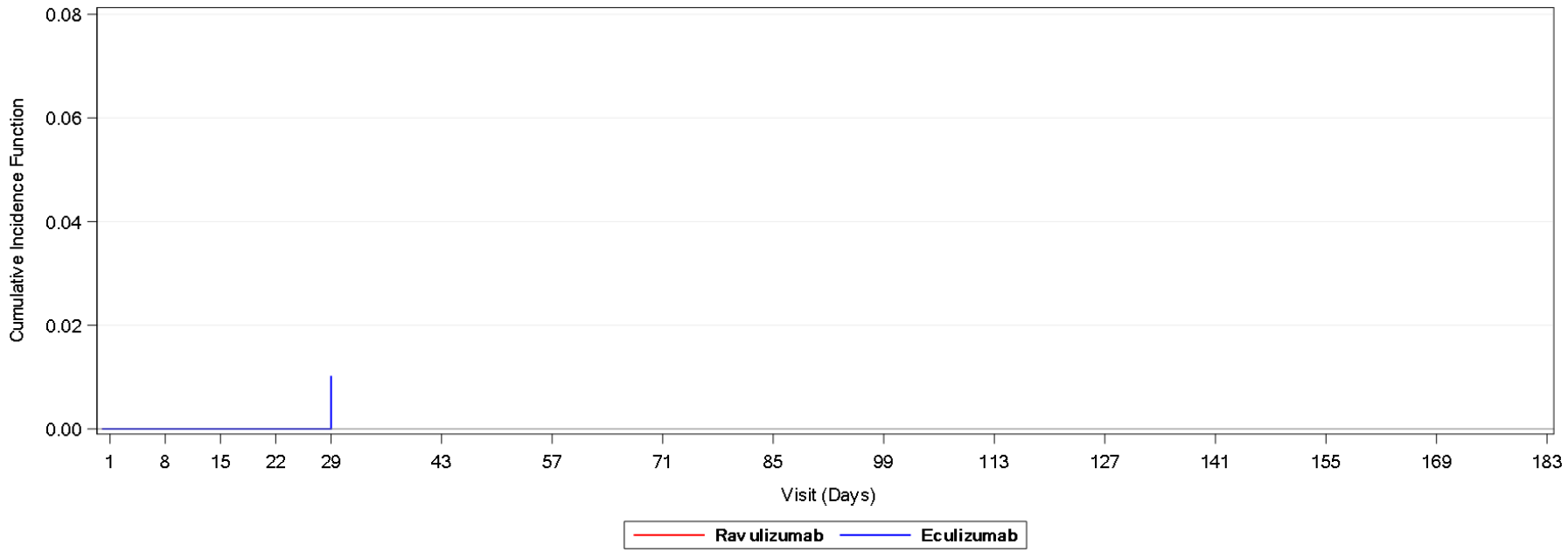


Abbildung 4-20: Kumulative Inzidenzfunktion der post-hoc durchgeführten Cox-Regression für die Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Durchbruchhämolyse bis Tag 183 der Studie ALXN1210-PNH-302 unter der Behandlung mit Ravulizumab (rote Linie) und unter der Behandlung mit Eculizumab (blaue Linie) aufgrund einer unvollständigen Komplementinhibition mit Adjustierung für die konkurrierenden Risiken einer weiteren Komplement-verstärkenden Erkrankung oder einer unbekannten Ursache. Die Zahlen an der x-Achse geben den Tag der Studienvisite (*Visit (Days)*) an. Da unter der Behandlung mit Ravulizumab keine Durchbruchhämolysen aufgrund einer unvollständigen Komplementinhibition auftraten, beträgt das geschätzte Hazard Ratio 0,0. Das 95 %-KI sowie das Signifikanzniveau des Unterschiedes zwischen den Behandlungsgruppen konnten nicht geschätzt werden.

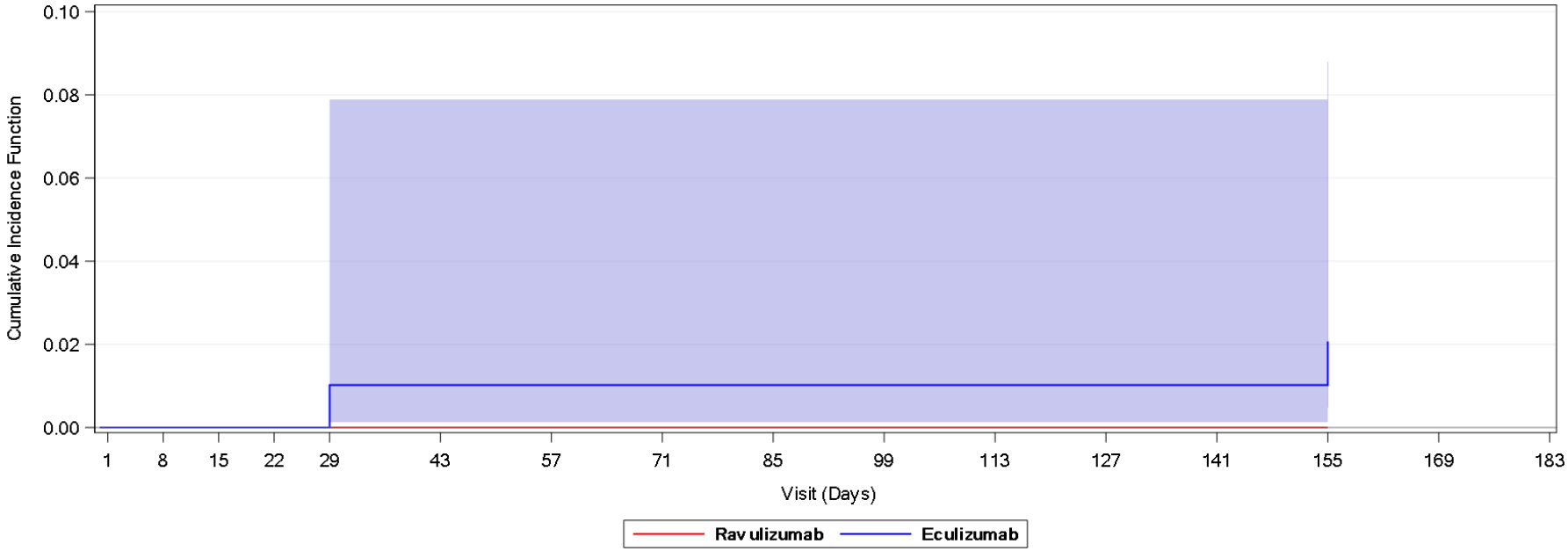


Abbildung 4-21: Kumulative Inzidenzfunktion der post-hoc durchgeführten Cox-Regression für die Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Durchbruchhämolyse bis Tag 183 der Studie ALXN1210-PNH-302 unter der Behandlung mit Ravulizumab (rote Linie) und unter der Behandlung mit Eculizumab (blaue Linie) aufgrund einer unvollständigen Komplementinhibition oder unbekannten Ursache mit Adjustierung für das konkurrierende Risiko einer weiteren Komplement-verstärkenden Erkrankung. Die Zahlen an der x-Achse geben den Tag der Studienvisite (*Visit (Days)*) an. Da unter der Behandlung mit Ravulizumab keine Durchbruchhämolysen aufgrund einer unvollständigen Komplementinhibition oder unbekannten Ursache auftraten, beträgt das geschätzte Hazard Ratio 0,0. Das 95 %-KI sowie das Signifikanzniveau des Unterschiedes zwischen den Behandlungsgruppen konnten nicht geschätzt werden.

Da in der Studie ALXN1210-PNH-302 unter der Behandlung mit Ravulizumab keine Durchbruchhämolysen auftraten, ergaben die post-hoc durchgeführten Cox-Regressionsanalysen zur Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Durchbruchhämolyse aufgrund einer beliebigen Ursache (siehe Abbildung 4-19), unvollständigen Komplementinhibition bzw. unbekannten Ursache (siehe Abbildung 4-20 und Abbildung 4-21) jeweils ein Hazard Ratio von 0,0. Die 95 %-KI sowie sowie das Signifikanzniveau der Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen konnten nicht geschätzt werden.

Es gab kein eindeutiges Muster in Bezug auf die Zeit zwischen dem Beginn der Behandlung und dem Eintreten der Durchbruchhämolyse. Die erste Durchbruchhämolyse der Eculizumab-Gruppe trat an Tag 29 auf (siehe **Fehler! Ungültiger Eigenverweis auf Textmarke.**). Bei dem betroffenen Patienten (0615-404) traten im Verlauf der randomisierten Behandlungsphase 3 Durchbruchhämolysen auf, was zum vorzeitigen Ausscheiden des Patienten aus der Studie aufgrund von mangelnder Wirksamkeit führte. Das trotz Behandlung mit Eculizumab am häufigsten im Zusammenhang mit einer Durchbruchhämolyse berichtete Krankeheitsanzeichen war Hämoglobinurie (n = 6, 85,7 % der Ereignisse). Außerdem wurden Fatigue (n = 3, 42,9 % der Ereignisse) sowie Dyspnoe und Anämie (jeweils n = 2, 28,6 % der Ereignisse) berichtet. Insgesamt wurden unter der Behandlung mit Eculizumab bis zu 4 Symptome oder Anzeichen einer intravaskulären Hämolyse pro Durchbruchhämolyseereignis beobachtet.

Tabelle 4-48: Übersicht der Durchbruchhämolyseereignisse und den damit assoziierten Symptomen oder Anzeichen einer intravaskulären Hämolyse bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab

Patient	Visite	LDH-Spiegel (U/L)	Neues oder sich in Zusammenhang mit der Durchbruchhämolyse verschlechterndes Symptom							
			Fatigue	Hämoglobinurie	Abdominelle Schmerzen	Kurzatmigkeit (Dyspnoe)	Anämie (Hb < 10 g/dL)	MAVE	Dysphagie	Erektile Dysfunktion
Ravulizumab										
Es traten keine Durchbruchhämolysen auf.										
Eculizumab										
0263-409	Tag 183	515	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
0433-401	Tag 155	799	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
0615-404	Tag 29	1257	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
	Tag 57	1037	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
	Tag 99	811	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
	Tag 114 (vorzeitiges Ausscheiden)	3846	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein
0688-401	Tag 141	618	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
0692-402	Tag 127	1846	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein

Extensionsphase (EP)

Tabelle 4-49: Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse bis Tag 365 (Woche 52) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (Extensionsset) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 96)				Eculizumab zu Ravulizumab (N = 95)			
	J1J2	**J1N2**	**N1J2**	**N1N2**	**J1J2**	**J1N2**	**N1J2**	**N1N2**
Patienten mit Durchbruchhämolyse								
Anzahl der Patienten (n)	0	0	3	93	1	3	0	91
Prozentualer Anteil (%)	0,0	0,0	3,1	96,9	1,1	3,2	0,0	95,8
	Weiterhin keine BTH	**Wiederholt BTH**	**Erstmalige BTH**	**Keine erneute BTH**	**Weiterhin keine BTH**	**Wiederholt BTH**	**Erstmalige BTH**	**Keine erneute BTH**
Vergleich der Zeiträume Woche 27–52 mit Woche 1–26								
Prozentualer Anteil (%)	96,9	–	3,1	–	100,0	25,0	0,0	75,0
95 %-KI	(93,39; 100,00)	–	(0,00; 6,61)	–	(100,00; 100,00)	(0,00; 67,43)	(0,00; 0,00)	(32,57; 100,00)

Der prozentuale Anteil basiert auf der Gesamtzahl der Patienten in der Extensionsphase (Extensionsset) in der jeweiligen Behandlungsgruppe.

J (Ja) gibt an, dass für den jeweiligen Zeitraum eine Durchbruchhämolyse gemäß der im Protokoll spezifizierten Kriterien auftrat. N (Nein) gibt an, dass für den jeweiligen Zeitraum keine Durchbruchhämolyse auftrat. Die Ziffern beschreiben die Bezugszeiträume der randomisierten primären Evaluationsphase (1) bzw. der ersten 26 Wochen der Extensionsphase (2).

Die Anteile der Patienten hinsichtlich der Unterschiede zwischen den Zeiträumen Woche 27–52 mit Woche 1–26 wurden wie folgt berechnet:

Weiterhin keine BTH = N1N2 / (N1J2 + N1N2); Wiederholt BTH = J1J2 / (J1J2 + J1N2); Erstmalige BTH = N1J2 / (N1J2 + N1N2); Keine erneute BTH = J1N2 / (J1J2 + J1N2)

Tabelle 4-49 zeigt die Anzahl und den Anteil der Patienten mit und ohne Durchbruchhämolyse für die PEP und die ersten 26 Wochen der EP im Vergleich. Unter der durchgehenden Behandlung mit Ravulizumab erlitt keiner der Patienten in der PEP eine Durchbruchhämolyse, während bei den Patienten, die erst in der EP auf die Therapie mit Ravulizumab umgestellt wurde, 1,1 % der Patienten in der PEP eine Durchbruchhämolyse erlitten und in der EP auch erneut eine Druchbruchhämolyse erlitten hatten. Ebenso traten bei 75,0 % aller Patienten, die in der PEP unter Eculizumab eine Durchbruchhämolyse erlitten hatten, unter der Behandlung mit Ravulizumab in der EP keine erneuten Durchbruchhämolysen auf und bei allen Patienten (100,0 %), die unter Eculizumab während der PEP keine Durchbruchhämolyse erlitten, traten auch während der Behandlung mit Ravulizumab in der EP keine Durchbruchhämolysen auf. Somit zeigten sich auch bei den mit Eculizumab vorbehandelten Patienten der Studie ALXN1210-PNH-302 im Hinblick auf das Auftreten von Durchbruchhämolysen numerisch positive Effekte der Umstellung von einer Behandlung mit Eculizumab auf die Behandlung mit Ravulizumab.

Tabelle 4-50: Anzahl der Ereignisse einer Durchbruchhämolyse sowie ätiologische Faktoren während der EP bis Tag 365 (Woche 52) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (Extensionsset) mit Ravulizumab

Ereignisse einer Durchbruchhämolyse	Ravulizumab (N = 96)	Eculizumab zu Ravulizumab (N = 95)
Gesamtzahl der Ereignisse, n	3	1
Ätiologische Faktoren		
Suboptimale Pharmakodynamik[a], n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infektion, n (%)	2 (66,6)	1 (100,0)
Nicht spezifiziert[b], n (%)	1 (33,3)	0 (0,0)

a: Suboptimale Pharmakodynamik war definiert als freies C5 ≥ 0,5 µg/mL.
b: Nicht spezifizierte Fälle wiesen weder eine suboptimale Pharmakodynamik noch eine begleitende Infektion auf.

Unter der durchgehenden Behandlung mit Ravulizumab traten während der EP bis Tag 365 (Woche 52) 3 Ereignisse einer Durchbruchhämolyse auf (siehe Tabelle 4-50). Davon waren zwei Ereignisse jeweils auf eine Infektion zurückzuführen. Bei einem Ereignis wurde die Ursache nicht spezifiziert. In der Patientengruppe, die während der EP von der Behandlung mit Eculizumab auf die Behandlung mit Ravulizumab umgestellt wurden, trat während der EP bis Tag 365 (Woche 52) nur 1 Ereignis einer Durchbruchhämolyse auf. Auch dieses Ereignis war auf eine Infektion zurückzuführen.

Zusammenschau der Ergebnisse

Insgesamt traten in der randomisierten Behandlungsphase bis Woche 26 unter der Behandlung mit Ravulizumab keine Durchbruchhämolyseereignisse auf. In der Eculizumab-

Gruppe erlitten jedoch 5,1 % der Patienten Durchbruchhämolysen. Bei einem Patienten führte das wiederholte Auftreten von Durchbruchhämolysen sogar zum vorzeitigen Ausscheiden aus der Studie aufgrund von mangelnder Wirksamkeit. Somit war auch bei Patienten, die vor Studienbeginn mit Eculizumab behandelt worden waren, eine deutliche numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab im Hinblick auf das Auftreten einer potenziell lebensbedrohlichen Durchbruchhämolyse trotz der Behandlung mit dem Komplementinhibitor zu verzeichnen. Eine post-hoc durchgeführte Analyse der Prävalenz von Ereignissen einer Durchbruchhämolyse bestätigte diese numerische Überlegenheit von Ravulizumab. Außerdem konnte im Hinblick auf den prozentualen Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse die Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab statistisch demonstriert werden.

Keiner der Patienten erlitt unter der durchgehenden Behandlung mit Ravulizumab sowohl in der PEP als auch in der EP eine Durchbruchhämolyse, während dies bei einem Patienten (1,1 %), der erst in der EP auf die Therapie mit Ravulizumab umgestellt wurde, der Fall war. Ebenso traten bei 75,0 % aller Patienten, die in der PEP unter Eculizumab eine Durchbruchhämolyse erlitten hatten, unter der Behandlung mit Ravulizumab in der EP keine erneuten Durchbruchhämolysen auf und bei allen Patienten (100,0 %), die unter Eculizumab während der PEP keine Durchbruchhämolyse erlitten, traten auch während der Behandlung mit Ravulizumab in der EP keine Durchbruchhämolysen auf. Somit zeigten sich auch bei den mit Eculizumab vorbehandelten Patienten der Studie ALXN1210-PNH-302 im Hinblick auf das Auftreten von Durchbruchhämolysen numerisch positive Effekte der Umstellung von einer Behandlung mit Eculizumab auf die Behandlung mit Ravulizumab. Auch in der Studie ALXN1210-PNH-302 war keine der in der EP unter Ravulizumab aufgetretenen Durchbruchhämolyen auf eine suboptimale C5-Inhibition zurückzuführen.

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

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da die Krankheitscharakteristika zur Baseline der in Studie ALXN1210-PNH-301 untersuchten Komplementinhibitor-naiven Patienten nicht ausreichend mit den Krankheitscharakteristika der in Studie ALXN1210-PNH-302 untersuchten bereits mit Eculizumab behandelten Patienten vergleichbar waren.

4.3.1.3.3 Transfusionsvermeidung – RCT

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung von Transfusionsvermeidung

Studie	Operationalisierung
Studien-übergreifend	Der Endpunkt Transfusionsvermeidung wurde auf Basis zwei unterschiedlicher Operationalisierungen erhoben. Analysiert wurden der Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung sowie die Gesamtzahl transfundierter EK-Einheiten. Eine Transfusion mit EK wurde (gemäß der im Protokoll festgelegten Spezifikationen) verabreicht, wenn ein Patient einen Hämoglobin-Spiegel von ≤ 9 g/dL mit klinischen Anzeichen oder Symptomen ausreichender Schwere zeigte, um eine Transfusion zu rechtfertigen, oder wenn er unabhängig von klinischen Anzeichen oder Symptomen einen Hämoglobin-Spiegel von ≤ 7 g/dL aufwies. Patienten, die diesen Transfusionskriterien entsprachen, wurden in die Gruppe der Patienten mit Transfusionsbedarf gezählt, unabhängig davon, ob sie tatsächlich eine Transfusion erhielten oder nicht. Entsprach ein Patient während der Studie einem der beiden Kriterien, bestimmte der Prüfarzt die angemessene Anzahl an zu transfundierenden EK-Einheiten. Die Transfusion sollte innerhalb von 48 h nach der Bestimmung des Hämoglobin-Spiegels, die ausschlaggebend für die Transfusion war, verabreicht werden. Dokumentiert wurden die verabreichte Transfusion einschließlich der Ergebnisse der Hämoglobinmessung und (ggf.) der Symptome, welche zur Veranlassung der Transfusion geführt hatten, sowie auch die Anzahl transfundierter EK-Einheiten. Der Hämoglobin-Spiegel der Patienten wurde vor der Randomisierung und innerhalb von 5 Tagen vor der ersten Behandlung mit der Studienmedikation an Tag 1 bestimmt. Entsprachen die Patienten den im Protokoll spezifizierten Transfusionskriterien (siehe oben), erfolgte eine Transfusion von EK zur Erhöhung des Hämoglobin-Spiegels. Nach der Transfusion wurde vom Zentrallabor oder einem lokalen Labor bestätigt, dass sich der Hämoglobin-Spiegel oberhalb des im Studienprotokoll definierten Schwellenwerts befand. Die während sowie zwischen den Studienvisiten erhaltenen Transfusionen und Transfusionsparameter wurden zu jeder Studienvisite der PEP sowie auch der EP erfasst. **Patientenanteil mit Transfusionsvermeidung** Der Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung ist definiert als der Anteil der Patienten, der gemäß der im Protokoll spezifizierten Richtlinien von der Baseline bis Tag 183 der PEP (Woche 26, PEP, 1. Datenschnitt) bzw. bis Tag 365 (Woche 52, nach 26 Wochen der EP, 2. Datenschnitt) keine Transfusion benötigte. Transfusionsvermeidung wurde somit nur von Patienten erreicht, die keine Transfusion erhielten und die bis Tag 183 bzw. Tag 365 nicht den im Protokoll spezifizierten Kriterien für eine Transfusion entsprachen. **Gesamtzahl transfundierter EK-Einheiten** Gemessen wurden die Gesamtzahl der Transfusionen sowie die Gesamtzahl der EK-Einheiten nach Behandlungsgruppe, welche von Tag 1 bis Tag 183 (PEP, 1. Datenschnitt) bzw. von Tag 1 bis Tag 365 (EP, 2. Datenschnitt) transfundiert wurden. Eine EK-Einheit war hierbei definiert als das EK-Volumen, das ausreichend für eine Erhöhung des Hämoglobin-Spiegels um etwa 1 g/dL war. Zusätzlich wurde die Anzahl der verabreichten Transfusionen gezählt und die Symptome, die zur Veranlassung der Transfusion geführt hatten, ausgewertet. Die Daten, die während der PEP sowie EP zur Gesamtzahl transfundierter EK-Einheiten erhoben wurden, wurden deskriptiv zusammengefasst, wobei die Transfusionsparameter (Hämoglobin-Spiegel und Symptome), die Anlass für eine Transfusion waren, eingeschlossen waren. Da die Gesamtanzahl an transfundierten EK-Einheiten einen weiteren sekundären Endpunkt darstellte, wurde auf Basis eines ANCOVA-Modells post-hoc für jede Behandlungsgruppe die mittlere Anzahl transfundierter EK-Einheiten bis Tag 183 geschätzt (LS-Mittelwerte und 95 %-KI). Des Weiteren wurde eine Schätzung der entsprechenden Differenzen zwischen den Behandlungsarmen vorgenommen (LS-Mittelwerte und 95 %-KI). Das Modell beinhaltete die Behandlungsgruppe und die Stratifizierungsfaktoren als kategoriale Variablen.

	Sensitivitätsanalyse Für die PEP wurden die deskriptiven Analysen der Ergebnisse der Operationalisierung Patientenanteil mit Transfusionsvermeidung (einschließlich 95 %-KI anhand der stratifizierten Newcombe-Methode, siehe studienspezifische Beschreibungen) zunächst für beide Behandlungsgruppen für das FAS durchgeführt und im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse für das PP-Set wiederholt. Anschließend wurden die Ergebnisse beider Operationalisierungen auf Konsistenz untersucht.
ALXN1210-PNH-301	**Patientenanteil mit Transfusionsvermeidung** Für die PEP wurde für jede Behandlungsgruppe der prozentuale Anteil der Patienten, die bis Woche 26 Transfusionsvermeidung erreichten, sowie das 95 %-KI berechnet. KI wurden mithilfe der stratifizierten Newcombe-Methode berechnet. Wenn mit dieser Methode die Schätzung der KI nicht möglich war, wurde die exakte Common Risk Difference-Methode für die Berechnung der KI angewendet. Die Differenz des prozentualen Anteils an Patienten mit Transfusionsvermeidung zwischen den Behandlungsarmen wurde als gewichtete Kombination der Differenzen zwischen den Behandlungsarmen innerhalb der Stratifizierungsgruppen für Transfusionsvorgeschichte und Screening-LDH-Spiegel nach Mantel-Haenszel gebildet. Die Untergrenze des 95 %-KI wurde für die Bestimmung der Nicht-Unterlegenheit verwendet. **Nicht-Unterlegenheit** wurde angenommen, wenn nach Behandlungswoche 26 der PEP 1. die Untergrenze des 95 %-KI der Differenz des Anteils der Patienten mit Transfusionsvermeidung zwischen den Behandlungsgruppen größer als die a priori definierte NIM von −20 % war; 2. die Untergrenze des 95 %-KI der OR von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab für den Endpunkt LDH-N größer als 0,39 war. Nicht-Unterlegenheit wurde für wichtige sekundäre Endpunkte für die PEP hierarchisch nach einer Closed-Testing-Prozedur getestet, sofern für die coprimären Endpunkte Nicht-Unterlegenheit gezeigt worden war. Wenn für alle sekundären Endpunkte Nicht-Unterlegenheit demonstriert wurde, wurde die Überlegenheit von Ravulizumab über Eculizumab hierarchisch nach einer Closed-Testing-Prozedur mit festgelegter Reihenfolge und einem zweiseitigen Test mit einem Signifikanzniveau von 0,05 statistisch getestet. Der prozentuale Patientenanteil mit Transfusionsvermeidung stand an letzter Stelle der festgelegten Reihenfolge für das Testen der Endpunkte auf Überlegenheit. Aufgrund der präspezifizierten hierarchischen Testreihenfolge war keine Adjustierung des Fehlers erster Art notwendig. Patienten, die aufgrund von mangelnder Wirksamkeit während der randomisierten Behandlungsphase aus der Studie ausschieden, wurden als Non-Responder gewertet und in die Gruppe der Patienten mit Transfusionsbedarf gezählt. Für Patienten, die aus anderen Gründen vorzeitig aus der Studie ausschieden, wurden die bis zum Ausscheiden verfügbaren Daten für die Bewertung des Endpunkts verwendet. **Sensitivitätsanalyse** Zusätzlich zu den studienübergreifend beschriebenen Analysen wurden die Wirksamkeitsanalysen für den Zeitraum der PEP mit folgender Kategorisierung des Stratifizierungsmerkmals Transfusionsvorgeschichte wiederholt: Transfusion von EK im Jahr vor Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation erhalten: 0, 1–4, > 4–14 oder > 14 EK-Einheiten. Des Weiteren wurde die Wirksamkeitsanalyse mit einer angepassten Definition der Transfusionsvermeidung wiederholt: Patienten konnten Transfusionsvermeidung erreichen, wenn sie keine Transfusion erhielten, d.h. unabhängig von den im Protokoll spezifizierten Transfusionskriterien. Die 95 %-KI der Differenz des Patientenanteils mit Transfusionsvermeidung zwischen den Behandlungsgruppen wurden unter Vernachlässigung der Stratifizierungsgruppen bei Randomisierung mithilfe der Newcombe-Methode berechnet.
ALXN1210-	**Patientenanteil mit Transfusionsvermeidung**

PNH-302	Für die PEP wurde der Behandlungsunterschied im prozentualen Patientenanteil, der Transfusionsvermeidung erzielte, einschließlich der 95 %-KI der Differenz unter Anwendung der stratifizierten Newcombe-Methode errechnet, unabhängig davon, ob das Fehlen signifikanter Ergebnisse eines statististischen Tests die Durchführung weiterer Tests ausschloss. Wenn mit dieser Methode die Schätzung der KI nicht möglich war, wurde die exakte Common Risk Difference-Methode für die Berechnung der KI angewendet. Die Untergrenze des 95 %-KI wurde für die Bestimmung der Nicht-Unterlegenheit verwendet. **Nicht-Unterlegenheit** wurde für sekundäre Endpunkte für die PEP hierarchisch nach einer Closed-Testing-Prozedur getestet, sofern für den primären Endpunkt Nicht-Unterlegenheit gezeigt worden war. Der Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung stand hierbei an dritter Stelle der präspezifizierten Reihenfolge der sekundären Endpunkte. Wenn die Untergrenze des 95 %-KI der Differenz zwischen den Behandlungsarmen für den Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung kleiner als die NIM von –20 % war, wurde Nicht-Unterlegenheit angenommen. Wenn für alle sekundären Endpunkte Nicht-Unterlegenheit demonstriert wurde, wurde für die PEP **Überlegenheit** von Ravulizumab über Eculizumab hierarchisch nach einer Closed-Testing-Prozedur mit festgelegter Reihenfolge und einem zweiseitigen Test mit einem Signifikanzniveau von 0,05 statistisch getestet. Der prozentuale Patientenanteil mit Transfusionsvermeidung stand an letzter Stelle der festgelegten Reihenfolge für das Testen der Endpunkte auf Überlegenheit. Aufgrund der präspezifizierten hierarchischen Testreihenfolge war keine Adjustierung des Fehlers erster Art notwendig. Betrug der Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung in beiden Behandlungsarmen 100 %, war eine Schätzung der KI nicht möglich und es wurde Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab angenommen und die Überlegenheit nicht weiter statistisch getestet.

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

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

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Transfusionsvermeidung in RCT mit Ravulizumab

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ALXN1210-PNH-301						
PEP	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
EP	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch
ALXN1210-PNH-302						
PEP	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
EP	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die randomisierten kontrollierten Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 sind beide offene Studien ohne Verblindung der Patienten und Endpunkterheber. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingeschätzt. Auch für die Erhebung des Endpunkts Transfusionsvermeidung waren die Endpunkterheber nicht verblindet. In der Analyse wurden die Daten aller in den Studien eingeschlossenen Patienten berücksichtigt, auch wenn diese vorzeitig aus der jeweiligen Studie ausschieden. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es wurden alle a priori definierten Analysen durchgeführt und berichtet. Daher kann eine ergebnisabhängige Berichterstattung ausgeschlossen werden. Für die PEP konnten keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, identifiziert werden. Während der EP wurden alle Patienten mit Ravulizumab behandelt, sodass für diese Phase kein Kontrollarm mehr gegeben war. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Transfusionsvermeidung als hoch eingeschätzt.

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

ALXN1210-PNH-301

Patientenanteil mit Transfusionsvermeidung

Primäre Evaluationsphase (PEP)

Tabelle 4-53: Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab	Eculizumab	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
N	125	121	–
Anzahl der Patienten mit Transfusionsvermeidung (n)	92	80	–
Prozentualer Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung (%)	73,6	66,1	6,8
95 %-KI	(65,87; 81,33)	(57,68; 74,55)	(–4,66; 18,14)
Der prozentuale Anteil basiert auf der Gesamtzahl der Patienten in jeder Gruppe. Prozentualer Anteil und KI der Patienten mit Transfusionsvermeidung für die Differenz des prozentualen Anteils zwischen den Behandlungsgruppen wurde mithilfe der stratifizierten Newcombe-Methode berechnet. Die Stratifizierungsfaktoren sind beobachtete Tranfusionsvorgeschichte (verabreichte EK-Einheiten im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation) und Screening-LDH-Spiegel.			

Bis zum Ende der randomisierten Behandlungsphase an Tag 183 (Woche 26) erreichten in der Studie ALXN1210-PNH-301 unter der Behandlung mit Ravulizumab 73,6 % (95 %-KI = [65,9; 81,3], n = 92) der Patienten des FAS Transfusionsvermeidung (siehe Tabelle 4-53). Von den Patienten, die mit Eculizumab behandelt wurden, erreichten dagegen nur 66,1 % (95 %-KI = [57,7; 74,6], n = 80) Transfusionsvermeidung. Die Differenz zwischen den Behandlungsarmen betrug 6,8 % (95 %-KI = [–4,7; 18,1]). Damit benötigten unter der Behandlung mit Ravulizumab deutlich weniger Patienten eine Transfusion als unter der Behandlung mit Eculizumab, was eine deutliche numerische Überlegenheit von Ravulizumab widerspiegelt.

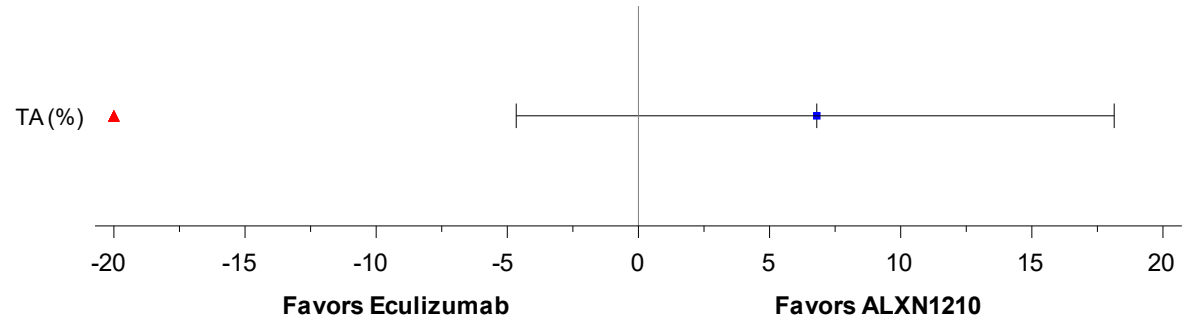


Abbildung 4-22: Punktschätzer (blaues Quadrat) und 95 %-KI der Differenz des prozentualen Anteils der Patienten mit Transfusionsvermeidung zwischen der Behandlung mit Ravulizumab und der Behandlung mit Eculizumab zum Ende der randomisierten Behandlungsphase (Tag 183, Woche 26) der Studie ALXN1210-PNH-301 (FAS). Die Differenz ist als Ravulizumab – Eculizumab dargestellt. Positive Werte zeigen numerische Überlegenheit von Ravulizumab an, negative Werte zeigen numerische Überlegenheit von Eculizumab an. Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab hinsichtlich des Anteils der Patienten, die Transfusionsvermeidung erreichten, wurde demonstriert, da die untere Grenze des 95 %-KI der Differenz zwischen den Behandlungsarmen größer ist als die NIM von –20 % (rotes Dreieck).

Die untere Grenze des 95 %-KI der Differenz des prozentualen Anteils der Patienten, die Transfusionsvermeidung erreichten, zwischen der Behandlung mit Ravulizumab und der Behandlung mit Eculizumab von –4,66 % war größer als die a priori definierte NIM von –20 %. Somit konnte im Hinblick auf den prozentualen Anteil der Patienten, die Transfusionsvermeidung erreichten, die Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab demonstriert werden (siehe Tabelle 4-53 und Abbildung 4-14).

Extensionsphase (EP)

Tabelle 4-54: Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung bis Tag 365 (Woche 52) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (Extensionsset) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 124)				Eculizumab zu Ravulizumab (N = 119)			
	J1J2	**J1N2**	**N1J2**	**N1N2**	**J1J2**	**J1N2**	**N1J2**	**N1N2**
Patienten, die Transfusionsvermeidung erreichten								
Anzahl der Patienten (n)	83	9	12	20	69	10	11	29
Prozentualer Anteil (%)	66,9	7,3	9,7	16,1	58,0	8,4	9,2	24,4
	Response beibehalten	**Response verloren**	**Response erreicht**	**keine Response beibehalten**	**Response beibehalten**	**Response verloren**	**Response erreicht**	**keine Response beibehalten**
Vergleich der Zeiträume Woche 27–52 mit Woche 1–26								
Prozentualer Anteil (%)	90,2	9,8	37,5	62,5	87,3	12,7	27,5	72,5
95 %-KI	(84,15; 96,29)	(3,71; 15,85)	(20,73; 54,27)	(45,73; 79,27)	(80,01; 94,67)	(5,33; 19,99)	(13,66; 41,34)	(58,66; 86,34)

Der prozentuale Anteil basiert auf der Gesamtzahl der Patienten in der Extensionsphase (Extensionsset) in der jeweiligen Behandlungsgruppe.

J (Ja) gibt an, dass für den jeweiligen Zeitraum eine Response (Transfusionsvermeidung gemäß der im Protokoll spezifizierten Kriterien) erreicht wurde. N (Nein) gibt an, dass für den jeweiligen Zeitraum keine Response erreicht wurde. Die Ziffern beschreiben die Bezugszeiträume der randomisierten primären Evaluationsphase (1) bzw. der ersten 26 Wochen der Extensionsphase (2).

Die Anteile der Patienten hinsichtlich der Unterschiede zwischen den Zeiträumen Woche 27–52 mit Woche 1–26 wurden wie folgt berechnet:

Response beibehalten = J1J2 / (J1J2 + J1N2); Response verloren = J1N2 / (J1J2 + J1N2); Response erreicht = N1J2 / (N1J2 + N1N2); keine Response beibehalten = N1N2 / (N1J2 + N1N2)

Die Ergebnisse der Responder-Analyse des Anteils der Patienten, die bis Tag 365 der EP (Woche 52) Transfusionsvermeidung erreichten, sind in Tabelle 4-54 dargestellt. Unter der durchgehenden Behandlung mit Ravulizumab (während der randomisierten Behandlungsphase sowie während den ersten 26 Wochen der EP) erreichten 66,9 % der Patienten (n = 83) sowohl in der PEP als auch in der EP Transfusionsvermeidung und benötigten bis einschließlich Woche 52 keine Transfusion gemäß der im Protokoll spezifizierten Kriterien. Lediglich 16,1 % der Patienten, die durchgehend mit Ravulizumab behandelt wurden, erreichten weder in der PEP noch in der EP Transfusionsvermeidung. Bei Patienten, die während der randomisierten Behandlungsphase Eculizumab erhalten hatten und während der Extensionsphase auf die Behandlung mit Ravulizumab umgestellt wurden (Eculizumab-zu-Ravulizumab-Behandlungsgruppe), erreichte mit 58,0 % (n = 69) ein numerisch geringerer Anteil der Patienten bis Woche 52 Transfusionsvermeidung. Zudem war in dieser Gruppe der Anteil der Patienten, die weder in der PEP noch in der EP Transfusionsvermeidung erreichten, mit 24,4 % höher als unter der 52-wöchigen Ravulizumab-Behandlung.

Von allen Patienten, die während der PEP unter Ravulizumab-Behandlung Transfusionsvermeidung erreicht hatten, zeigten 90,2 % (95 %-KI = [84,2; 96,3]) diese Response auch während der EP. Von allen Patienten, die während der PEP unter Eculizumab-Behandlung Transfusionsvermeidung erreicht hatten, war im Vergleich zur Behandlung mit Ravulizumab mit 87,3 % (95 %-KI = [80,01; 94,67]) bei einem numerisch geringeren Anteil der Patienten diese Response auch während der EP zu beobachten.

Unter durchgehender Ravulizumab-Behandlung waren von allen Patienten, die während der PEP Transfusionsvermeidung erreicht hatten, nur 9,8 % (95 %-KI = [3,71; 15,85]) während der EP transfusionsbedürftig geworden. Zudem hatten in der EP in der Ravulizumab-Gruppe von allen Patienten, die während der PEP transfusionsbedürftig waren, 37,5 % (95 %-KI = [20,7; 54,3]) der Patienten Transfusionsvermeidung erreicht. In der Eculizumab-zu-Ravulizumab-Gruppe hatten in der EP von allen Patienten, die während der PEP transfusionsbedürftig waren, nur 27,5 % (95 %-KI = [13,7; 41,3]) der Patienten Transfusionsvermeidung erreicht. Somit zeigte sich hier eine deutliche numerische Überlegenheit der durchgehenden Behandlung mit Ravulizumab.

Zusammenschau der Ergebnisse

Insgesamt hatte unter der Behandlung mit Ravulizumab ein deutlich höherer Anteil der Patienten während der PEP bis Tag 183 Transfusionsvermeidung erreicht als unter der Behandlung mit Eculizumab. Außerdem wurde die Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab hinsichtlich des Anteils der Patienten, die Transfusionsvermeidung erreichten, statistisch demonstriert. Die deutliche numerische Überlegenheit von Ravulizumab im Hinblick auf den Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung zeigte sich auch in der EP. So erreichten unter der durchgehenden Behandlung mit Ravulizumab bis Tag 365 (Woche 52) 66,9 % der Patienten sowohl in der PEP als auch in der EP Transfusionsvermeidung und benötigten bis einschließlich Woche 52 keine Transfusion gemäß der im Protokoll spezifizierten Kriterien. Lediglich 16,1 % der Patienten, die

durchgehend mit Ravulizumab behandelt wurden, erreichten weder in der PEP noch in der EP Transfusionsvermeidung. Bei Patienten, die während der randomisierten Behandlungsphase Eculizumab erhalten hatten und während der Extensionsphase auf die Behandlung mit Ravulizumab umgestellt wurden, erreichte mit 58,0 % ein deutlich geringerer Anteil der Patienten bis Woche 52 Transfusionsvermeidung. Zudem war in dieser Gruppe der Anteil der Patienten, die weder in der PEP noch in der EP Transfusionsvermeidung erreichten, mit 24,4 % deutlich höher als unter der 52-wöchigen Ravulizumab-Behandlung.

Gesamtzahl transfundierter EK-Einheiten

Primäre Evaluationsphase (PEP)

Tabelle 4-55: Gesamtzahl der transfundierten EK-Einheiten bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab	Eculizumab	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
N	125	121	–
Anzahl der Patienten, die nach der ersten Dosis Studienmedikation bis Tag 183 eine Transfusion erhielten (n, %)	32 (25,6)	40 (33,1)	
Anzahl der Transfusionen nach der ersten Dosis Studienmedikation bis Tag 183			
Gesamt	107	144	–
Mittelwert (SD)	3,3 (4,15)	3,6 (3,06)	–
Median	2,0	3,0	–
Min; Max	1; 23	1; 14	–
Anzahl transfundierter EK-Einheiten nach der ersten Dosis Studienmedikation bis Tag 183			
Gesamt	155	222	–
Mittelwert (SD)	4,8 (5,06)	5,6 (5,93)	–
Median	2,5	3,0	–
Min; Max	1; 24	1; 30	–
LS-Mittelwert (SEM)	1,25 (0,324)	1,82 (0,329)	–0,57 (0,462)
95 %-KI (LS)	(0,62; 1,89)	(1,17; 2,47)	(–1,48; 0,34)

Die Schätzer basieren auf einem ANCOVA-Modell, das die Behandlungsgruppe, die Transfusionsvorgeschichte und den Baseline-LDH-Spiegel (als kategoriale Variable auf Basis der Stratifizierungsfaktoren) beinhaltet.

Die Ergebnisse der a priori geplanten deskriptiven sowie post-hoc durchgeführten explorativen ANCOVA-modellbasierten Analyse zur Gesamtanzahl transfundierter EK-Einheiten nach Erhalt der ersten Dosis Studienmedikation bis Woche 26 der randomisierten Behandlungsphase aus Studie ALXN1210-PNH-301 sind in Tabelle 4-55 dargestellt.

Unter der Behandlung mit Ravulizumab wurden insgesamt 107 Transfusionen und durchschnittlich 3,3 ± 4,2 Transfusionen pro transfundiertem Patient verabreicht, während unter der Behandlung mit Eculizumab 144 Transfusionen und durchschnittlich 3,6 ± 3,1 Transfusionen pro transfundiertem Patient verabreicht wurden. Somit zeigte sich im Hinblick auf die Gesamtzahl an Transfusionen eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab.

Auch die auf Basis des ANCOVA-Modells geschätzte mittlere Differenz der durchschnittlich pro Transfusionspatient erhaltenen Anzahl an EK-Einheiten zwischen der Ravulizumab- und der Eculizumab-Behandlungsgruppe war negativ und betrug –0,6 ± 0,5 (95 %-KI = [–1,48; 0,34]) zugunsten von Ravulizumab. Die Gesamtanzahl transfundierter EK-Einheiten betrug unter der Behandlung mit Ravulizumab 155 EK-Einheiten, während unter Eculizumab insgesamt 222 EK-Einheiten transfundiert wurden. Damit zeigte sich auch für die Gesamtanzahl transfundierter EK-Einheiten eine geringfügige numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab.

Tabelle 4-56: Übersicht über die Patienten, die nach initialer Behandlung eine Transfusion erhielten, und Symptomen, die Anlass für die Transfusion waren, bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Patient	Gesamtzahl verabreichter Transfusionen	EK-Einheiten pro Transfusion (Min; Max)	Symptome, die Anlass für die Transfusion waren			Anzahl der Symptome pro Patient	Transfusionkriterium (Mehrfachauswahl mgl.)	
			Fatigue [a]	Kurzatmigkeit [a]	Sonstige		Hämoglobin-Spiegel ≤ 7 g/dL [b]	Hämoglobin-Spiegel ≤ 9 g/dL und Symptom [b]
Ravulizumab								
0086-304	1	2; 2	Ja	Nein	Nein	1	Nein	Ja
0180-303	3	2; 2	Ja	Ja	Nein	2	Ja	Ja
0272-303	1	2; 2	Nein	Ja	Ja (Schluckbeschwerden)	2	Ja	Ja
0304-301	8	1; 1	Nein	Nein	Nein	0	Ja	Nein
0367-301	1	1; 1	Nein	Nein	Nein	0	Ja	Nein
0367-304	2	2; 2	Nein	Nein	Nein	0	Ja	Nein
0393-302	2	1; 2	Ja	Ja	Nein	2	Nein	Ja
0426-302	1	2; 2	Nein	Nein	Nein	0	Nein	Ja
0529-304	6	2; 2	Ja	Ja	Nein	2	Ja	Ja
0560-304	2	2; 2	Nein	Nein	Nein	0	Ja	Nein
0614-301	1	2; 2	Ja	Nein	Nein	1	Nein	Ja
0614-305	3	1; 2	Ja	Nein	Nein	1	Nein	Ja
0623-301	2	2; 2	Ja	Nein	Ja (Kopfschmerzen)	2	Ja	Ja
0626-303	1	2; 2	Nein	Nein	Ja (Schwindel)	1	Nein	Ja
0629-301	2	1; 1	Nein	Nein	Nein	0	Ja	Nein
0629-309	3	1; 1	Ja	Nein	Nein	1	Ja	Nein
0629-311	2	1; 1	Nein	Nein	Nein	0	Ja	Nein

Patient	Gesamtzahl verabreichter Transfusionen	EK-Einheiten pro Transfusion (Min; Max)	Symptome, die Anlass für die Transfusion waren			Anzahl der Symptome pro Patient	Transfusionkriterium (Mehrfachauswahl mgl.)	
			Fatigue [a]	Kurzatmigkeit [a]	Sonstige		Hämoglobin-Spiegel ≤ 7 g/dL [b]	Hämoglobin-Spiegel ≤ 9 g/dL und Symptom [b]
0642-304	7	1; 2	Ja	Ja	Ja (Kopfschmerzen, Schwindel, Tinnitus)	5	Ja	Ja
0645-301	1	2; 2	Nein	Nein	Nein	0	Ja	Nein
0645-302	3	1; 1	Ja	Nein	Ja (Kopfschmerzen, Engegefühl in der Brust unter Belastung, trockener Husten)	4	Ja	Nein
0646-301	2	1; 1	Ja	Ja	Nein	2	Nein	Ja
0689-301	1	2; 2	Ja	Nein	Nein	1	Nein	Ja
0692-301	1	2; 2	Ja	Ja	Nein	2	Nein	Ja
0694-303	6	2; 2	Nein	Nein	Ja (Schwindel)	1	Ja	Ja
0715-301	23	1; 2	Nein	Nein	Ja (Blutung des Uterusmyoms, Exzessive Blutung während der Menstruation)	2	Ja	Ja
0716-301	2	1; 1	Ja	Nein	Nein	1	Ja	Ja
0719-301	2	1; 2	Ja	Nein	Ja (Lethargie)	2	Nein	Ja
0719-303	2	1; 2	Ja	Nein	Ja (Kopfschmerzen)	2	Ja	Nein
0763-301	8	2; 2	Ja	Ja	Ja (Veränderung des mentalen Zustands)	3	Ja	Ja
0763-302	7	2; 2	Ja	Ja	Nein	2	Ja	Ja
0783-301	2	1; 1	Ja	Ja	Nein	2	Ja	Ja
0796-303	4	1; 1	Nein	Nein	Nein	0	Ja	Ja
Eculizumab								

Patient	Gesamtzahl verabreichter Transfusionen	EK-Einheiten pro Transfusion (Min; Max)	Symptome, die Anlass für die Transfusion waren			Anzahl der Symptome pro Patient	Transfusionkriterium (Mehrfachauswahl mgl.)	
			Fatigue [a]	Kurzatmigkeit [a]	Sonstige		Hämoglobin-Spiegel ≤ 7 g/dL [b]	Hämoglobin-Spiegel ≤ 9 g/dL und Symptom [b]
0045-301	1	2; 2	Ja	Nein	Nein	1	Nein	Ja
0098-301	4	1; 5	Nein	Nein	Ja (Operation, Hypotension bei Operation und Fatigue)	3	Ja	Ja
0098-302	1	1; 2	Nein	Nein	Nein	0	Ja	Nein
0126-301	2	1; 1	Nein	Ja	Nein	1	Ja	Ja
0145-301	3	1; 1	Ja	Nein	Nein	1	Ja	Ja
0223-301	3	1; 2	Ja	Ja	Nein	2	Ja	Ja
0304-302	6	1; 1	Ja	Ja	Nein	2	Nein	Ja
0306-303	6	1; 2	Ja	Nein	Nein	1	Ja	Ja
0316-301	3	1; 1	Nein	Nein	Nein	0	Ja	Nein
0327-301	1	1; 1	Nein	Nein	Nein	0	Ja	Nein
0368-301	7	1; 2	Ja	Ja	Nein	2	Ja	Ja
0368-303	1	1; 1	Nein	Nein	Nein	0	Ja	Nein
0393-303	4	1; 2	Ja	Nein	Nein	1	Ja	Ja
0395-301	2	1; 2	Ja	Ja	Ja (Herzfrequenz 90/min)	3	Ja	Ja
0395-303	5	1; 2	Ja	Ja	Ja (Tachykardie)	3	Ja	Ja
0422-302	15	2; 4	Ja	Ja	Nein	2	Ja	Ja
0422-304	4	2; 2	Nein	Nein	Nein	0	Ja	Nein
0426-303	12	1; 2	Ja	Ja	Nein	2	Nein	Ja
0428-302	9	1; 1	Ja	Ja	Nein	2	Ja	Ja

Patient	Gesamtzahl verabreichter Transfusionen	EK-Einheiten pro Transfusion (Min; Max)	Symptome, die Anlass für die Transfusion waren			Anzahl der Symptome pro Patient	Transfusionkriterium (Mehrfachauswahl mgl.)	
			Fatigue [a]	Kurzatmigkeit [a]	Sonstige		Hämoglobin-Spiegel ≤ 7 g/dL [b]	Hämoglobin-Spiegel ≤ 9 g/dL und Symptom [b]
0432-301	3	2; 3	Ja	Ja	Ja (erhöhte Herzfrequenz und Pochen, Hämmern im Kopf)	4	Ja	Ja
0469-301	6	2; 2	Nein	Nein	Nein	0	Ja	Nein
0523-301	1	1; 1	Ja	Nein	Nein	1	Nein	Ja
0555-304	3	2; 2	Ja	Nein	Nein	1	Ja	Ja
0610-301	2	2; 2	Nein	Nein	Nein	0	Ja	Nein
0614-304	4	2; 2	Ja	Ja	Nein	2	Ja	Ja
0622-301	2	1; 1	Ja	Nein	Nein	1	Nein	Ja
0627-303	1	1; 1	Ja	Nein	Nein	1	Nein	Ja
0629-302	3	1; 1	Ja	Nein	Nein	1	Ja	Ja
0629-303	1	1; 1	Ja	Nein	Nein	1	Ja	Ja
0629-307	3	1; 1	Ja	Nein	Ja (Herzklopfen)	2	Ja	Ja
0642-303	2	1; 1	Nein	Nein	Ja (Angina)	1	Ja	Ja
0685-301	3	1; 1	Ja	Nein	Nein	1	Ja	Ja
0694-301	2	2; 2	Ja	Ja	Nein	2	Ja	Ja
0719-302	2	1; 2	Ja	Ja	Ja (Kopfschmerzen, Schwindel)	4	Nein	Ja
0769-301	8	1; 2	Ja	Ja	Ja (Veränderung des mentalen Zustands)	3	Ja	Ja
0785-301	8	1; 2	Ja	Nein	Nein	1	Ja	Ja
0805-301	2	1; 1	Ja	Nein	Nein	1	Ja [c]	Ja
0839-301	1	1; 1	Nein	Ja	Nein	1	Nein	Ja

Patient	Gesamtzahl verabreichter Transfusionen	EK-Einheiten pro Transfusion (Min; Max)	Symptome, die Anlass für die Transfusion waren			Anzahl der Symptome pro Patient	Transfusionkriterium (Mehrfachauswahl mgl.)	
			Fatigue [a]	Kurzatmigkeit [a]	Sonstige		Hämoglobin-Spiegel ≤ 7 g/dL [b]	Hämoglobin-Spiegel ≤ 9 g/dL und Symptom [b]
0870-301	1	2; 2	Ja	Ja	Nein	2	Nein	Ja
0870-303	1	1; 1	Ja	Nein	Nein	1	Nein	Ja

a: Das Symptom musste von ausreichender Schwere sein oder sich verschlechtert haben.

b: Um das Vorliegen von Symptomen repräsentativ darstellen, wurde das Kriterium „Hämoglobin-Spiegel ≤ 7 g/dL“ stets bei einem Hämoglobin-Spiegel ≤ 7 g/dL, und das Kriterium „≤ 9 g/dL und Symptom“ stets bei Vorliegen eines Symptomes ausgewählt. Somit konnten ein Hämoglobin-Spiegel ≤ 7 g/dL sowie das Vorliegen eines Symptoms gleichzeitig der Auslöser für eine Transfusion sein und es war möglich, beiden Kriterien zu einem Zeitpunkt (auf Basis einer einzigen Transfusion) zu entsprechen.

c: Es fehlte der Hämoglobin-Spiegel zu einer Messung. Daher wurde konservativ von einem Hämoglobin-Spiegel ≤ 7 g/dL ausgegangen.

Eine Übersicht aller Patienten, die nach initialer Behandlung mit Ravulizumab bzw. Eculizumab und bis Woche 26 der primären Evaluationsperiode eine Transfusion erhielten, und der Transfusionsparameter einschließlich der Symptome, die Anlass für die Transfusion waren, ist in Tabelle 4-56 gezeigt.

In der Ravulizumab-Behandlungsgruppe benötigten 68,8 % (n = 22) der transfundierten Patienten in der Behandlungsgruppe während der PEP eine oder mehrere Transfusionen, weil neben einem Hämoglobin-Spiegel ≤ 9 g/dL mindestens ein Symptom vorlag. 37,5 % (n = 12) der in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe transfundierten Patienten hatten bis Woche 26 zu mindestens einer Untersuchung unabhängig voneinander neben einem Hämoglobin-Spiegel ≤ 7 g/dL von einem Symptom berichtet.

Unter der Behandlung mit Eculizumab benötigten dagegen 82,5 % (n = 33) der transfundierten Patienten während der PEP eine oder mehrere Transfusionen, weil neben einem Hämoglobin-Spiegel ≤ 9 g/dL mindestens ein Symptom vorlag. 57,5 % (n = 23) der in der Eculizumab-Behandlungsgruppe transfundierten Patienten hatten bis Woche 26 zu mindestens einer Untersuchung unabhängig voneinander neben einem Hämoglobin-Spiegel ≤ 7 g/dL von einem Symptom berichtet.

Somit erhielten unter der Behandlung mit Ravulizumab prozentual weniger Patienten eine Transfusion aufgrund eines Symptoms als unter der Behandlung mit Eculizumab. Auch der Anteil der Patienten, die bis Woche 26 neben einem Hämoglobin-Spiegel ≤ 7 g/dL ein Symptom aufwiesen, war unter der Behandlung mit Ravulizumab geringer. Bezogen auf einzelne Symptome war Fatigue unter der Behandlung mit Ravulizumab mit 59,4 % (n = 19) der transfundierten Patienten weniger häufig der Anlass für eine Transfusion als unter der Behandlung mit Eculizumab (75 %, n = 30). Auch das Symptom Kurzatmigkeit hatte in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe mit einem Anteil von 31,3 % (n = 10) der transfundierten Patienten weniger häufig zur Veranlassung einer Transfusion geführt als unter der Behandlung mit Eculizumab (40,0 %, n = 16). Bei 31,3 % (n = 10) der Patienten der Ravulizumab-Behandlungsgruppe hatte ein sonstiges Symptom die Transfusion veranlasst (für sonstige Symptome siehe Tabelle 4-43). In der Eculizumab-Behandlungsgruppe war ein sonstiges Symptom bei 20 % (n = 8) der Patienten Anlass für eine Transfusion.

Extensionsphase (EP)

Tabelle 4-57 Gesamtzahl transfundierter EK-Einheiten bis Tag 365 (Woche 52) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (Extensionsset) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 124)				Eculizumab zu Ravulizumab (N = 119)			
	J1J2	J1N2	N1J2	N1N2	J1J2	J1N2	N1J2	N1N2
Anzahl der Patienten, die nach der ersten Dosis Studienmedikation bis Tag 365 eine Transfusion erhielten (n, %)	19 (15,3)	12 (9,7)	7 (5,6)	86 (69,4)	27 (22,7)	12 (10,1)	10 (8,4)	70 (58,8)
Anzahl der Transfusionen nach der ersten Dosis Studienmedikation bis Tag 183								
Gesamt	171	19	11	0	218	33	18	0
Mittelwert (SD)	9,0 (6,95)	1,6 (0,67)	1,6 (1,51)	0,0 (0,00)	8,1 (5,70)	2,8 (3,93)	1,8 (1,03)	0,0 (0,00)
Median	6,0	1,5	1,0	0,0	7,0	1,5	1,5	0,0
Min; Max	2; 28	1; 3	1; 5	0; 0	2; 26	1; 15	1; 4	0; 0
Anzahl transfundierter EK-Einheiten nach der ersten Dosis Studienmedikation bis Tag 183								
Gesamt	250	30	17	0	339	52	29	0
Mittelwert (SD)	13,2 (11,08)	2,5 (1,00)	2,4 (1,62)	0,0 (0,00)	12,6 (10,12)	4,3 (8,75)	2,9 (1,60)	0,0 (0,00)
Median	7,0	2,0	2,0	0,0	10,0	2,0	2,0	0,0
Min; Max	4; 36	1; 4	1; 6	0; 0	2; 51	1; 32	1; 6	0; 0

J (Ja) gibt an, dass für den jeweiligen Zeitraum Response für den jeweiligen Parameter (Erhalt mindestens einer Transfusion) erreicht wurde. N (Nein) gibt an, dass für den jeweiligen Zeitraum keine Response erreicht wurde. Die Ziffern beschreiben die Bezugszeiträume der randomisierten primären Evaluationsphase (1) bzw. der ersten 26 Wochen der Extensionsphase (2).

Der prozentuale Anteil basiert auf der Gesamtzahl der Patienten in der Extensionsphase.

Die Ergebnisse der Analysen zur Gesamtzahl der transfundierten EK-Einheiten bis Tag 365 (Woche 52, auf Basis der Responder-Analyse des Anteils der Patienten, die bis Tag 365 eine Transfusion erhielten), ist in Tabelle 4-57 dargestellt.

Bei Patienten, die während der PEP sowie während der EP mindestens eine Transfusion erhielten (J1J2), wurden unter der durchgehenden Behandlung mit Ravulizumab insgesamt 171 Transfusionen verabreicht. Die transfundierten Patienten erhielten durchschnittlich 9,0 ± 6,95 Transfusionen. In dieser Gruppe wurden außerdem insgesamt 250 und pro transfundierten Patienten durchschnittlich 13,2 ± 11,1 EK-Einheiten verabreicht. Unter der Behandlung mit Eculizumab in der PEP und Umstellung auf Ravulizumab-Behandlung in der EP (Eculizumab-zu-Ravulizumab-Behandlungsgruppe) wurden bei Patienten, die während der PEP sowie während der EP mindestens eine Transfusion erhielten (J1J2), dagegen insgesamt 218 Transfusionen verabreicht. Es wurden somit über 20 % mehr Transfusionen verabreicht als unter Ravulizumab-Behandlung. Die Patienten erhielten hierbei durchschnittlich

8,1 ± 5,70 Transfusionen. In dieser Gruppe wurden außerdem insgesamt 339 EK-Einheiten verabreicht. Damit wurden im Vergleich zu der Ravulizumab-Behandlungsgruppe über 25 % mehr EK-Einheiten verabreicht. Die Transfusionspatienten in der Eculizumab-zu-Ravulizumab-Behandlungsgruppe erhielten 12,6 ± 10,1 EK-Einheiten pro transfundierten Patienten.

Bei Patienten, die erst während der EP mindestens eine Transfusion erhalten hatten (N1J2), wurden unter der durchgehenden Behandlung mit Ravulizumab insgesamt 11 Transfusionen und durchschnittlich 1,6 ± 0,7 Transfusionen pro transfundierten Patienten verabreicht. Die Patienten dieser Gruppe erhielten insgesamt 17 EK-Einheiten und durchschnittlich 2,4 ± 1,6 EK-Einheiten pro transfundiertem Patient. Die Patienten der Eculizumab-zu-Ravulizumab-Behandlungsgruppe (N1J2) erhielten mit insgesamt 18 Transfusionen und durchschnittlich 1,8 ± 1,0 Transfusionen pro transfundiertem Patient ein höhere Zahl an Transfusionen. Die Patienten der Eculizumab-zu-Ravulizumab-Behandlungsgruppe erhielten außerdem insgesamt 29 EK-Einheiten sowie durchschnittlich 2,9 ± 1,6 EK-Einheiten pro transfundiertem Patient und somit auch eine höhere Anzahl an EK-Einheiten als unter durchgehender Behandlung mit Ravulizumab. Damit zeigte sich in der EP eine numerische Überlegenheit einer durchgehenden Behandlung mit Ravulizumab gegenüber der initialen Behandlung mit Eculizumab und Umstellung der Behandlung auf Ravulizumab in der EP.

Sensitivitätsanalysen

Primäre Evaluationsphase (PEP)

Tabelle 4-58: Sensitivitätsanalysen zum Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 mit Ravulizumab.

Variable	Ravulizumab	Eculizumab	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
FAS			
N	125	121	–
Anzahl der Patienten mit Transfusionsvermeidung (n)	92	80	–
Prozentualer Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung (%)	73,6	66,1	6,8
95 %-KI	(65,87; 81,33)	(57,68; 74,55)	(–4,66; 18,14)
PP-Set			
N	124	120	–
Anzahl der Patienten mit Transfusionsvermeidung (n)	92	80	–
Prozentualer Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung (%)	74,2	66,7	7,2
95 %-KI	(66,49; 81,90)	58,23; 75,10)	(–4,27; 18,51)
EK-Kategorien: 0, 1 bis 4, > 4 bis 14, > 14 Einheiten [a]			
N	125	121	–

Anzahl der Patienten mit Transfusionsvermeidung (n)	92	80	–
Prozentualer Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung (%)	73,6	66,1	7,5
95 %-KI	(65,87; 81,33)	(57,68; 74,55)	(–4,14; 18,93)
Unabhängigkeit von Protokoll-spezifizierten Transfusionskriterien [b]			
N	125	121	–
Anzahl der Patienten mit Transfusionsvermeidung (n)	93	81	–
Prozentualer Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung (%)	74,4	66,9	6,9
95 %-KI	(66,75; 82,05)	(58,56; 75,32)	(–4,55; 18,09)
Unabhängigkeit von Randomisierungs-Faktoren [c]			
N	125	121	–
Anzahl der Patienten mit Transfusionsvermeidung (n)	92	80	–
Prozentualer Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung (%)	73,6	66,1	7,5
95 %-KI	(65,87; 81,33)	(57,68; 74,55)	(–3,95; 18,70)

Der prozentuale Anteil basiert auf der Gesamtzahl der Patienten in jeder Gruppe.

Prozentualer Anteil und KI der Patienten mit Transfusionsvermeidung für die Differenz des prozentualen Anteils zwischen den Behandlungsgruppen wurde mithilfe der stratifizierten Newcombe-Methode berechnet. Die Stratifizierungsfaktoren sind beobachtete Tranfusionsvorgeschichte (verabreichte EK-Einheiten im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation) und Screening-LDH-Spiegel.

a: Eine Adjustierung erfolgte auf Basis des FAS anhand der genannten 4 Kategorien von EK-Einheiten, die innerhalb eines Jahres vor der ersten Dosis der Studienmedikation verabreicht wurden.

b: Die Analyse erfolgte auf Basis einer angepassten Definition der Transfusionsvermeidung: Patienten konnten Transfusionsvermeidung erreichen, wenn sie keine Transfusion erhielten, d.h. unabhängig von den im Protokoll spezifizierten Transfusionskriterien.

c: Die Analyse erfolgte ohne eine Adjustierung anhand der beobachteten Stratifizierungs-Gruppen.

Die Wirksamkeitsanalysen auf Basis des FAS hinsichtlich des prozentualen Anteils der Patienten, die Transfusionsvermeidung erreichten, wurden zur Analyse der Sensitivität unter Variation unterschiedlicher Parameter wiederholt (siehe Tabelle 4-58). Bei der Wiederholung der Wirksamkeitsanalyse für das PP-Set betrug die Differenz zwischen den Behandlungsarmen 7,2 % (95 %-KI = [–4,7; 18,1]). Dieses Ergebnis war konsistent mit dem der Wirksamkeitsanalyse für das FAS (siehe oben; 6,8 %; 95 %-KI = [–4,7; 18,1]). Ähnliche Behandlungsunterschiede im Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung ergaben sich bei einer Wiederholung der Wirksamkeitsanalysen auf Basis des Merkmals Transfusionsvorgeschichte (EK-Kategorien: 7,5 %; 95 %-KI = [–4,1; 18,9]), auf Basis einer angepassten Definition von Transfusionsvermeidung unabhängig von den im Protokoll spezifizierten Transfusionskriterien (6,9 %; 95 %-KI = [–4,6; 18,1]) sowie auf Basis einer Analyse ohne Berücksichtigung der Stratifizierungsgruppen (7,5 %; 95 %-KI = [–3,95 %; 18,70 %]). Somit bestätigten alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen die Robustheit der

zuvor dargestellten Ergebnisse der Wirksamkeitsanalyse, welche eine deutliche numerische Überlegenheit von Ravulizumab zeigte. Auch die Analyse der Gesamtzahl transfundierter EK-Einheiten bestätigt die numerische Überlegenheit Ravulizumabs gegenüber Eculizumab hinsichtlich des Endpunkts Transfusionsvermeidung.

ALXN1210-PNH-302

Patientenanteil mit Transfusionsvermeidung

Primäre Evaluationsphase (PEP)

Tabelle 4-59: Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab	Eculizumab	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
N	97	98	–
Anzahl der Patienten mit Transfusionsvermeidung (n)	85	81	–
Prozentualer Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung (%)	87,6	82,7	5,5
95 %-KI	(81,08; 94,18)	(75,16; 90,15)	(–4,27; 15,68)
Der prozentuale Anteil basiert auf der Gesamtzahl der Patienten in jeder Gruppe. Prozentualer Anteil und KI der Patienten mit Transfusionsvermeidung für die Differenz des prozentualen Anteils zwischen den Behandlungsgruppen wurde mithilfe der stratifizierten Newcombe-Methode berechnet. Stratifizierungsfaktor ist die beobachtete Tranfusionsvorgeschichte (Transfusion im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation erhalten, ja oder nein).			

Bis zum Ende der randomisierten Behandlungsphase in Woche 26 (Tag 183) erreichten in der Studie ALXN1210-PNH-302 unter der Behandlung mit Ravulizumab 87,6 % (95 %-KI = [81,1; 94,2], n = 85) der Patienten des FAS Transfusionsvermeidung (siehe Tabelle 4-59). Von den Patienten, die mit Eculizumab behandelt wurden, erreichten dagegen nur 82,7 % (95 %-KI = [75,2; 90,2], n = 81) Transfusionsvermeidung. Die Differenz zwischen den Behandlungsarmen betrug 5,5 % (95 %-KI = [–4,3; 15,7]). Damit benötigten unter der Behandlung mit Ravulizumab weniger Patienten eine Transfusion als unter der Behandlung mit Eculizumab.

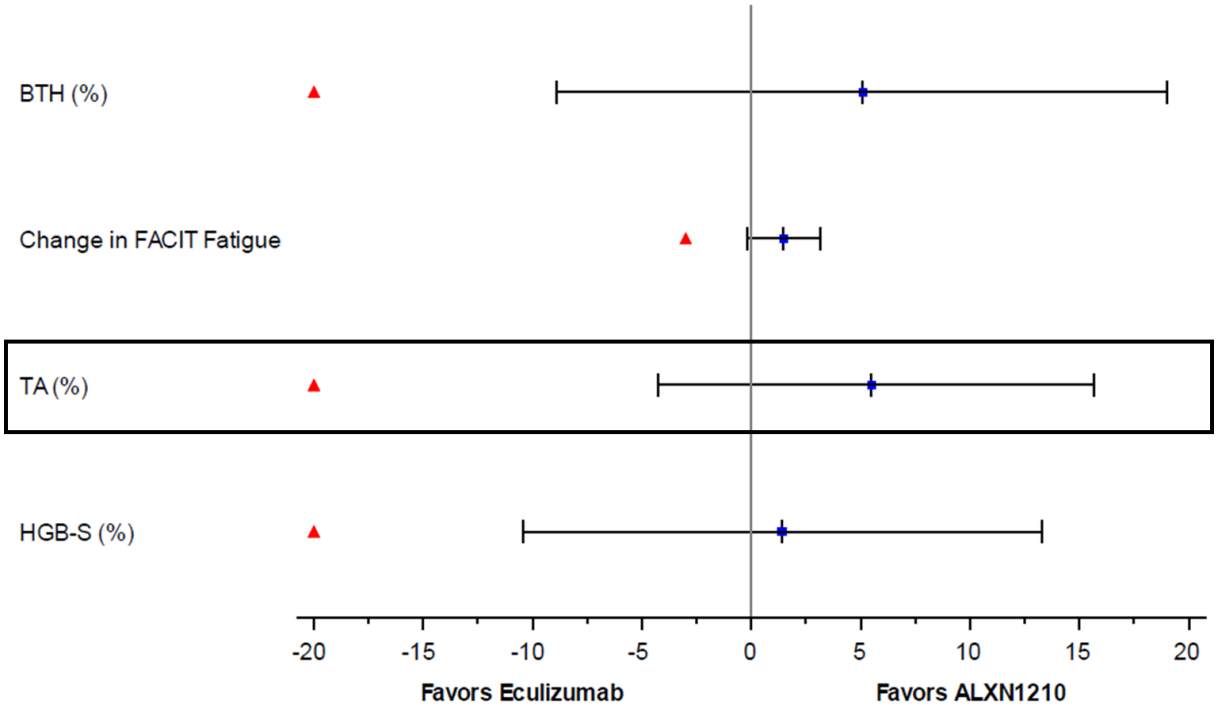


Abbildung 4-23: Punktschätzer (blaues Quadrat) und 95 %-KI der Differenz des prozentualen Anteils der Patienten mit Transfusionsvermeidung zwischen der Behandlung mit Ravulizumab und der Behandlung mit Eculizumab zum Ende der randomisierten Behandlungsphase (Woche 26) der Studie ALXN1210-PNH-302 (FAS) sind in dem schwarzen Kasten dargestellt. Die Differenz ist als Ravulizumab – Eculizumab dargestellt. Positive Werte zeigen numerische Überlegenheit von Ravulizumab an, negative Werte zeigen numerische Überlegenheit von Eculizumab an. Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab hinsichtlich der Transfusionsvermeidung wurde demonstriert, da die untere Grenze des 95 %-KI der Differenz zwischen den Behandlungsarmen größer ist als die NIM von –20 % (rotes Dreieck).

Die untere Grenze des 95 %-KIs der Differenz des prozentualen Anteils der Patienten mit Transfusionsvermeidung zwischen der Behandlung mit Ravulizumab und der Behandlung mit Eculizumab von –4,3 % war größer als die a priori definierte NIM von –20 % (siehe Tabelle 4-59 und Abbildung 4-23). Somit konnte im Hinblick auf den prozentualen Anteil der Patienten, die Transfusionsvermeidung erreichten, die Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab statistisch demonstriert werden.

Extensionsphase (EP)

Tabelle 4-60: Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung bis Tag 365 (Woche 52) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (Extensionsset) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 96)				Eculizumab zu Ravulizumab (N = 95)			
	J1J2	**J1N2**	**N1J2**	**N1N2**	**J1J2**	**J1N2**	**N1J2**	**N1N2**
Patienten, die Transfusionsvermeidung erreichten								
Anzahl der Patienten (n)	78	6	5	7	75	5	4	11
Prozentualer Anteil (%)	81,3	6,3	5,2	7,3	78,9	5,3	4,2	11,6
	Response beibehalten	**Response verloren**	**Response erreicht**	**keine Response beibehalten**	**Response beibehalten**	**Response. verloren**	**Response erreicht**	**keine Response beibehalten**
Vergleich der Zeiträume Woche 27–52 mit Woche 1–26								
Prozentualer Anteil (%)	92,9	7,1	41,7	58,3	93,8	6,3	26,7	73,3
95 %-KI	(87,35; 98,36)	(1,64; 12,65)	(13,77; 69,56)	(30,44; 86,23)	(88,45; 99,05)	(0,95; 11,55)	(4,29; 49,05)	(50,95; 95,71)

Der prozentuale Anteil basiert auf der Gesamtzahl der Patienten in der Extensionsphase (Extensionsset) in der jeweiligen Behandlungsgruppe.

J (Ja) gibt an, dass für den jeweiligen Zeitraum Response (Transfusionsvermeidung gemäß der im Protokoll spezifizierten Kriterien) erreicht wurde. N (Nein) gibt an, dass für den jeweiligen Zeitraum keine Response erreicht wurde. Die Ziffern beschreiben die Bezugszeiträume der randomisierten primären Evaluationsphase (1) bzw. der ersten 26 Wochen der Extensionsphase (2).

Die Anteile der Patienten hinsichtlich der Unterschiede zwischen den Zeiträumen Woche 27–52 mit Woche 1–26 wurden wie folgt berechnet: Response beibehalten = J1J2 / (J1J2 + J1N2); Response verloren = J1N2 / (J1J2 + J1N2); Response erreicht = N1J2 / (N1J2 + N1N2); keine Response beibehalten = N1N2 / (N1J2 + N1N2)

Die Ergebnisse der Responder-Analyse zum Anteil der Patienten, die bis Tag 365 (Woche 52) Transfusionsvermeidung erreichten, sind in Tabelle 4-60 dargestellt.

Unter der durchgehenden Behandlung mit Ravulizumab (während der randomisierten Behandlungsphase sowie während den ersten 26 Wochen der EP) erreichten 81,3 % der Patienten (n = 78) sowohl in der PEP als auch in der EP Transfusionsvermeidung und benötigten bis einschließlich Woche 52 keine Transfusion gemäß der im Protokoll spezifizierten Kriterien. Lediglich 7,3 % der Patienten, die durchgehend mit Ravulizumab behandelt wurden, erreichten weder in der PEP noch in der EP Transfusionsvermeidung. Bei Patienten, die während der randomisierten Behandlungsphase Eculizumab erhalten hatten und während der Extensionsphase auf die Behandlung mit Ravulizumab umgestellt wurden (Eculizumab-zu-Ravulizumab-Behandlungsgruppe), erreichte mit 78,9 % (n = 75) ein geringerer Anteil der Patienten bis Woche 52 Transfusionsvermeidung. Zudem war in dieser Gruppe der Anteil der Patienten, die weder in der PEP noch in der EP Transfusionsvermeidung erreichten, mit 11,6 % höher als unter der 52-wöchigen Ravulizumab-Behandlung.

Von allen Patienten, die während der PEP unter Ravulizumab-Behandlung Transfusionsvermeidung erreicht hatten, lag bei 92,9 % (95 %-KI = [87,4; 98,4]) auch während der EP Transfusionsvermeidung vor. Von allen Patienten, die während der PEP unter Eculizumab-Behandlung Transfusionsvermeidung erreicht hatten, hatten 93,8 % (95 %-KI = [88,5; 99,1]) der Patienten auch während der EP die Transfusionsvermeidung beibehalten.

Unter durchgehender Ravulizumab-Behandlung hatten in der EP von allen Patienten, die während der PEP transfusionsbedürftig waren, 41,7 % (95 %-KI = [13,8; 69,6]) der Patienten Transfusionsvermeidung erreicht. In der Eculizumab-zu-Ravulizumab-Gruppe hatten in der EP von allen Patienten, die während der PEP transfusionsbedürftig waren, nur 26,7 % (95 %-KI = [4,3; 49,1]) der Patienten und damit ein geringerer Anteil als in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe Transfusionsvermeidung erreicht. Somit zeigte sich hier eine deutliche numerische Überlegenheit der durchgehenden 52-wöchigen Ravulizumab-Behandlung.

Zusammenschau der Ergebnisse

Insgesamt hatte auch in der Studie ALXN1210-PNH-302 unter der Behandlung mit Ravulizumab ein deutlich höherer Anteil der Patienten während der PEP bis Tag 183 Transfusionsvermeidung erreicht als unter der Behandlung mit Eculizumab. Außerdem wurde die Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab hinsichtlich des Anteils der Patienten, die Transfusionsvermeidung erreichten, statistisch demonstriert. Die numerische Überlegenheit von Ravulizumab im Hinblick auf den Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung zeigte sich auch in der EP: 81,3 % der Patienten benötigten unter der durchgehenden Behandlung mit Ravulizumab bis Tag 365 (Woche 52) sowohl in der PEP als auch in der EP keine Transfusion gemäß der im Protokoll spezifizierten Kriterien. Bei Patienten, die während der randomisierten Behandlungsphase weiterhin Eculizumab erhalten hatten und während der EP auf die Behandlung mit Ravulizumab umgestellt wurden, erreichte

mit 78,9 % ein numerisch geringerer Anteil der Patienten bis Woche 52 Transfusionsvermeidung. Unter durchgehender Ravulizumab-Behandlung hatten in der EP zudem von allen Patienten, die während der PEP noch transfusionsbedürftig waren, 41,7 % der Patienten Transfusionsvermeidung erreicht. In der Eculizumab-zu-Ravulizumab-Gruppe benötigten dagegen von allen Patienten, die während der PEP transfusionsbedürftig waren, nur 26,7 % der Patienten in der EP keine Transfusionen.

Gesamtzahl transfundierter EK-Einheiten

Primäre Evaluationsphase (PEP)

Tabelle 4-61: Gesamtzahl der transfundierten EK-Einheiten bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab	Eculizumab	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
N	97	98	–
Anzahl der Patienten, die nach der ersten Dosis Studienmedikation bis Tag 183 eine Transfusion erhielten (n, %)	10 (10,3)	14 (14,3)	–
Anzahl der Transfusionen nach der ersten Dosis Studienmedikation bis Tag 183			
Gesamt	27	26	–
Mittelwert (SD)	2,7 (2,75)	2,0 (1,29)	–
Median	1,0	1,0	–
Min; Max	1; 9	1; 5	–
Anzahl transfundierter EK-Einheiten nach der ersten Dosis Studienmedikation bis Tag 183			
Gesamt	43	44	–
Mittelwert (SD)	4,3 (4,76)	3,4 (3,01)	–
Median	2,0	3,0	–
Min; Max	1; 16	1; 12	–
LS-Mittelwert (SEM)	0,43 (0,158)	0,46 (0,157)	–0,04 (0,223)
95 %-KI	(0,12; 0,74)	(0,15; 0,77)	(–0,48; 0,40)

Die Ergebnisse der a priori geplanten deskriptiven Analyse sowie der post-hoc durchgeführten explorativen ANCOVA-modellbasierten Analyse zur Gesamtanzahl transfundierter EK-Einheiten nach Erhalt der ersten Dosis Studienmedikation bis Woche 26 der randomisierten Behandlungsphase aus Studie ALXN1210-PNH-302 sind in Tabelle 4-61 dargestellt.

Unter der Behandlung mit Ravulizumab wurden insgesamt 27 Transfusionen und durchschnittlich 2,7 ± 2,8 Transfusionen pro transfundierten Patienten verabreicht. Unter der Behandlung mit Eculizumab wurden insgesamt 26 Transfusionen und durchschnittlich 2,0 ± 1,3 Transfusionen pro transfundierten Patienten verabreicht.

Die auf Basis des ANCOVA-Modells geschätzte mittlere Differenz der durchschnittlich pro transfundierten Patienten erhaltenen Anzahl an EK-Einheiten zwischen der Ravulizumab- und der Eculizumab-Behandlungsgruppe war negativ und betrug –0,04 ± 0,22 (95 %-KI = [–0,48; 0,40]) zugunsten von Ravulizumab. Die Gesamtanzahl transfundierter EK-Einheiten betrug unter der Behandlung mit Ravulizumab 43 EK-Einheiten. In der Eculizumab-Gruppe wurden insgesamt 44 EK-Einheiten transfundiert.

Tabelle 4-62: Übersicht über die Patienten, die nach initialer Behandlung eine Transfusion erhielten einschließlich der Symptome, die Anlass für die Transfusion waren, bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab

Patient	Gesamtzahl verabreichter Transfusionen	EK-Einheiten pro Transfusion (Min; Max)	Symptome, die Anlass für die Transfusion waren			Anzahl der Symptome pro Patient	Transfusionkriterium (Mehrfachauswahl)	
			Fatigue [a]	Kurzatmigkeit [a]	Sonstige		Hämoglobin-Spiegel ≤ 7 g/dL [b]	Hämoglobin-Spiegel ≤ 9 g/dL und Symptom [b]
Ravulizumab								
0044-401	3	2; 2	Ja	Nein	Nein	1	Nein	Ja
0345-402	6	1: 2	Ja	Ja	Ja (Veränderung des mentalen Zustands)	3	Nein	Ja
0395-402	1	1	Nein	Nein	Ja (kürzlich aufgetretener epileptischer Krampfanfall)	1	Nein	Ja
0432-410	1	2; 2	Ja	Nein	Ja (Abdominal Schmerzen, Dysphagie)	3	Ja	Nein
0432-411	1	2; 2	Ja	Ja	Nein	2	Nein	Ja
0552-401	1	1; 1	Nein	Nein	Nein	0	Ja	Nein
0615-401	1	1; 1	Ja	Nein	Ja (Kopfschmerzen)	2	Nein	Ja
0615-408	1	1; 1	Nein	Ja	Ja (Husten, Ikterus)	3	Ja	Nein
0625-401	10	1; 2	Ja	Nein	Nein	1	Ja	Ja
0692-401	3	2; 2	Ja	Nein	Nein	1	Nein	Ja
Eculizumab								
0086-402	1	2; 2	Nein	Nein	Ja (Veränderung des mentalen Zustands)	1	Nein	Ja
0223-410	1	2; 2	Nein	Nein	Nein	0	Ja	Nein
0263-409	1	4; 4	Ja	Nein	Nein	1	Ja	Nein
0282-404	2	2; 2	Ja	Nein	Nein	1	Ja	Ja

Patient	Gesamtzahl verabreichter Transfusionen	EK-Einheiten pro Transfusion (Min; Max)	Symptome, die Anlass für die Transfusion waren			Anzahl der Symptome pro Patient	Transfusionkriterium (Mehrfachauswahl)	
			Fatigue [a]	Kurzatmigkeit [a]	Sonstige		Hämoglobin-Spiegel ≤ 7 g/dL [b]	Hämoglobin-Spiegel ≤ 9 g/dL und Symptom [b]
0316-402	3	1; 1	Nein	Ja	Ja (Veränderung des mentalen Zustands)	2	Ja	Ja
0337-401	1	2; 2	Ja	Ja	Nein	2	Nein	Ja
0392-401	1	1; 1	Ja	Nein	Ja (Hämolyse durch Influenza-Infektion)	2	Nein	Ja
0395-403	3	1: 2	Ja	Ja	Nein	2	Ja	Ja
0432-406	5	2; 3	Ja	Ja	Ja (Veränderung des mentalen Zustands)	3	Nein	Ja
0549-401	1	1; 1	Ja	Ja	Nein	2	Nein	Ja
0560-404	3	1; 1	Ja	Ja	Ja (dunkler Urin, Gelbsucht)	4	Ja	Ja
0615-404	1	1; 1	Nein	Nein	Ja (Erbrechen, Schwächegefühl)	2	Ja	Nein
0692-402	3	2; 2	Ja	Nein	Nein	1	Nein	Ja
0786-402	1	1; 1	Nein	Nein	Nein	0	Ja	Nein

a: Das Symptom musste von ausreichender Schwere sein oder sich verschlechtert haben.

b: Um das Vorliegen von Symptomen repräsentativ darstellen, wurde das Kriterium „Hämoglobin-Spiegel ≤ 7 g/dL“ stets bei einem Hämoglobin-Spiegel ≤ 7 g/dL, und das Kriterium „≤ 9 g/dL und Symptom“ stets bei Vorliegen eines Symptomes ausgewählt. Somit konnten ein Hämoglobin-Spiegel ≤ 7 g/dL sowie das Vorliegen eines Symptoms gleichzeitig der Auslöser für eine Transfusion sein und es war möglich, beiden Kriterien zu einem Zeitpunkt, auch auf Basis einer einzigen Transfusion, zu entsprechen (Mehrfachauswahl möglich).

Eine Übersicht aller Patienten, die nach initialer Behandlung mit Ravulizumab bzw. Eculizumab und bis Woche 26 der primären Evaluationsperiode eine Transfusion erhielten, einschließlich der Symptome, die Anlass für die Transfusion waren, ist in Tabelle 4-62 gezeigt.

In der Ravulizumab-Behandlungsgruppe benötigten 70,0 % (n = 7) der transfundierten Patienten während der PEP eine oder mehrere Transfusionen, weil neben einem Hämoglobin-Spiegel ≤ 9 g/dL mindestens ein Symptom vorlag, das eine Transfusion veranlasste. Unter der Behandlung mit Eculizumab benötigten 71,4 % (n = 10) der transfundierten Patienten während der PEP eine oder mehrere Transfusionen, weil neben einem Hämoglobin-Spiegel ≤ 9 g/dL mindestens ein Symptom vorlag, das eine Transfusion veranlasste.

10,0 % (n = 1) der in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe transfundierten Patienten hatten bis Woche 26 zu mindestens einer Untersuchung unabhängig voneinander, neben einem Hämoglobin-Spiegel ≤ 7 g/dL, von einem Symptom berichtet, während in der Eculizumab-Behandlungsgruppe 28,6 % (n = 4) der transfundierten Patienten bis Woche 26 zu mindestens einer Untersuchung unabhängig voneinander, neben einem Hämoglobin-Spiegel ≤ 7 g/dL, von einem Symptom, das eine Transfusion veranlasste, berichteten.

Extensionsphase (EP)

Tabelle 4-63: Gesamtzahl transfundierter EK-Einheiten bis Tag 365 (Woche 52) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (Extensionsset) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 96)				Eculizumab zu Ravulizumab (N = 95)			
	J1J2	J1N2	N1J2	N1N2	J1J2	J1N2	N1J2	N1N2
Anzahl der Patienten, die nach der ersten Dosis Studienmedikation bis Tag 365 eine Transfusion erhielten (n, %)	5 (5,2)	5 (5,2)	7 (7,3)	79 (82,3)	9 (9,5)	4 (4,2)	6 (6,3)	76 (80,0)
Anzahl der Transfusionen nach der ersten Dosis Studienmedikation bis Tag 183								
Gesamt	36	10	11	0	40	5	8	0
Mittelwert (SD)	7,2 (7,40)	2,0 (2,24)	1,6 (1,13)	0,0 (0,00)	4,4 (2,30)	1,3 (0,50)	1,3 (0,52)	0,0 (0,00)
Median	4,0	1,0	1,0	0,0	4,0	1,0	1,0	0,0
Min; Max	2; 20	1; 6	1; 4	0; 0	2; 9	1; 2	1; 2	0; 0
Anzahl transfundierter EK-Einheiten nach der ersten Dosis Studienmedikation bis Tag 183								
Gesamt	67	12	20	0	67	10	15	0
Mittelwert (SD)	13,4 (13,89)	2,4 (2,61)	2,9 (2,27)	0,0 (0,00)	7,4 (5,90)	2,5 (1,73)	2,5 (1,22)	0,0 (0,00)
Median	8,0	1,0	2,0	0,0	6,0	2,5	2,0	0,0
Min; Max	2; 37	1; 7	2; 8	0; 0	3; 22	1; 4	1; 4	0; 0

J (Ja) gibt an, dass für den jeweiligen Zeitraum Response für den jeweiligen Parameter (Erhalt mindestens einer Transfusion) erreicht wurde. N (Nein) gibt an, dass für den jeweiligen Zeitraum keine Response erreicht wurde. Die Ziffern beschreiben die Bezugszeiträume der randomisierten primären Evaluationsphase (1) bzw. der ersten 26 Wochen der Extensionsphase (2).

Der prozentuale Anteil basiert auf der Gesamtzahl der Patienten in der Extensionsphase.

Die Ergebnisse der Analysen zur Gesamtzahl der transfundierten EK-Einheiten bis Tag 365 (Woche 52, auf Basis der Responder-Analyse des Anteils der Patienten, die bis Tag 365 eine Transfusion erhielten), ist in Tabelle 4-63 dargestellt.

Bei Patienten, die während der PEP sowie während der EP mindestens eine Transfusion erhielten (J1J2), wurden unter der durchgehenden Behandlung mit Ravulizumab insgesamt 36 Transfusionen verabreicht. Die transfundierten Patienten erhielten hierbei durchschnittlich 7,2 ± 7,4 Transfusionen. In dieser Gruppe wurden außerdem insgesamt 67 EK-Einheiten und durchschnittlich 13,4 ± 13,9 EK-Einheiten pro transfundierten Patienten verabreicht. Unter einer Behandlung mit Eculizumab in der PEP und Umstellung auf Ravulizumab-Behandlung in der EP (Eculizumab-zu-Ravulizumab-Behandlungsgruppe) wurden bei Patienten, die während der PEP sowie während der EP mindestens eine Transfusion erhielten (J1J2), insgesamt 40 Transfusionen und somit numerisch mehr Transfusionen verabreicht als unter Ravulizumab-Behandlung. Die transfundierten Patienten erhielten hierbei durchschnittlich

4,4 ± 2,3 Transfusionen. In dieser Gruppe wurden insgesamt 67 EK-Einheiten und somit genauso viele EK-Einheiten wie in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe verabreicht. Die transfundierten Patienten in der Eculizumab-zu-Ravulizumab-Behandlungsgruppe erhielten im Mittel 7,4 ± 5,90 EK-Einheiten pro Patienten.

Bei Patienten, die erst während der EP mindestens eine Transfusion erhalten hatten (N1J2), wurden unter der durchgehenden Behandlung mit Ravulizumab insgesamt 11 Transfusionen und durchschnittlich 1,6 ± 1,1 Transfusionen pro transfundierten Patienten verabreicht. Die Patienten dieser Gruppe erhielten insgesamt 20 EK-Einheiten und durchschnittlich 2,9 ± 2,3 EK-Einheiten pro transfundierten Patienten. Die Patienten der Eculizumab-zu-Ravulizumab-Behandlungsgruppe (N1J2) erhielten insgesamt 8 Transfusionen und durchschnittlich 1,3 ± 0,5 Transfusionen pro transfundierten Patienten. Die Patienten der Eculizumab-zu-Ravulizumab-Behandlungsgruppe erhielten mit insgesamt 15 EK-Einheiten eine höhere Anzahl an EK-Einheiten als unter durchgehender Behandlung mit Ravulizumab. Dabei wurden durchschnittlich 2,5 ± 1,2 EK-Einheiten pro transfundierten Patienten verabreicht.

Sensitivitätsanalysen

Primäre Evaluationsphase (PEP)

Tabelle 4-64: Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Transfusionsvermeidung bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-302 mit Ravulizumab: Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung.

Variable	Ravulizumab	Eculizumab	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
FAS			
N	97	98	–
Anzahl der Patienten mit Transfusionsvermeidung (n)	85	81	–
Prozentualer Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung (%)	87,6	82,7	5,5
95 %-KI	(81,08; 94,18)	(75,16; 90,15)	(–4,27; 15,68)
PP-Set			
N	93	93	–
Anzahl der Patienten mit Transfusionsvermeidung (n)	84	79	–
Prozentualer Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung (%)	90,3	84,9	5,4
95 %-KI	(84,31; 96,33)	(77,68; 92,21)	(–3,95; 15,15)
Unabhängigkeit von im Protokoll spezifizierten Transfusionskriterien [a]			
N	97	98	–
Anzahl der Patienten mit Transfusionsvermeidung (n)	87	84	–

Prozentualer Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung (%)	89,7	85,7	4,5
95 %-KI	(83,64; 95,74)	(78,79; 92,64)	(–4,59; 14,01)

Der prozentuale Anteil basiert auf der Gesamtzahl der Patienten in jeder Behandlungsgruppe.

Prozentualer Anteil und KI der Patienten mit Transfusionsvermeidung für die Differenz des prozentualen Anteils zwischen den Behandlungsgruppen wurde mithilfe der stratifizierten Newcombe-Methode berechnet. Stratifizierungsfaktor ist die beobachtete Tranfusionsvorgeschichte (Transfusion im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation erhalten, ja oder nein).

a: Die Analyse erfolgte auf Basis des FAS anhand einer angepassten Definition der Transfusionsvermeidung: Patienten konnten Transfusionsvermeidung erreichen, wenn sie keine Transfusion erhielten, d.h. unabhängig von den im Protokoll spezifizierten Transfusionskriterien.

Bei der Wiederholung der Wirksamkeitsanalyse des prozentualen Anteils der Patienten, die Transfusionsvermeidung erreichten, für das PP-Set betrug die Differenz zwischen den Behandlungsarmen 5,4 % (95 %-KI = [–4,0; 15,2]) (siehe Tabelle 4-64). Dieses Ergebnis war konsistent mit dem der Wirksamkeitsanalyse für das FAS (5,5 %; 95 %-KI = [–4,3; 15,7]). Ähnliche Behandlungsunterschiede im Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung ergaben sich bei einer Wiederholung der Wirksamkeitsanalysen post-hoc auf Basis einer angepassten Definition von Transfusionsvermeidung unabhängig von den im Protokoll spezifizierten Transfusionskriterien (4,5 %; 95 %-KI = [–4,6; 14,1]).

Somit bestätigten die durchgeführten Sensitivitätsanalysen zum Anteil der Patienten, die Transfusionsvermeidung erreichten, die Robustheit der zuvor dargestellten Ergebnisse der Wirksamkeitsanalyse, welche eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab zeigten.

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

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da die Krankheitscharakteristika zur Baseline der in Studie ALXN1210-PNH-301 untersuchten Komplementinhibitor-naiven Patienten nicht ausreichend mit den Krankheitscharakteristika der in Studie ALXN1210-PNH-302 untersuchten bereits mit Eculizumab behandelten Patienten vergleichbar waren.

4.3.1.3.4 Klinische Manifestationen der PNH – RCT

Tabelle 4-65: Operationalisierung von klinischen Manifestationen der PNH

Studie	Operationalisierung
Studienüber-greifend (ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302)	Die klinischen Manifestationen der PNH wurden in den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 zunächst mithilfe eines PNH-Symptomfragebogens erhoben, in dem folgende Symptome abgefragt wurden: Gelbverfärbung der Augen, Verfärbung des Morgenurins, Brustschmerzen, Kurzatmigkeit (Dyspnoe), Kopfschmerzen, Fatigue, abdominelle Schmerzen, Verwirrtheit, Schluckbeschwerden und Erektile Dysfunktion und sonstige Symptome. Dabei gaben die Patienten zunächst für jedes Symptom an, ob es in der vergangenen Woche aufgetreten war. Wenn ja, schätzten die Patienten zusätzlich die Häufigkeit (4-Punkte-Skala von „selten“ bis „fast durchgehend“), den Schweregrad (4-Punkte-Skala von „leicht“ bis „sehr schwer“) und das damit verbundene Leiden (5-Punkte-Skala von „überhaupt keins“ bis „sehr groß“) ein. Des Weiteren wurden die klinischen Manifestationen der PNH in den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 vom Prüfarzt eingeschätzt. Dabei wurde vom Prüfarzt das Vorhandensein bzw. Nichtvorhandensein der folgenden Anzeichen und Symptome dokumentiert: Fatigue, Brustschmerzen, abdominelle Schmerzen, Dyspnoe, Dysphagie, erektile Dysfunktion und rot/dunkel Urinfärbung bzw. Hämoglobinurie. Der PNH-Symptomfragebogen wurde von den Patienten jeweils an Tag 1, 8, 15, 22, 29, 43, 57, 71, 85, 99, 113, 127, 141, 155, 169 und 183 (jeweils in einem Zeitfenster von ± 2 Tagen) ausgefüllt. Die Einschätzung des Prüfarztes wurde zum Screening und jeweils an Tag 1, 8, 15, 22, 29, 43, 57, 71, 85, 99, 113, 127, 141, 155, 169 und 183 (jeweils in einem Zeitfenster von ± 2 Tagen) vorgenommen. Für die a priori geplante Auswertung der Einschätzung durch den Prüfarzt in der PEP wurden für jede Studienvisite die Veränderungen im Vorhandensein der einzelnen Symptome im Vergleich zur Baseline deskriptiv nach Behandlungsgruppe zusammengefasst. Dieselbe Auswertung wurde für die Daten der EP bis Tag 365 vorgenommen. Um den durch die Datensammlung entstehenden Aufwand für die Patienten zu reduzieren, wurde der PNH-Symptomfragebogen zur Erfassung der von den Patienten berichteten Symptome im Zuge von Protokolländerungen ab dem 23. Oktober 2017 nicht mehr erhoben. Die bis zu diesem Zeitpunkt gesammelten Daten wurden jedoch für die Erstellung des Nutzendossiers post-hoc analysiert. Dabei wurden auch hier für jede Studienvisite die Veränderungen im Vorhandensein der einzelnen Symptome im Vergleich zur Baseline deskriptiv nach Behandlungsgruppe zusammengefasst. Des Weiteren wurden für Tag 183 post-hoc sowohl für die von den Patienten anhand des PNH-Symptomfragebogens berichteten Symptome als auch für die vom Prüfarzt eingeschätzte Symptomatik logistische Regressionen durchgeführt. Dabei wurde für jedes Symptom der adjustierte Patientenanteil mit Symptom sowie die OR für den Unterschied im Auftreten des jeweiligen Symptoms zwischen den Behandlungsarmen und das jeweilige 95 %-KI ermittelt. Das Modell beinhaltete jeweils die Behandlung und das Auftreten des jeweiligen Symptoms zur Baseline (ja/nein) als kategoriale Variable. Aus methodischen Gründen beschränkten sich diese Analysen auf Symptome, die bei mindestens 20 Patienten vorlagen (108). Es gab bezüglich der Operationalisierung keine Unterschiede zwischen den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302.

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

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

Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für klinische Manifestation der PNH in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ALXN1210-PNH-301						
PEP	hoch	nein	nein	ja	ja	hoch
EP	hoch	nein	nein	ja	nein	hoch
ALXN1210-PNH-302						
PEP	hoch	nein	nein	ja	ja	hoch
EP	hoch	nein	nein	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die randomisierten kontrollierten Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 sind beide offene Studien ohne Verblindung der Patienten und Endpunkterheber. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingeschätzt. Auch für die Erhebung des Endpunkts klinische Manifestationen der PNH waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Die Einschätzung der klinischen Manifestationen der PNH durch den Prüfarzt wurde für alle a priori definierten Zeitpunkte vorgenommen. Fehlende Werte einzelner Patienten zu einzelnen Studienvisiten wurden nicht imputiert. Um den durch die Datensammlung entstehenden Aufwand für die Patienten zu reduzieren, wurde der PNH-Symptomfragebogen zur Erfassung der von den Patienten berichteten Symptome im Zuge von Protokolländerungen ab dem 23. Oktober 2017 nicht mehr erhoben. Die bis zu diesem Zeitpunkt gesammelten Daten wurden jedoch für die Erstellung des Nutzendossiers post-hoc analysiert. Somit konnte das ITT-Prinzip nicht vollständig umgesetzt werden. Es wurden alle a priori definierten Analysen durchgeführt und berichtet. Daher kann eine ergebnisabhängige Berichterstattung ausgeschlossen werden. Für die PEP konnten keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, identifiziert werden. Während der EP wurden alle Patienten mit Ravulizumab behandelt, sodass für diese Phase kein Kontrollarm mehr gegeben war. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt klinische Manifestationen der PNH als hoch eingeschätzt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt klinische Manifestation für jede einzelne Studie

in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

ALXN1210-PNH-301

PNH-Symptomfragebogen (PEP)

Deskriptive Analysen

Tabelle 4-67: Patientenantwort im PNH-Symptomfragebogen für das Vorhandensein von klinischen Manifestationen der PNH zur Baseline und bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Visite	Ravulizumab (N=125)				Eculizumab (N=121)			
	N	Baseline	Antwort zum Visitentag		N	Baseline	Antwort zum Visitentag	
			Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
Brustschmerzen								
Tag 8	118	Ja	10 (8,5)	24 (20,3)	121	Ja	18 (14,9)	22 (18,2)
		Nein	5 (4,2)	79 (66,9)		Nein	7 (5,8)	74 (61,2)
Tag 15	124	Ja	14 (11,3)	24 (19,4)	118	Ja	16 (13,6)	22 (18,6)
		Nein	5 (4,0)	81 (65,3)		Nein	6 (5,1)	74 (62,7)
Tag 22	122	Ja	13 (10,7)	24 (19,7)	120	Ja	17 (14,2)	23 (19,2)
		Nein	5 (4,1)	80 (65,6)		Nein	5 (4,2)	75 (62,5)
Tag 29	123	Ja	7 (5,7)	31 (25,2)	118	Ja	16 (13,6)	23 (19,5)
		Nein	4 (3,3)	81 (65,9)		Nein	5 (4,2)	74 (62,7)
Tag 43	124	Ja	9 (7,3)	29 (23,4)	117	Ja	12 (10,3)	27 (23,1)
		Nein	5 (4,0)	81 (65,3)		Nein	5 (4,3)	73 (62,4)
Tag 57	124	Ja	8 (6,5)	30 (24,2)	121	Ja	12 (9,9)	28 (23,1)
		Nein	2 (1,6)	84 (67,7)		Nein	4 (3,3)	77 (63,6)
Tag 71	124	Ja	11 (8,9)	27 (21,8)	118	Ja	12 (10,2)	26 (22,0)
		Nein	3 (2,4)	83 (66,9)		Nein	6 (5,1)	74 (62,7)
Tag 85	123	Ja	6 (4,9)	32 (26,0)	118	Ja	10 (8,5)	30 (25,4)
		Nein	4 (3,3)	81 (65,9)		Nein	3 (2,5)	75 (63,6)
Tag 99	122	Ja	8 (6,6)	30 (24,6)	119	Ja	8 (6,7)	32 (26,9)
		Nein	6 (4,9)	78 (63,9)		Nein	3 (2,5)	76 (63,9)
Tag 113	122	Ja	6 (4,9)	32 (26,2)	119	Ja	6 (5,0)	34 (28,6)
		Nein	5 (4,1)	79 (64,8)		Nein	3 (2,5)	76 (63,9)
Tag 127	123	Ja	8 (6,5)	30 (24,4)	119	Ja	8 (6,7)	32 (26,9)

Visite	Ravulizumab (N=125)				Eculizumab (N=121)			
	N	Baseline	Antwort zum Visitentag		N	Baseline	Antwort zum Visitentag	
			Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
		Nein	5 (4,1)	80 (65,0)		Nein	2 (1,7)	77 (64,7)
Tag 141	122	Ja	3 (2,5)	35 (28,7)	119	Ja	7 (5,9)	33 (27,7)
		Nein	4 (3,3)	80 (65,6)		Nein	3 (2,5)	76 (63,9)
Tag 155	123	Ja	6 (4,9)	31 (25,2)	118	Ja	6 (5,1)	34 (28,8)
		Nein	7 (5,7)	79 (64,2)		Nein	3 (2,5)	75 (63,6)
Tag 169	122	Ja	6 (4,9)	31 (25,4)	115	Ja	9 (7,8)	29 (25,2)
		Nein	6 (4,9)	79 (64,8)		Nein	3 (2,6)	74 (64,3)
Tag 183	124	Ja	6 (4,8)	32 (25,8)	119	Ja	11 (9,2)	29 (24,4)
		Nein	5 (4,0)	81 (65,3)		Nein	2 (1,7)	77 (64,7)
Kopfschmerzen								
Tag 8	120	Ja	55 (45,8)	15 (12,5)	120	Ja	46 (38,3)	9 (7,5)
		Nein	21 (17,5)	29 (24,2)		Nein	29 (24,2)	36 (30,0)
Tag 15	125	Ja	46 (36,8)	27 (21,6)	118	Ja	37 (31,4)	19 (16,1)
		Nein	10 (8,0)	42 (33,6)		Nein	13 (11,0)	49 (41,5)
Tag 22	123	Ja	45 (36,6)	26 (21,1)	120	Ja	34 (28,3)	22 (18,3)
		Nein	10 (8,1)	42 (34,1)		Nein	14 (11,7)	50 (41,7)
Tag 29	124	Ja	35 (28,2)	38 (30,6)	119	Ja	34 (28,6)	21 (17,6)
		Nein	7 (5,6)	44 (35,5)		Nein	17 (14,3)	47 (39,5)
Tag 43	124	Ja	33 (26,6)	39 (31,5)	117	Ja	27 (23,1)	28 (23,9)
		Nein	5 (4,0)	47 (37,9)		Nein	8 (6,8)	54 (46,2)
Tag 57	125	Ja	32 (25,6)	41 (32,8)	121	Ja	30 (24,8)	26 (21,5)
		Nein	9 (7,2)	43 (34,4)		Nein	7 (5,8)	58 (47,9)
Tag 71	125	Ja	30 (24,0)	43 (34,4)	118	Ja	26 (22,0)	29 (24,6)
		Nein	6 (4,8)	46 (36,8)		Nein	9 (7,6)	54 (45,8)
Tag 85	124	Ja	29 (23,4)	43 (34,7)	118	Ja	21 (17,8)	34 (28,8)
		Nein	5 (4,0)	47 (37,9)		Nein	8 (6,8)	55 (46,6)
Tag 99	123	Ja	32 (26,0)	40 (32,5)	119	Ja	26 (21,8)	30 (25,2)
		Nein	3 (2,4)	48 (39,0)		Nein	9 (7,6)	54 (45,4)
Tag 113	123	Ja	27 (22,0)	46 (37,4)	119	Ja	27 (22,7)	29 (24,4)

Visite	Ravulizumab (N=125)				Eculizumab (N=121)			
	N	Baseline	Antwort zum Visitentag		N	Baseline	Antwort zum Visitentag	
			Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
		Nein	9 (7,3)	41 (33,3)		Nein	6 (5,0)	57 (47,9)
Tag 127	124	Ja	30 (24,2)	43 (34,7)	119	Ja	24 (20,2)	32 (26,9)
		Nein	7 (5,6)	44 (35,5)		Nein	6 (5,0)	57 (47,9)
Tag 141	124	Ja	29 (23,4)	43 (34,7)	119	Ja	25 (21,0)	31 (26,1)
		Nein	5 (4,0)	47 (37,9)		Nein	6 (5,0)	57 (47,9)
Tag 155	124	Ja	28 (22,6)	45 (36,3)	118	Ja	21 (17,8)	34 (28,8)
		Nein	5 (4,0)	46 (37,1)		Nein	4 (3,4)	59 (50,0)
Tag 169	123	Ja	32 (26,0)	39 (31,7)	115	Ja	23 (20,0)	31 (27,0)
		Nein	6 (4,9)	46 (37,4)		Nein	8 (7,0)	53 (46,1)
Tag 183	125	Ja	26 (20,8)	47 (37,6)	119	Ja	19 (16,0)	37 (31,1)
		Nein	5 (4,0)	47 (37,6)		Nein	6 (5,0)	57 (47,9)
Abdominelle Schmerzen								
Tag 8	120	Ja	14 (11,7)	23 (19,2)	119	Ja	17 (14,3)	22 (18,5)
		Nein	7 (5,8)	76 (63,3)		Nein	10 (8,4)	70 (58,8)
Tag 15	125	Ja	17 (13,6)	23 (18,4)	117	Ja	14 (12,0)	24 (20,5)
		Nein	2 (1,6)	83 (66,4)		Nein	5 (4,3)	74 (63,2)
Tag 22	123	Ja	10 (8,1)	29 (23,6)	119	Ja	11 (9,2)	28 (23,5)
		Nein	3 (2,4)	81 (65,9)		Nein	4 (3,4)	76 (63,9)
Tag 29	124	Ja	12 (9,7)	28 (22,6)	118	Ja	10 (8,5)	29 (24,6)
		Nein	1 (0,8)	83 (66,9)		Nein	5 (4,2)	74 (62,7)
Tag 43	124	Ja	8 (6,5)	32 (25,8)	116	Ja	11 (9,5)	27 (23,3)
		Nein	4 (3,2)	80 (64,5)		Nein	2 (1,7)	76 (65,5)
Tag 57	125	Ja	5 (4,0)	35 (28,0)	120	Ja	9 (7,5)	31 (25,8)
		Nein	4 (3,2)	81 (64,8)		Nein	8 (6,7)	72 (60,0)
Tag 71	124	Ja	8 (6,5)	32 (25,8)	117	Ja	6 (5,1)	31 (26,5)
		Nein	3 (2,4)	81 (65,3)		Nein	4 (3,4)	76 (65,0)
Tag 85	124	Ja	7 (5,6)	33 (26,6)	117	Ja	7 (6,0)	31 (26,5)
		Nein	5 (4,0)	79 (63,7)		Nein	4 (3,4)	75 (64,1)
Tag 99	123	Ja	6 (4,9)	34 (27,6)	118	Ja	6 (5,1)	32 (27,1)

Visite	Ravulizumab (N=125)				Eculizumab (N=121)			
	N	Baseline	Antwort zum Visitentag		N	Baseline	Antwort zum Visitentag	
			Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
		Nein	6 (4,9)	77 (62,6)		Nein	3 (2,5)	77 (65,3)
Tag 113	123	Ja	6 (4,9)	34 (27,6)	118	Ja	5 (4,2)	33 (28,0)
		Nein	2 (1,6)	81 (65,9)		Nein	4 (3,4)	76 (64,4)
Tag 127	124	Ja	8 (6,5)	32 (25,8)	118	Ja	5 (4,2)	33 (28,0)
		Nein	6 (4,8)	78 (62,9)		Nein	2 (1,7)	78 (66,1)
Tag 141	124	Ja	9 (7,3)	30 (24,2)	118	Ja	8 (6,8)	30 (25,4)
		Nein	5 (4,0)	80 (64,5)		Nein	0 (0,0)	80 (67,8)
Tag 155	124	Ja	8 (6,5)	32 (25,8)	117	Ja	6 (5,1)	31 (26,5)
		Nein	7 (5,6)	77 (62,1)		Nein	5 (4,3)	75 (64,1)
Tag 169	123	Ja	7 (5,7)	32 (26,0)	114	Ja	6 (5,3)	31 (27,2)
		Nein	4 (3,3)	80 (65,0)		Nein	2 (1,8)	75 (65,8)
Tag 183	125	Ja	10 (8,0)	30 (24,0)	118	Ja	7 (5,9)	31 (26,3)
		Nein	4 (3,2)	81 (64,8)		Nein	3 (2,5)	77 (65,3)
Kurzatmigkeit								
Tag 8	119	Ja	56 (47,1)	18 (15,1)	121	Ja	60 (49,6)	16 (13,2)
		Nein	6 (5,0)	39 (32,8)		Nein	5 (4,1)	40 (33,1)
Tag 15	124	Ja	49 (39,5)	29 (23,4)	118	Ja	44 (37,3)	30 (25,4)
		Nein	6 (4,8)	40 (32,3)		Nein	5 (4,2)	39 (33,1)
Tag 22	122	Ja	47 (38,5)	29 (23,8)	120	Ja	45 (37,5)	31 (25,8)
		Nein	5 (4,1)	41 (33,6)		Nein	6 (5,0)	38 (31,7)
Tag 29	123	Ja	45 (36,6)	33 (26,8)	119	Ja	44 (37,0)	31 (26,1)
		Nein	5 (4,1)	40 (32,5)		Nein	5 (4,2)	39 (32,8)
Tag 43	124	Ja	46 (37,1)	32 (25,8)	117	Ja	36 (30,8)	37 (31,6)
		Nein	4 (3,2)	42 (33,9)		Nein	7 (6,0)	37 (31,6)
Tag 57	124	Ja	41 (33,1)	37 (29,8)	121	Ja	37 (30,6)	39 (32,2)
		Nein	6 (4,8)	40 (32,3)		Nein	7 (5,8)	38 (31,4)
Tag 71	124	Ja	42 (33,9)	36 (29,0)	118	Ja	42 (35,6)	32 (27,1)
		Nein	4 (3,2)	42 (33,9)		Nein	11 (9,3)	33 (28,0)
Tag 85	123	Ja	40 (32,5)	37 (30,1)	118	Ja	39 (33,1)	37 (31,4)

Visite	Ravulizumab (N=125)				Eculizumab (N=121)			
	N	Baseline	Antwort zum Visitentag		N	Baseline	Antwort zum Visitentag	
			Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
		Nein	4 (3,3)	42 (34,1)		Nein	4 (3,4)	38 (32,2)
Tag 99	122	Ja	36 (29,5)	40 (32,8)	119	Ja	37 (31,1)	39 (32,8)
		Nein	5 (4,1)	41 (33,6)		Nein	5 (4,2)	38 (31,9)
Tag 113	121	Ja	35 (28,9)	40 (33,1)	119	Ja	31 (26,1)	45 (37,8)
		Nein	4 (3,3)	42 (34,7)		Nein	4 (3,4)	39 (32,8)
Tag 127	123	Ja	33 (26,8)	44 (35,8)	119	Ja	38 (31,9)	38 (31,9)
		Nein	4 (3,3)	42 (34,1)		Nein	4 (3,4)	39 (32,8)
Tag 141	123	Ja	33 (26,8)	44 (35,8)	119	Ja	34 (28,6)	42 (35,3)
		Nein	2 (1,6)	44 (35,8)		Nein	1 (0,8)	42 (35,3)
Tag 155	123	Ja	32 (26,0)	46 (37,4)	118	Ja	30 (25,4)	45 (38,1)
		Nein	3 (2,4)	42 (34,1)		Nein	4 (3,4)	39 (33,1)
Tag 169	122	Ja	34 (27,9)	42 (34,4)	115	Ja	28 (24,3)	45 (39,1)
		Nein	5 (4,1)	41 (33,6)		Nein	3 (2,6)	39 (33,9)
Tag 183	124	Ja	34 (27,4)	44 (35,5)	119	Ja	29 (24,4)	47 (39,5)
		Nein	4 (3,2)	42 (33,9)		Nein	6 (5,0)	37 (31,1)
Schluckbeschwerden								
Tag 8	118	Ja	8 (6,8)	20 (16,9)	120	Ja	7 (5,8)	20 (16,7)
		Nein	0 (0,0)	90 (76,3)		Nein	2 (1,7)	91 (75,8)
Tag 15	123	Ja	7 (5,7)	22 (17,9)	118	Ja	5 (4,2)	21 (17,8)
		Nein	1 (0,8)	93 (75,6)		Nein	0 (0,0)	92 (78,0)
Tag 22	121	Ja	5 (4,1)	24 (19,8)	120	Ja	5 (4,2)	22 (18,3)
		Nein	2 (1,7)	90 (74,4)		Nein	0 (0,0)	93 (77,5)
Tag 29	122	Ja	5 (4,1)	24 (19,7)	119	Ja	3 (2,5)	23 (19,3)
		Nein	1 (0,8)	92 (75,4)		Nein	0 (0,0)	93 (78,2)
Tag 43	123	Ja	8 (6,5)	21 (17,1)	117	Ja	5 (4,3)	21 (17,9)
		Nein	0 (0,0)	94 (76,4)		Nein	1 (0,9)	90 (76,9)
Tag 57	123	Ja	10 (8,1)	19 (15,4)	121	Ja	8 (6,6)	19 (15,7)
		Nein	1 (0,8)	93 (75,6)		Nein	0 (0,0)	94 (77,7)
Tag 71	123	Ja	9 (7,3)	20 (16,3)	118	Ja	7 (5,9)	19 (16,1)

Visite	Ravulizumab (N=125)				Eculizumab (N=121)			
	N	Baseline	Antwort zum Visitentag		N	Baseline	Antwort zum Visitentag	
			Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
		Nein	1 (0,8)	93 (75,6)		Nein	2 (1,7)	90 (76,3)
Tag 85	122	Ja	8 (6,6)	21 (17,2)	118	Ja	9 (7,6)	18 (15,3)
		Nein	0 (0,0)	93 (76,2)		Nein	1 (0,8)	90 (76,3)
Tag 99	121	Ja	7 (5,8)	21 (17,4)	119	Ja	8 (6,7)	19 (16,0)
		Nein	1 (0,8)	92 (76,0)		Nein	0 (0,0)	92 (77,3)
Tag 113	121	Ja	4 (3,3)	23 (19,0)	119	Ja	7 (5,9)	20 (16,8)
		Nein	2 (1,7)	92 (76,0)		Nein	0 (0,0)	92 (77,3)
Tag 127	122	Ja	7 (5,7)	22 (18,0)	119	Ja	6 (5,0)	21 (17,6)
		Nein	1 (0,8)	92 (75,4)		Nein	0 (0,0)	92 (77,3)
Tag 141	123	Ja	6 (4,9)	23 (18,7)	119	Ja	8 (6,7)	19 (16,0)
		Nein	1 (0,8)	93 (75,6)		Nein	1 (0,8)	91 (76,5)
Tag 155	122	Ja	6 (4,9)	23 (18,9)	118	Ja	6 (5,1)	20 (16,9)
		Nein	0 (0,0)	93 (76,2)		Nein	1 (0,8)	91 (77,1)
Tag 169	121	Ja	6 (5,0)	23 (19,0)	115	Ja	5 (4,3)	21 (18,3)
		Nein	0 (0,0)	92 (76,0)		Nein	1 (0,9)	88 (76,5)
Tag 183	123	Ja	6 (4,9)	23 (18,7)	119	Ja	6 (5,0)	21 (17,6)
		Nein	0 (0,0)	94 (76,4)		Nein	0 (0,0)	92 (77,3)
Verwirrtheit								
Tag 8	120	Ja	12 (10,0)	18 (15,0)	120	Ja	15 (12,5)	12 (10,0)
		Nein	2 (1,7)	88 (73,3)		Nein	2 (1,7)	91 (75,8)
Tag 15	125	Ja	14 (11,2)	18 (14,4)	118	Ja	13 (11,0)	14 (11,9)
		Nein	6 (4,8)	87 (69,6)		Nein	2 (1,7)	89 (75,4)
Tag 22	123	Ja	8 (6,5)	23 (18,7)	120	Ja	11 (9,2)	16 (13,3)
		Nein	5 (4,1)	87 (70,7)		Nein	2 (1,7)	91 (75,8)
Tag 29	124	Ja	12 (9,7)	20 (16,1)	119	Ja	13 (10,9)	14 (11,8)
		Nein	4 (3,2)	88 (71,0)		Nein	2 (1,7)	90 (75,6)
Tag 43	125	Ja	10 (8,0)	22 (17,6)	117	Ja	10 (8,5)	17 (14,5)
		Nein	2 (1,6)	91 (72,8)		Nein	3 (2,6)	87 (74,4)
Tag 57	125	Ja	11 (8,8)	21 (16,8)	121	Ja	12 (9,9)	15 (12,4)

Visite	Ravulizumab (N=125)				Eculizumab (N=121)			
	N	Baseline	Antwort zum Visitentag		N	Baseline	Antwort zum Visitentag	
			Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
		Nein	3 (2,4)	90 (72,0)		Nein	3 (2,5)	91 (75,2)
Tag 71	125	Ja	10 (8,0)	22 (17,6)	118	Ja	13 (11,0)	14 (11,9)
		Nein	3 (2,4)	90 (72,0)		Nein	5 (4,2)	86 (72,9)
Tag 85	124	Ja	9 (7,3)	23 (18,5)	118	Ja	9 (7,6)	18 (15,3)
		Nein	2 (1,6)	90 (72,6)		Nein	4 (3,4)	87 (73,7)
Tag 99	123	Ja	5 (4,1)	25 (20,3)	119	Ja	10 (8,4)	17 (14,3)
		Nein	2 (1,6)	91 (74,0)		Nein	1 (0,8)	91 (76,5)
Tag 113	123	Ja	5 (4,1)	26 (21,1)	119	Ja	9 (7,6)	18 (15,1)
		Nein	2 (1,6)	90 (73,2)		Nein	0 (0,0)	92 (77,3)
Tag 127	124	Ja	8 (6,5)	24 (19,4)	119	Ja	9 (7,6)	18 (15,1)
		Nein	1 (0,8)	91 (73,4)		Nein	1 (0,8)	91 (76,5)
Tag 141	125	Ja	4 (3,2)	28 (22,4)	119	Ja	13 (10,9)	14 (11,8)
		Nein	2 (1,6)	91 (72,8)		Nein	2 (1,7)	90 (75,6)
Tag 155	124	Ja	6 (4,8)	26 (21,0)	118	Ja	9 (7,6)	17 (14,4)
		Nein	3 (2,4)	89 (71,8)		Nein	2 (1,7)	90 (76,3)
Tag 169	123	Ja	6 (4,9)	26 (21,1)	115	Ja	10 (8,7)	16 (13,9)
		Nein	2 (1,6)	89 (72,4)		Nein	2 (1,7)	87 (75,7)
Tag 183	125	Ja	9 (7,2)	23 (18,4)	119	Ja	9 (7,6)	18 (15,1)
		Nein	2 (1,6)	91 (72,8)		Nein	2 (1,7)	90 (75,6)
Gelbverfärbung der Augen								
Tag 8	118	Ja	41 (34,7)	15 (12,7)	120	Ja	29 (24,2)	23 (19,2)
		Nein	5 (4,2)	57 (48,3)		Nein	5 (4,2)	63 (52,5)
Tag 15	124	Ja	39 (31,5)	20 (16,1)	118	Ja	22 (18,6)	28 (23,7)
		Nein	4 (3,2)	61 (49,2)		Nein	3 (2,5)	65 (55,1)
Tag 22	122	Ja	30 (24,6)	28 (23,0)	120	Ja	21 (17,5)	31 (25,8)
		Nein	6 (4,9)	58 (47,5)		Nein	0 (0,0)	68 (56,7)
Tag 29	123	Ja	28 (22,8)	30 (24,4)	119	Ja	23 (19,3)	29 (24,4)
		Nein	8 (6,5)	57 (46,3)		Nein	0 (0,0)	67 (56,3)
Tag 43	124	Ja	32 (25,8)	27 (21,8)	117	Ja	19 (16,2)	31 (26,5)

Visite	Ravulizumab (N=125)				Eculizumab (N=121)			
	N	Baseline	Antwort zum Visitentag		N	Baseline	Antwort zum Visitentag	
			Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
		Nein	6 (4,8)	59 (47,6)		Nein	5 (4,3)	62 (53,0)
Tag 57	124	Ja	29 (23,4)	30 (24,2)	121	Ja	18 (14,9)	34 (28,1)
		Nein	7 (5,6)	58 (46,8)		Nein	1 (0,8)	68 (56,2)
Tag 71	124	Ja	25 (20,2)	34 (27,4)	118	Ja	17 (14,4)	34 (28,8)
		Nein	4 (3,2)	61 (49,2)		Nein	4 (3,4)	63 (53,4)
Tag 85	123	Ja	26 (21,1)	32 (26,0)	118	Ja	16 (13,6)	35 (29,7)
		Nein	5 (4,1)	60 (48,8)		Nein	2 (1,7)	65 (55,1)
Tag 99	122	Ja	29 (23,8)	28 (23,0)	119	Ja	18 (15,1)	34 (28,6)
		Nein	4 (3,3)	61 (50,0)		Nein	3 (2,5)	64 (53,8)
Tag 113	122	Ja	27 (22,1)	31 (25,4)	119	Ja	17 (14,3)	35 (29,4)
		Nein	6 (4,9)	58 (47,5)		Nein	3 (2,5)	64 (53,8)
Tag 127	123	Ja	26 (21,1)	33 (26,8)	119	Ja	19 (16,0)	33 (27,7)
		Nein	5 (4,1)	59 (48,0)		Nein	3 (2,5)	64 (53,8)
Tag 141	124	Ja	26 (21,0)	33 (26,6)	119	Ja	15 (12,6)	37 (31,1)
		Nein	6 (4,8)	59 (47,6)		Nein	2 (1,7)	65 (54,6)
Tag 155	123	Ja	25 (20,3)	34 (27,6)	118	Ja	12 (10,2)	39 (33,1)
		Nein	5 (4,1)	59 (48,0)		Nein	4 (3,4)	63 (53,4)
Tag 169	122	Ja	26 (21,3)	31 (25,4)	115	Ja	12 (10,4)	39 (33,9)
		Nein	6 (4,9)	59 (48,4)		Nein	0 (0,0)	64 (55,7)
Tag 183	124	Ja	28 (22,6)	31 (25,0)	119	Ja	10 (8,4)	42 (35,3)
		Nein	5 (4,0)	60 (48,4)		Nein	2 (1,7)	65 (54,6)
Verfärbung des Urins								
Tag 8	119	Ja	48 (40,3)	38 (31,9)	121	Ja	37 (30,6)	43 (35,5)
		Nein	0 (0,0)	33 (27,7)		Nein	4 (3,3)	37 (30,6)
Tag 15	124	Ja	50 (40,3)	40 (32,3)	118	Ja	28 (23,7)	49 (41,5)
		Nein	1 (0,8)	33 (26,6)		Nein	2 (1,7)	39 (33,1)
Tag 22	122	Ja	32 (26,2)	57 (46,7)	120	Ja	28 (23,3)	51 (42,5)
		Nein	0 (0,0)	33 (27,0)		Nein	1 (0,8)	40 (33,3)
Tag 29	123	Ja	36 (29,3)	53 (43,1)	119	Ja	24 (20,2)	55 (46,2)

Visite	Ravulizumab (N=125)				Eculizumab (N=121)			
	N	Baseline	Antwort zum Visitentag		N	Baseline	Antwort zum Visitentag	
			Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
		Nein	0 (0,0)	34 (27,6)		Nein	4 (3,4)	36 (30,3)
Tag 43	124	Ja	38 (30,6)	52 (41,9)	117	Ja	26 (22,2)	52 (44,4)
		Nein	0 (0,0)	34 (27,4)		Nein	4 (3,4)	35 (29,9)
Tag 57	124	Ja	35 (28,2)	55 (44,4)	121	Ja	28 (23,1)	52 (43,0)
		Nein	0 (0,0)	34 (27,4)		Nein	3 (2,5)	38 (31,4)
Tag 71	124	Ja	34 (27,4)	56 (45,2)	118	Ja	23 (19,5)	54 (45,8)
		Nein	1 (0,8)	33 (26,6)		Nein	7 (5,9)	34 (28,8)
Tag 85	123	Ja	29 (23,6)	60 (48,8)	118	Ja	21 (17,8)	57 (48,3)
		Nein	1 (0,8)	33 (26,8)		Nein	6 (5,1)	34 (28,8)
Tag 99	122	Ja	28 (23,0)	60 (49,2)	119	Ja	23 (19,3)	56 (47,1)
		Nein	2 (1,6)	32 (26,2)		Nein	6 (5,0)	34 (28,6)
Tag 113	122	Ja	26 (21,3)	62 (50,8)	119	Ja	17 (14,3)	62 (52,1)
		Nein	2 (1,6)	32 (26,2)		Nein	6 (5,0)	34 (28,6)
Tag 127	123	Ja	26 (21,1)	64 (52,0)	119	Ja	19 (16,0)	60 (50,4)
		Nein	4 (3,3)	29 (23,6)		Nein	4 (3,4)	36 (30,3)
Tag 141	124	Ja	26 (21,0)	64 (51,6)	119	Ja	17 (14,3)	62 (52,1)
		Nein	3 (2,4)	31 (25,0)		Nein	3 (2,5)	37 (31,1)
Tag 155	123	Ja	25 (20,3)	64 (52,0)	118	Ja	20 (16,9)	58 (49,2)
		Nein	1 (0,8)	33 (26,8)		Nein	2 (1,7)	38 (32,2)
Tag 169	122	Ja	23 (18,9)	65 (53,3)	115	Ja	17 (14,8)	59 (51,3)
		Nein	2 (1,6)	32 (26,2)		Nein	4 (3,5)	35 (30,4)
Tag 183	124	Ja	23 (18,5)	67 (54,0)	119	Ja	19 (16,0)	60 (50,4)
		Nein	3 (2,4)	31 (25,0)		Nein	5 (4,2)	35 (29,4)
Fatigue								
Tag 8	120	Ja	73 (60,8)	23 (19,2)	119	Ja	70 (58,8)	21 (17,6)
		Nein	4 (3,3)	20 (16,7)		Nein	4 (3,4)	24 (20,2)
Tag 15	125	Ja	64 (51,2)	36 (28,8)	118	Ja	67 (56,8)	24 (20,3)
		Nein	3 (2,4)	22 (17,6)		Nein	2 (1,7)	25 (21,2)
Tag 22	123	Ja	58 (47,2)	40 (32,5)	120	Ja	57 (47,5)	36 (30,0)

Visite	Ravulizumab (N=125)				Eculizumab (N=121)			
	N	Baseline	Antwort zum Visitentag		N	Baseline	Antwort zum Visitentag	
			Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
		Nein	4 (3,3)	21 (17,1)		Nein	6 (5,0)	21 (17,5)
Tag 29	124	Ja	52 (41,9)	47 (37,9)	119	Ja	63 (52,9)	29 (24,4)
		Nein	3 (2,4)	22 (17,7)		Nein	7 (5,9)	20 (16,8)
Tag 43	125	Ja	53 (42,4)	47 (37,6)	117	Ja	60 (51,3)	30 (25,6)
		Nein	1 (0,8)	24 (19,2)		Nein	5 (4,3)	22 (18,8)
Tag 57	125	Ja	57 (45,6)	43 (34,4)	121	Ja	57 (47,1)	36 (29,8)
		Nein	2 (1,6)	23 (18,4)		Nein	4 (3,3)	24 (19,8)
Tag 71	125	Ja	56 (44,8)	44 (35,2)	118	Ja	57 (48,3)	34 (28,8)
		Nein	3 (2,4)	22 (17,6)		Nein	5 (4,2)	22 (18,6)
Tag 85	124	Ja	53 (42,7)	46 (37,1)	118	Ja	60 (50,8)	32 (27,1)
		Nein	2 (1,6)	23 (18,5)		Nein	7 (5,9)	19 (16,1)
Tag 99	123	Ja	47 (38,2)	51 (41,5)	119	Ja	58 (48,7)	35 (29,4)
		Nein	3 (2,4)	22 (17,9)		Nein	6 (5,0)	20 (16,8)
Tag 113	123	Ja	46 (37,4)	52 (42,3)	119	Ja	54 (45,4)	39 (32,8)
		Nein	2 (1,6)	23 (18,7)		Nein	6 (5,0)	20 (16,8)
Tag 127	124	Ja	55 (44,4)	44 (35,5)	119	Ja	53 (44,5)	40 (33,6)
		Nein	5 (4,0)	20 (16,1)		Nein	4 (3,4)	22 (18,5)
Tag 141	124	Ja	43 (34,7)	56 (45,2)	119	Ja	52 (43,7)	41 (34,5)
		Nein	2 (1,6)	23 (18,5)		Nein	3 (2,5)	23 (19,3)
Tag 155	124	Ja	47 (37,9)	52 (41,9)	118	Ja	43 (36,4)	49 (41,5)
		Nein	3 (2,4)	22 (17,7)		Nein	2 (1,7)	24 (20,3)
Tag 169	123	Ja	46 (37,4)	52 (42,3)	115	Ja	42 (36,5)	48 (41,7)
		Nein	3 (2,4)	22 (17,9)		Nein	2 (1,7)	23 (20,0)
Tag 183	125	Ja	41 (32,8)	59 (47,2)	119	Ja	48 (40,3)	45 (37,8)
		Nein	3 (2,4)	22 (17,6)		Nein	1 (0,8)	25 (21,0)
Erektile Dysfunktion								
Tag 8	120	Ja	17 (14,2)	9 (7,5)	120	Ja	19 (15,8)	7 (5,8)
		Nein	0 (0,0)	39 (32,5)		Nein	0 (0,0)	42 (35,0)
Tag 15	125	Ja	14 (11,2)	12 (9,6)	118	Ja	13 (11,0)	13 (11,0)

Visite	Ravulizumab (N=125)				Eculizumab (N=121)			
	N	Baseline	Antwort zum Visitentag		N	Baseline	Antwort zum Visitentag	
			Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
		Nein	2 (1,6)	37 (29,6)		Nein	0 (0,0)	41 (34,7)
Tag 22	123	Ja	13 (10,6)	13 (10,6)	120	Ja	10 (8,3)	17 (14,2)
		Nein	1 (0,8)	37 (30,1)		Nein	0 (0,0)	41 (34,2)
Tag 29	124	Ja	11 (8,9)	14 (11,3)	119	Ja	11 (9,2)	16 (13,4)
		Nein	1 (0,8)	38 (30,6)		Nein	0 (0,0)	40 (33,6)
Tag 43	125	Ja	12 (9,6)	14 (11,2)	117	Ja	10 (8,5)	17 (14,5)
		Nein	1 (0,8)	38 (30,4)		Nein	0 (0,0)	40 (34,2)
Tag 57	125	Ja	13 (10,4)	13 (10,4)	121	Ja	11 (9,1)	16 (13,2)
		Nein	1 (0,8)	38 (30,4)		Nein	0 (0,0)	42 (34,7)
Tag 71	125	Ja	12 (9,6)	14 (11,2)	117	Ja	8 (6,8)	17 (14,5)
		Nein	2 (1,6)	37 (29,6)		Nein	0 (0,0)	41 (35,0)
Tag 85	124	Ja	11 (8,9)	15 (12,1)	117	Ja	6 (5,1)	20 (17,1)
		Nein	2 (1,6)	36 (29,0)		Nein	2 (1,7)	39 (33,3)
Tag 99	123	Ja	11 (8,9)	15 (12,2)	118	Ja	6 (5,1)	20 (16,9)
		Nein	2 (1,6)	37 (30,1)		Nein	1 (0,8)	40 (33,9)
Tag 113	123	Ja	11 (8,9)	14 (11,4)	118	Ja	7 (5,9)	19 (16,1)
		Nein	2 (1,6)	37 (30,1)		Nein	0 (0,0)	41 (34,7)
Tag 127	124	Ja	12 (9,7)	14 (11,3)	118	Ja	8 (6,8)	18 (15,3)
		Nein	2 (1,6)	37 (29,8)		Nein	0 (0,0)	41 (34,7)
Tag 141	125	Ja	11 (8,8)	15 (12,0)	118	Ja	7 (5,9)	19 (16,1)
		Nein	1 (0,8)	38 (30,4)		Nein	0 (0,0)	41 (34,7)
Tag 155	124	Ja	10 (8,1)	15 (12,1)	117	Ja	8 (6,8)	17 (14,5)
		Nein	1 (0,8)	38 (30,6)		Nein	0 (0,0)	41 (35,0)
Tag 169	123	Ja	10 (8,1)	15 (12,2)	114	Ja	7 (6,1)	18 (15,8)
		Nein	0 (0,0)	38 (30,9)		Nein	0 (0,0)	41 (36,0)
Tag 183	125	Ja	10 (8,0)	16 (12,8)	118	Ja	7 (5,9)	19 (16,1)
		Nein	1 (0,8)	38 (30,4)		Nein	0 (0,0)	41 (34,7)

Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.
Für das Symptom erektile Dysfunktion wurden nur die Angaben männlicher Patienten berücksichtigt.

In Tabelle 4-67 sind die Patientenantworten für den PNH-Symptomfragebogen zur Erfassung der von den Patienten berichteten klinischen Manifestationen der PNH in Form der Symptome Brustschmerzen, Kopfschmerzen, abdominelle Schmerzen, Kurzatmigkeit, Schluckbeschwerden, Verwirrtheit, Gelbverfärbung der Augen, Verfärbung des Urins, Fatigue und erektile Dysfunktion für die Visiten bis einschließlich Tag 183 dargestellt.

Zu der Mehrheit der Visiten war der Anteil an Patienten in der Ravulizumab-Gruppe, die angaben, ihre Brustschmerzen seien im Vergleich zur Baseline nicht mehr vorhanden, größer als in der Eculizumab-Gruppe. So lag dieser Wert beispielsweise an Tag 29 bei 25,2 % für die Patienten in der Ravulizumab-Gruppe und an Tag 183 bei 25,8 %. In der Eculizumab-Gruppe lag dieser Anteil nur bei 19,5 % bzw. 24,4 %. Auch der Anteil der Patienten, die im Vergleich zur Baseline auch weiterhin keine Brustschmerzen hatten, war zu fast allen Visiten in der Ravulizumab-Gruppe größer als in der Eculizumab-Gruppe. Zum Tag 8 gaben zum Beispiel 66,9 % der Patienten in der Ravulizumab-Gruppe an, sie hätten weiterhin keine Brustschmerzen. In der Eculizumab-Gruppe lag dieser Anteil nur bei 61,2 %. An Tag 183 betrug der Anteil der Patienten, die weiterhin keine Brustschmerzen hatten, in der Ravulizumab-Gruppe 65,3 %, während in der Eculizumab-Gruppe 64,7 % weiterhin keine Brustschmerzen hatten.

Noch deutlicher ist die numerische Überlegenheit der Ravuliuzmab-Behandlung über Eculizumab für das Symptom Kopfschmerzen festzustellen. Hier gab zu allen Visiten in der Ravulizumab-Gruppe ein höherer Anteil an Patienten an, die Kopfschmerzen seien im Vergleich zur Baseline nicht mehr vorhanden, als in der Eculizumab-Gruppe. Zum Beispiel berichteten an Tag 29 30,6 % der Patienten in der Ravulizumab-Gruppe, ihre Kopfschmerzen seien nicht mehr vorhanden. Dieser Anteil war in der Eculizumab-Gruppe mit 17,6 % deutlich geringer. Zu Tag 183 berichteten sogar 37,6 % der Patienten, ihre Kopfschmerzen seien im Vergleich zur Baseline nicht mehr vorhanden. In der Eculiuzmab-Gruppe lag dieser Anteil der Patienten bei 31,1 %.

Der Anteil der Patienten, die angaben, ihre abdominellen Schmerzen seien im Vergleich zur Baseline nicht mehr vorhanden, war im Studienverlauf hinsichtlich der numerischen Überlegenheit einer der beiden Wirkstoffe heterogen verteilt. Der numerische Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war hierbei jedoch für die meisten Visiten gering. So berichteten an Tag 183 64,8 % der Patienten unter der Behandlung mit Ravulizumab auch weiterhin nicht von abdominellen Schmerzen. In der Eculizumab-Gruppe betrug dieser Anteil 65,3 %. Die Berichte der Patienten bezüglich des Symptoms Kurzatmigkeit waren im Studienverlauf hinsichtlich der numerischen Überlegenheit einer der beiden Wirkstoffe heterogen verteilt. An Tag 183 gaben 35,5 % der Patienten der Ravulizumab-Gruppe an, die Kurzatmigkeit sei im Vergleich zur Baseline nicht mehr vorhanden. In der Eculizumab-Gruppe berichteten 39,5 % vom Verschwinden der Kurzatmigkeit. Jedoch war der Anteil der Patienten, bei denen auch weiterhin keine Kurzatmigkeit auftrat, unter der Behandlung mit Ravulizumab zu fast allen Visiten größer als in der Eculizumab-Gruppe. So lag dieser Anteil für Tag 71 in der Ravulizumab-Gruppe bei 33,9 % und in der Eculizumab-Gruppe bei 28 %. Auch an Tag 183 zeigte sich mit einem Anteil der Patienten ohne Kurzatmigkeit von 33,9 %

in der Ravulizumab-Gruppe im Vergleich zu 31,1 % in der Eculizumab-Gruppe eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab.

Auch die Berichte der Patienten bezüglich des Symptoms Schluckbeschwerden waren im Studienverlauf hinsichtlich der numerischen Überlegenheit einer der beiden Wirkstoffe heterogen verteilt. Zu der Mehrheit der Visiten war der Anteil an Patienten, die angaben, ihre Schluckbeschwerden seien im Vergleich zur Baseline nicht mehr vorhanden, in der Ravulizumab-Gruppe größer als in der Eculizumab-Gruppe. An den Tagen 22, 113 und 183 lag dieser Patientenanteil in der Ravulizumab-Gruppe bei 19,8 %, 19 % bzw. 18,7 %. Im Vergleich dazu berichteten in der Eculizumab-Gruppe 18,3 %, 16,8 % bzw. 17,6 % der Patienten von einem Verschwinden der Schluckbeschwerden. Dagegen war der Anteil der Patienten, die im Vergleich zur Baseline auch weiterhin keine Schluckbeschwerden hatten, zu der Mehrheit der Visiten in der Ravulizumab-Gruppe kleiner als in der Eculizumab-Gruppe. An Tag 183 berichteten unter der Behandlung mit Ravulizumab 76,2 % der Patienten auch weiterhin nicht von Schluckbeschwerden. In der Eculizumab-Gruppe traf dies auf 77,3 % der Patienten zu.

Zu allen Visiten war der Anteil an Patienten, die angaben, ihre Verwirrtheit sei im Vergleich zur Baseline nicht mehr vorhanden, in der Ravulizumab-Gruppe deutlich größer als in der Eculizumab-Gruppe. So berichteten zum Beispiel an Tag 141 22,4 % der Patienten in der Ravulizumab-Gruppe vom Verschwinden des Symptoms Verwirrtheit. In der Eculizumab-Gruppe lag dieser Anteil nur bei 11,8 %. An Tag 183 berichteten in der Ravulizumab-Gruppe 18,4 % und in der Eculizumab-Gruppe 15,1 % der Patienten vom Verschwinden ihrer Verwirrtheit. Der Anteil der Patienten, die im Vergleich zur Baseline auch weiterhin keine Verwirrtheit hatten, war zu der Mehrheit der Visiten in der Ravulizumab-Gruppe kleiner als in der Eculizumab-Gruppe. An Tag 183 lag dieser Anteil in der Ravulizumab-Gruppe bei 72,8 % und in der Eculizumab-Gruppe bei 75,6 %.

Der Anteil der Patienten, die von einem Verschwinden der Gelbverfärbung der Augen im Vergleich zur Baseline berichteten, war zu fast allen Visiten in der Ravulizumab-Gruppe kleiner als in der Eculizumab-Gruppe. An Tag 183 lag der Anteil dieser Patienten unter Ravulizumab-Behandlung bei 25 % und in der Eculizumab-Gruppe bei 35,3 %. Der Anteil der Patienten, bei denen im Vergleich zur Baseline auch weiterhin keine Gelbverfärbung ihrer Augen auftrat, war zu allen Visiten in der Eculizumab-Gruppe größer als in der Ravulizumab-Gruppe. An Tag 183 lag dieser Patientenanteil in der Ravulizumab-Gruppe bei 48,4 % und in der Eculizumab-Gruppe bei 54,6 %.

Im Hinblick auf die Verfärbung des Urins zeigte sich vor allem bei den späteren Visiten eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab. So lag der Anteil der Patienten, bei denen die Verfärbung des Urins nicht mehr vorhanden war, an den Tagen 155, 169 und 183 unter der Behandlung mit Ravulizumab bei 51,6 %, 52 % bzw. 54 % und unter der Behandlung mit Eculizumab bei 49,2 %, 51,3 % bzw. 50.4 %. Der Anteil der Patienten, die im Vergleich zur Baseline auch weiterhin nicht von einer Verfärbung des Urins berichteten, war zu allen Visiten in der Eculizumab-Gruppe größer als in der Ravulizumab-Gruppe. An Tag 183 lag dieser Anteil entsprechend bei 29,4 % bzw. 25 %.

Der Anteil der Patienten, die angaben, die Fatigue sei im Vergleich zur Baseline nicht mehr vorhanden, war zu allen Visiten in der Ravulizumab-Gruppe größer als in der Eculizumab-Gruppe. An den Tagen 29 und 99 lagen diese Anteile in der Ravulizumab-Gruppe bzw. in der Eculizumab-Gruppe zum Beispiel bei 37,9 % bzw. 24,4 % und bei 41,5 % bzw. 29,4 %. Damit war die Ravulizumab-Behandlung der Eculizumab-Behandlung numerisch überlegen. Der Anteil der Patienten, die im Vergleich zur Baseline auch weiterhin nicht von Fatigue berichteten, war zu der Mehrheit der Visiten in der Ravulizumab-Gruppe kleiner als in der Eculizumab-Gruppe. So betrug dieser Patientenanteil an Tag 183 in der Ravulizumab-Gruppe 17,6 % und in der Eculizumab-Gruppe 21 %.

Zu fast allen Visiten war der Anteil an (männlichen) Patienten, die angaben, ihre erektile Dysfunktion sei im Vergleich zur Baseline nicht mehr vorhanden, war in der Ravulizumab-Gruppe kleiner als in der Eculizumab-Gruppe. Die Differenz zwischen den Behandlungsgruppen war jedoch jeweils gering. So betrug der Anteil der Patienten, die vom Verschwinden der erektilen Dysfunktion berichteten, an den Tagen 29, 155 und 183 unter Ravulizumab-Behandlung 11,3 %, 12,1 % bzw. 12,8 % und unter der Behandlung mit Eculizumab 13,4 %, 14,5 % bzw. 16,1 %. Ein ähnliches Muster zeigte sich auch im Hinblick auf den Anteil der Patienten, die im Vergleich zur Baseline auch weiterhin nicht von einer erektilen Dysfunktion betroffen waren. Dieser Anteil lag an Tag 183 in der Ravulizumab-Gruppe bei 30,4 % und in der Eculizumab-Gruppe bei 34,7 %.

Behandlungseffekte: Logistische Regression

Tabelle 4-68: Ergebnisse der logistischen Regression der Patientenantworten im PNH-Symptomfragebogen für das Vorhandensein von klinischen Manifestationen der PNH zur Baseline und an Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Gesamt (N = 246)	Behandlungs-effekt
Brustschmerzen				
Patienten mit Symptom zur Baseline, n (%)	38 (30,6)	40 (33,6)	78 (32,1)	–
Adjustierter Patientenanteil (Tag 183)	0,092	0,108	–	–
95 %-KI des adjustierten Patientenanteils	(0,050; 0,163)	(0,061; 0,185)	–	–
OR (Tag 183)	–	–	–	0,830
95 %-KI der OR	–	–	–	(0,344; 1,999)
Kopfschmerzen				
Patienten mit Symptom zur Baseline, n (%)	73 (58,4)	56 (47,1)	129 (52,9)	–
Adjustierter Patientenanteil (Tag 183)	0,197	0,188	–	–
95 %-KI des adjustierten	(0,133; 0,282)	(0,124; 0,273)	–	–

Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Gesamt (N = 246)	Behandlungs-effekt
Patientenanteils				
OR (Tag 183)	–	–	–	1,060
95 %-KI der OR	–	–	–	(0,564; 1,992)
Abdominelle Schmerzen				
Patienten mit Symptom zur Baseline, n (%)	40 (32,0)	38 (32,2)	78 (32,1)	–
Adjustierter Patientenanteil (Tag 183)	0,115	0,085	–	–
95 %-KI des adjustierten Patientenanteils	(0,067; 0,191)	(0,044; 0,156)	–	–
OR (Tag 183)	–	–	–	1,403
95 %-KI der OR	–	–	–	(0,578; 3,408)
Kurzatmigkeit				
Patienten mit Symptom zur Baseline, n (%)	78 (62,9)	76 (63,9)	154 (63,4)	–
Adjustierter Patientenanteil (Tag 183)	0,235	0,221	–	–
95 %-KI des adjustierten Patientenanteils	(0,163; 0,327)	(0,150; 0,313)	–	–
OR (Tag 183)	–	–	–	1,083
95 %-KI der OR	–	–	–	(0,608; 1,931)
Verwirrtheit				
Patienten mit Symptom zur Baseline, n (%)	32 (25,6)	27 (22,7)	59 (24,2)	–
Adjustierter Patientenanteil (Tag 183)	0,082	0,098	–	–
95 %-KI des adjustierten Patientenanteils	(0,041; 0,160)	(0,049; 0,185)	–	–
OR (Tag 183)	–	–	–	0,828
95 %-KI der OR	–	–	–	(0,314; 2,182)
Gelbverfärbung der Augen				
Patienten mit Symptom zur Baseline, n (%)	59 (47,6)	52 (43,7)	111 (45,7)	–
Adjustierter Patientenanteil (Tag 183)	0,220	0,073	–	–
95 %-KI des adjustierten Patientenanteils	(0,147; 0,315)	(0,038; 0,136)	–	–
OR (Tag 183)	–	–	–	3,550
95 %-KI der OR	–	–	–	(1,647; 7,652)

Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Gesamt (N = 246)	Behandlungs-effekt
Verfärbung des Urins				
Patienten mit Symptom zur Baseline, n (%)	90 (72,6)	79 (66,4)	169 (69,5)	–
Adjustierter Patientenanteil (Tag 183)	0,167	0,167	–	–
95 %-KI des adjustierten Patientenanteils	(0,107; 0,251)	(0,107; 0,251)	–	–
OR (Tag 183)	–	–	–	0,996
95 %-KI der OR	–	–	–	(0,529; 1,872)
Fatigue				
Patienten mit Symptom zur Baseline, n (%)	100 (80,0)	93 (78,2)	193 (79,1)	–
Adjustierter Patientenanteil (Tag 183)	0,187	0,239	–	–
95 %-KI des adjustierten Patientenanteils	(0,111; 0,296)	(0,149; 0,362)	–	–
OR (Tag 183)	–	–	–	0,729
95 %-KI der OR	–	–	–	(0,421; 1,260)

Die Prozentangaben beziehen sich auf Patienten, für die sowohl zur Baseline als auch zur jeweiligen Studienvisite Daten vorlagen.

Die Schätzer basieren auf einem logistischen Regressionsmodell mit den folgenden Termen: Behandlung und Auftreten des jeweiligen Symptoms zur Baseline (ja/nein) als kategoriale Variable.

Aus methodischen Gründen beschränkten sich diese Analysen auf Symptome, die bei mindestens 20 Patienten vorlagen.

In Tabelle 4-68 sind die Ergebnisse der logistischen Regression für die Patientenantworten im PNH-Symptomfragebogen zur Erfassung der von den Patienten der Studie ALXN1210-PNH-301 berichteten klinischen Manifestationen der PNH Brustschmerzen, Kopfschmerzen, abdominelle Schmerzen, Kurzatmigkeit, Verwirrtheit, Gelbverfärbung der Augen, Verfärbung des Urins und Fatigue zur Baseline und an Tag 183 dargestellt. Die logistische Regression wurde nur für Symptome durchgeführt, die bei mindestens 20 Patienten vorlagen.

In der Ravulizumab-Gruppe berichteten zur Baseline 30,6 % der Patienten vom Symptom Brustschmerzen. In der Eculizumab-Gruppe berichteten zur Baseline 33,6 % der Patienten von Brustschmerzen. An Tag 183 betrug der adjustierte Patientenanteil mit Symptom in der Ravulizumab-Gruppe 0,092 (95 %-KI = [0,050; 0,163]) und in der Eculizumab-Gruppe 0,108 (95 %-KI = [0,061; 0,185]). Die OR für den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen betrug 0,830 (95 %-KI = [0,344; 1,999]). Damit zeigte sich die Behandlung mit Ravulizumab der Behandlung mit Eculizumab hinsichtlich des Auftretens von Brustschmerzen geringfügig numerisch überlegen.

Von Kopfschmerzen berichteten zur Baseline 58,4 % der Patienten der Ravulizumab-Gruppe und 47,1 % der Patienten der Eculizumab-Gruppe. Nach 183 Tagen Behandlung mit Ravulizumab bzw. Eculizumab betrug der adjustierte Patientenanteil mit Symptom 0,197 (95 %-KI = [0,133; 0,282]) bzw. 0,188 (95 %-KI = [0,124; 0,273]). Die OR für den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen betrug 1,060 (95 %-KI = [0,564; 1,992]). Damit waren im Hinblick auf das Auftreten von Kopfschmerzen keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen.

Abdominelle Schmerzen wurden zur Baseline von 32,0 % der Patienten der Ravulizumab-Gruppe und von 32,2 % der Patienten der Eculizumab-Gruppe berichtet. Der adjustierte Patientenanteil mit Symptom an Tag 183 betrug in der Ravulizumab-Gruppe 0,115 (95 %-KI = [0,067; 0,191]) und in der Eculizumab-Gruppe 0,085 (95 %-KI = [0,044; 0,156]). Die OR für den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen lag bei 1,403 (95 %-KI = [0,578; 3,408]), sodass sich beim Auftreten von abdominellen Schmerzen eine numerische Überlegenheit der Behandlung mit Eculizumab zeigte.

Von Kurzatmigkeit berichteten zur Baseline 62,9 % der Patienten der Ravulizumab-Gruppe und 63,9 % der Patienten der Eculizumab-Gruppe. Nach 183 Tagen Behandlung mit Ravulizumab bzw. Eculizumab betrug der adjustierte Patientenanteil mit Symptom 0,235 (95 %-KI = [0,163; 0,327]) bzw. 0,221 (95 %-KI = [0,150; 0,313]). Die OR für den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen betrug 1,083 (95 %-KI = [0,608; 1,931]). Damit waren im Hinblick auf das Auftreten von Kurzatmigkeit keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen.

In der Ravulizumab-Gruppe berichteten zur Baseline 25,6 % der Patienten vom Symptom Verwirrtheit. In der Eculizumab-Gruppe berichteten zur Baseline 22,7 % der Patienten von Verwirrtheit. An Tag 183 betrug der adjustierte Patientenanteil mit Symptom in der Ravulizumab-Gruppe 0,082 (95 %-KI = [0,041; 0,160]) und in der Eculizumab-Gruppe 0,098 (95 %-KI = [0,049; 0,185]). Die OR für den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen betrug 0,828 (95 %-KI = [0,314; 2,182]). Damit zeigte sich die Behandlung mit Ravulizumab der Behandlung mit Eculizumab hinsichtlich des Auftretens von Verwirrtheit geringfügig numerisch überlegen.

Eine Gelbverfärbung der Augen wurde zur Baseline von 47,6 % der Patienten der Ravulizumab-Gruppe und von 43,7 % der Patienten der Eculizumab-Gruppe berichtet. Der adjustierte Patientenanteil mit Symptom an Tag 183 betrug in der Ravulizumab-Gruppe 0,220 (95 %-KI = [0,147; 0,315]) und in der Eculizumab-Gruppe 0,073 (95 %-KI = [0,038; 0,136]). Die OR für den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen lag bei 3,550 (95 %-KI = [1,647; 7,652]), sodass sich beim Auftreten der Gelbverfärbung der Augen eine numerische Überlegenheit der Behandlung mit Eculizumab zeigte.

Von dem Symptom Verfärbung des Urins berichteten zur Baseline 72,6 % der Patienten der Ravulizumab-Gruppe und 66,4 % der Patienten der Eculizumab-Gruppe. Nach 183 Tagen Behandlung mit Ravulizumab bzw. Eculizumab betrug der adjustierte Patientenanteil mit Symptom 0,167 (95 %-KI = [0,107; 0,251]) bzw. 0,167 (95 %-KI = [0,107; 0,251]). Die OR

für den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen betrug 0,996 (95 %-KI = [0,529; 1,872]). Damit waren im Hinblick auf das Auftreten des Symptoms Verfärbung des Urins keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen.

Zur Baseline berichteten 80,0 % der Patienten der Ravulizumab-Gruppe und 78,2 % der Patienten der Eculizumab-Gruppe von Fatigue. An Tag 183 betrug der adjustierte Patientenanteil mit Symptom unter der Behandlung mit Ravulizumab 0,187 (95 %-KI = [0,111; 0,296]). Unter der Behandlung mit Eculizumab lag der adjustierte Patientenanteil mit Symptom bei 0,239 (95 %-KI = [0,149; 0,362]). Die OR für den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen lag bei 0,729 (95 %-KI = [0,421; 1,260]). Somit zeigte sich im Hinblick auf das Auftreten von Fatigue eine deutliche numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab.

Einschätzung durch den Prüfarzt

Primäre Evaluationsphase bis Tag 183 (PEP)

Deskriptive Analysen

Tabelle 4-69: Einschätzung des Prüfarztes für das Vorhandensein von klinischen Manifestationen der PNH zur Baseline und bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Visite	Ravulizumab (N=125)				Eculizumab (N=121)			
	N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes	
			Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
Brustschmerzen								
Tag 8	121	Ja	0 (0,0)	4 (3,3)	119	Ja	10 (8,4)	7 (5,9)
		Nein	1 (0,8)	116 (95,9)		Nein	0 (0,0)	102 (85,7)
Tag 15	124	Ja	3 (2,4)	2 (1,6)	119	Ja	10 (8,4)	7 (5,9)
		Nein	3 (2,4)	116 (93,5)		Nein	2 (1,7)	100 (84,0)
Tag 22	122	Ja	1 (0,8)	3 (2,5)	119	Ja	8 (6,7)	9 (7,6)
		Nein	6 (4,9)	112 (91,8)		Nein	4 (3,4)	98 (82,4)
Tag 29	123	Ja	1 (0,8)	4 (3,3)	120	Ja	7 (5,8)	10 (8,3)
		Nein	2 (1,6)	116 (94,3)		Nein	4 (3,3)	99 (82,5)
Tag 43	124	Ja	2 (1,6)	3 (2,4)	120	Ja	1 (0,8)	16 (13,3)
		Nein	4 (3,2)	115 (92,7)		Nein	4 (3,3)	99 (82,5)
Tag 57	125	Ja	2 (1,6)	3 (2,4)	120	Ja	2 (1,7)	15 (12,5)
		Nein	1 (0,8)	119 (95,2)		Nein	5 (4,2)	98 (81,7)
Tag 71	124	Ja	2 (1,6)	3 (2,4)	119	Ja	3 (2,5)	14 (11,8)

Visite	Ravulizumab (N=125)				Eculizumab (N=121)			
	N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes	
			Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
		Nein	4 (3,2)	115 (92,7)		Nein	3 (2,5)	99 (83,2)
Tag 85	124	Ja	1 (0,8)	4 (3,2)	117	Ja	3 (2,6)	14 (12,0)
		Nein	4 (3,2)	115 (92,7)		Nein	2 (1,7)	98 (83,8)
Tag 99	124	Ja	2 (1,6)	3 (2,4)	119	Ja	3 (2,5)	14 (11,8)
		Nein	6 (4,8)	113 (91,1)		Nein	1 (0,8)	101 (84,9)
Tag 113	124	Ja	1 (0,8)	4 (3,2)	119	Ja	1 (0,8)	16 (13,4)
		Nein	4 (3,2)	115 (92,7)		Nein	4 (3,4)	98 (82,4)
Tag 127	125	Ja	2 (1,6)	3 (2,4)	119	Ja	3 (2,5)	14 (11,8)
		Nein	4 (3,2)	116 (92,8)		Nein	4 (3,4)	98 (82,4)
Tag 141	125	Ja	1 (0,8)	4 (3,2)	119	Ja	3 (2,5)	14 (11,8)
		Nein	4 (3,2)	116 (92,8)		Nein	2 (1,7)	100 (84,0)
Tag 155	124	Ja	1 (0,8)	4 (3,2)	119	Ja	2 (1,7)	15 (12,6)
		Nein	5 (4,0)	114 (91,9)		Nein	2 (1,7)	100 (84,0)
Tag 169	123	Ja	2 (1,6)	3 (2,4)	117	Ja	3 (2,6)	14 (12,0)
		Nein	4 (3,3)	114 (92,7)		Nein	1 (0,9)	99 (84,6)
Tag 183	125	Ja	1 (0,8)	4 (3,2)	119	Ja	5 (4,2)	12 (10,1)
		Nein	2 (1,6)	118 (94,4)		Nein	2 (1,7)	100 (84,0)
Abdominelle Schmerzen								
Tag 8	121	Ja	4 (3,3)	13 (10,7)	119	Ja	6 (5,0)	9 (7,6)
		Nein	2 (1,7)	102 (84,3)		Nein	6 (5,0)	98 (82,4)
Tag 15	124	Ja	3 (2,4)	14 (11,3)	119	Ja	6 (5,0)	9 (7,6)
		Nein	3 (2,4)	104 (83,9)		Nein	4 (3,4)	100 (84,0)
Tag 22	122	Ja	2 (1,6)	14 (11,5)	119	Ja	4 (3,4)	11 (9,2)
		Nein	4 (3,3)	102 (83,6)		Nein	1 (0,8)	103 (86,6)
Tag 29	123	Ja	4 (3,3)	12 (9,8)	120	Ja	2 (1,7)	13 (10,8)
		Nein	3 (2,4)	104 (84,6)		Nein	2 (1,7)	103 (85,8)
Tag 43	124	Ja	1 (0,8)	15 (12,1)	120	Ja	4 (3,3)	11 (9,2)
		Nein	4 (3,2)	104 (83,9)		Nein	2 (1,7)	103 (85,8)
Tag 57	125	Ja	1 (0,8)	16 (12,8)	120	Ja	3 (2,5)	12 (10,0)

Visite	Ravulizumab (N=125)				Eculizumab (N=121)			
	N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes	
			Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
		Nein	4 (3,2)	104 (83,2)		Nein	2 (1,7)	103 (85,8)
Tag 71	124	Ja	1 (0,8)	16 (12,9)	119	Ja	2 (1,7)	13 (10,9)
		Nein	4 (3,2)	103 (83,1)		Nein	4 (3,4)	100 (84,0)
Tag 85	124	Ja	3 (2,4)	14 (11,3)	117	Ja	4 (3,4)	11 (9,4)
		Nein	6 (4,8)	101 (81,5)		Nein	2 (1,7)	100 (85,5)
Tag 99	124	Ja	3 (2,4)	13 (10,5)	119	Ja	4 (3,4)	11 (9,2)
		Nein	3 (2,4)	105 (84,7)		Nein	4 (3,4)	100 (84,0)
Tag 113	124	Ja	3 (2,4)	14 (11,3)	119	Ja	2 (1,7)	13 (10,9)
		Nein	3 (2,4)	104 (83,9)		Nein	3 (2,5)	101 (84,9)
Tag 127	125	Ja	1 (0,8)	16 (12,8)	119	Ja	2 (1,7)	13 (10,9)
		Nein	5 (4,0)	103 (82,4)		Nein	2 (1,7)	102 (85,7)
Tag 141	125	Ja	3 (2,4)	14 (11,2)	119	Ja	1 (0,8)	14 (11,8)
		Nein	7 (5,6)	101 (80,8)		Nein	2 (1,7)	102 (85,7)
Tag 155	124	Ja	2 (1,6)	15 (12,1)	119	Ja	2 (1,7)	13 (10,9)
		Nein	5 (4,0)	102 (82,3)		Nein	2 (1,7)	102 (85,7)
Tag 169	123	Ja	4 (3,3)	13 (10,6)	117	Ja	3 (2,6)	11 (9,4)
		Nein	4 (3,3)	102 (82,9)		Nein	4 (3,4)	99 (84,6)
Tag 183	125	Ja	3 (2,4)	14 (11,2)	119	Ja	4 (3,4)	11 (9,2)
		Nein	3 (2,4)	105 (84,0)		Nein	2 (1,7)	102 (85,7)
Dyspnoe								
Tag 8	121	Ja	25 (20,7)	15 (12,4)	119	Ja	21 (17,6)	16 (13,4)
		Nein	6 (5,0)	75 (62,0)		Nein	10 (8,4)	72 (60,5)
Tag 15	124	Ja	23 (18,5)	19 (15,3)	119	Ja	16 (13,4)	22 (18,5)
		Nein	9 (7,3)	73 (58,9)		Nein	11 (9,2)	70 (58,8)
Tag 22	122	Ja	18 (14,8)	21 (17,2)	119	Ja	16 (13,4)	22 (18,5)
		Nein	7 (5,7)	76 (62,3)		Nein	7 (5,9)	74 (62,2)
Tag 29	123	Ja	22 (17,9)	19 (15,4)	120	Ja	12 (10,0)	26 (21,7)
		Nein	9 (7,3)	73 (59,3)		Nein	7 (5,8)	75 (62,5)
Tag 43	124	Ja	23 (18,5)	18 (14,5)	120	Ja	14 (11,7)	24 (20,0)

Visite	Ravulizumab (N=125)				Eculizumab (N=121)			
	N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes	
			Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
		Nein	6 (4,8)	77 (62,1)		Nein	9 (7,5)	73 (60,8)
Tag 57	125	Ja	23 (18,4)	19 (15,2)	120	Ja	14 (11,7)	24 (20,0)
		Nein	6 (4,8)	77 (61,6)		Nein	5 (4,2)	77 (64,2)
Tag 71	124	Ja	17 (13,7)	24 (19,4)	119	Ja	13 (10,9)	25 (21,0)
		Nein	4 (3,2)	79 (63,7)		Nein	10 (8,4)	71 (59,7)
Tag 85	124	Ja	22 (17,7)	19 (15,3)	117	Ja	16 (13,7)	22 (18,8)
		Nein	5 (4,0)	78 (62,9)		Nein	8 (6,8)	71 (60,7)
Tag 99	124	Ja	20 (16,1)	22 (17,7)	119	Ja	11 (9,2)	27 (22,7)
		Nein	7 (5,6)	75 (60,5)		Nein	8 (6,7)	73 (61,3)
Tag 113	124	Ja	18 (14,5)	23 (18,5)	119	Ja	11 (9,2)	27 (22,7)
		Nein	4 (3,2)	79 (63,7)		Nein	6 (5,0)	75 (63,0)
Tag 127	125	Ja	15 (12,0)	27 (21,6)	119	Ja	15 (12,6)	23 (19,3)
		Nein	6 (4,8)	77 (61,6)		Nein	4 (3,4)	77 (64,7)
Tag 141	125	Ja	16 (12,8)	26 (20,8)	119	Ja	11 (9,2)	27 (22,7)
		Nein	4 (3,2)	79 (63,2)		Nein	7 (5,9)	74 (62,2)
Tag 155	124	Ja	12 (9,7)	30 (24,2)	119	Ja	7 (5,9)	31 (26,1)
		Nein	2 (1,6)	80 (64,5)		Nein	6 (5,0)	75 (63,0)
Tag 169	123	Ja	16 (13,0)	26 (21,1)	117	Ja	10 (8,5)	27 (23,1)
		Nein	5 (4,1)	76 (61,8)		Nein	7 (6,0)	73 (62,4)
Tag 183	125	Ja	14 (11,2)	28 (22,4)	119	Ja	11 (9,2)	27 (22,7)
		Nein	4 (3,2)	79 (63,2)		Nein	6 (5,0)	75 (63,0)
Dysphagie								
Tag 8	121	Ja	4 (3,3)	9 (7,4)	119	Ja	3 (2,5)	12 (10,1)
		Nein	4 (3,3)	104 (86,0)		Nein	0 (0,0)	104 (87,4)
Tag 15	124	Ja	3 (2,4)	10 (8,1)	119	Ja	3 (2,5)	13 (10,9)
		Nein	2 (1,6)	109 (87,9)		Nein	0 (0,0)	103 (86,6)
Tag 22	122	Ja	3 (2,5)	8 (6,6)	119	Ja	3 (2,5)	13 (10,9)
		Nein	3 (2,5)	108 (88,5)		Nein	0 (0,0)	103 (86,6)
Tag 29	123	Ja	1 (0,8)	11 (8,9)	120	Ja	2 (1,7)	14 (11,7)

Visite	Ravulizumab (N=125)				Eculizumab (N=121)			
	N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes	
			Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
		Nein	5 (4,1)	106 (86,2)		Nein	0 (0,0)	104 (86,7)
Tag 43	124	Ja	2 (1,6)	10 (8,1)	120	Ja	2 (1,7)	14 (11,7)
		Nein	2 (1,6)	110 (88,7)		Nein	2 (1,7)	102 (85,0)
Tag 57	125	Ja	3 (2,4)	10 (8,0)	120	Ja	3 (2,5)	13 (10,8)
		Nein	3 (2,4)	109 (87,2)		Nein	1 (0,8)	103 (85,8)
Tag 71	124	Ja	3 (2,4)	10 (8,1)	119	Ja	3 (2,5)	13 (10,9)
		Nein	3 (2,4)	108 (87,1)		Nein	0 (0,0)	103 (86,6)
Tag 85	124	Ja	3 (2,4)	10 (8,1)	117	Ja	2 (1,7)	14 (12,0)
		Nein	3 (2,4)	108 (87,1)		Nein	0 (0,0)	101 (86,3)
Tag 99	124	Ja	2 (1,6)	11 (8,9)	119	Ja	2 (1,7)	14 (11,8)
		Nein	3 (2,4)	108 (87,1)		Nein	0 (0,0)	103 (86,6)
Tag 113	124	Ja	2 (1,6)	11 (8,9)	119	Ja	2 (1,7)	14 (11,8)
		Nein	5 (4,0)	106 (85,5)		Nein	1 (0,8)	102 (85,7)
Tag 127	125	Ja	2 (1,6)	11 (8,8)	119	Ja	1 (0,8)	15 (12,6)
		Nein	2 (1,6)	110 (88,0)		Nein	0 (0,0)	103 (86,6)
Tag 141	125	Ja	2 (1,6)	11 (8,8)	119	Ja	3 (2,5)	13 (10,9)
		Nein	2 (1,6)	110 (88,0)		Nein	1 (0,8)	102 (85,7)
Tag 155	124	Ja	1 (0,8)	12 (9,7)	119	Ja	2 (1,7)	14 (11,8)
		Nein	3 (2,4)	108 (87,1)		Nein	1 (0,8)	102 (85,7)
Tag 169	123	Ja	1 (0,8)	12 (9,8)	117	Ja	0 (0,0)	15 (12,8)
		Nein	3 (2,4)	107 (87,0)		Nein	1 (0,9)	101 (86,3)
Tag 183	125	Ja	1 (0,8)	12 (9,6)	119	Ja	1 (0,8)	15 (12,6)
		Nein	2 (1,6)	110 (88,0)		Nein	0 (0,0)	103 (86,6)
Roter/dunkler Urin bzw. Hämoglobinurie								
Tag 8	121	Ja	27 (22,3)	42 (34,7)	117	Ja	23 (19,7)	32 (27,4)
		Nein	4 (3,3)	48 (39,7)		Nein	3 (2,6)	59 (50,4)
Tag 15	124	Ja	20 (16,1)	51 (41,1)	117	Ja	17 (14,5)	38 (32,5)
		Nein	3 (2,4)	50 (40,3)		Nein	1 (0,9)	61 (52,1)
Tag 22	121	Ja	15 (12,4)	54 (44,6)	116	Ja	8 (6,9)	47 (40,5)

Visite	Ravulizumab (N=125)				Eculizumab (N=121)			
	N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes	
			Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
		Nein	3 (2,5)	49 (40,5)		Nein	2 (1,7)	59 (50,9)
Tag 29	123	Ja	15 (12,2)	54 (43,9)	118	Ja	8 (6,8)	48 (40,7)
		Nein	3 (2,4)	51 (41,5)		Nein	4 (3,4)	58 (49,2)
Tag 43	123	Ja	16 (13,0)	54 (43,9)	118	Ja	10 (8,5)	46 (39,0)
		Nein	2 (1,6)	51 (41,5)		Nein	4 (3,4)	58 (49,2)
Tag 57	124	Ja	15 (12,1)	56 (45,2)	118	Ja	9 (7,6)	47 (39,8)
		Nein	4 (3,2)	49 (39,5)		Nein	0 (0,0)	62 (52,5)
Tag 71	123	Ja	15 (12,2)	55 (44,7)	117	Ja	10 (8,5)	46 (39,3)
		Nein	0 (0,0)	53 (43,1)		Nein	3 (2,6)	58 (49,6)
Tag 85	123	Ja	15 (12,2)	56 (45,5)	115	Ja	7 (6,1)	49 (42,6)
		Nein	2 (1,6)	50 (40,7)		Nein	5 (4,3)	54 (47,0)
Tag 99	123	Ja	13 (10,6)	57 (46,3)	117	Ja	8 (6,8)	48 (41,0)
		Nein	1 (0,8)	52 (42,3)		Nein	4 (3,4)	57 (48,7)
Tag 113	123	Ja	13 (10,6)	58 (47,2)	117	Ja	7 (6,0)	49 (41,9)
		Nein	2 (1,6)	50 (40,7)		Nein	2 (1,7)	59 (50,4)
Tag 127	124	Ja	14 (11,3)	57 (46,0)	117	Ja	7 (6,0)	49 (41,9)
		Nein	1 (0,8)	52 (41,9)		Nein	2 (1,7)	59 (50,4)
Tag 141	124	Ja	12 (9,7)	59 (47,6)	118	Ja	6 (5,1)	50 (42,4)
		Nein	2 (1,6)	51 (41,1)		Nein	1 (0,8)	61 (51,7)
Tag 155	123	Ja	11 (8,9)	60 (48,8)	118	Ja	8 (6,8)	48 (40,7)
		Nein	1 (0,8)	51 (41,5)		Nein	1 (0,8)	61 (51,7)
Tag 169	122	Ja	13 (10,7)	58 (47,5)	116	Ja	5 (4,3)	50 (43,1)
		Nein	3 (2,5)	48 (39,3)		Nein	3 (2,6)	58 (50,0)
Tag 183	125	Ja	12 (9,6)	59 (47,2)	118	Ja	8 (6,8)	48 (40,7)
		Nein	1 (0,8)	53 (42,4)		Nein	3 (2,5)	59 (50,0)
Fatigue								
Tag 8	121	Ja	57 (47,1)	20 (16,5)	119	Ja	56 (47,1)	19 (16,0)
		Nein	8 (6,6)	36 (29,8)		Nein	6 (5,0)	38 (31,9)
Tag 15	124	Ja	53 (42,7)	27 (21,8)	119	Ja	56 (47,1)	19 (16,0)

Visite	Ravulizumab (N=125)				Eculizumab (N=121)			
	N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes	
			Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
		Nein	8 (6,5)	36 (29,0)		Nein	10 (8,4)	34 (28,6)
Tag 22	122	Ja	42 (34,4)	35 (28,7)	119	Ja	43 (36,1)	32 (26,9)
		Nein	7 (5,7)	38 (31,1)		Nein	11 (9,2)	33 (27,7)
Tag 29	123	Ja	44 (35,8)	35 (28,5)	120	Ja	43 (35,8)	33 (27,5)
		Nein	4 (3,3)	40 (32,5)		Nein	7 (5,8)	37 (30,8)
Tag 43	124	Ja	40 (32,3)	39 (31,5)	120	Ja	36 (30,0)	40 (33,3)
		Nein	10 (8,1)	35 (28,2)		Nein	13 (10,8)	31 (25,8)
Tag 57	125	Ja	44 (35,2)	36 (28,8)	120	Ja	38 (31,7)	38 (31,7)
		Nein	10 (8,0)	35 (28,0)		Nein	7 (5,8)	37 (30,8)
Tag 71	124	Ja	43 (34,7)	37 (29,8)	119	Ja	36 (30,3)	40 (33,6)
		Nein	8 (6,5)	36 (29,0)		Nein	11 (9,2)	32 (26,9)
Tag 85	124	Ja	35 (28,2)	45 (36,3)	117	Ja	39 (33,3)	36 (30,8)
		Nein	12 (9,7)	32 (25,8)		Nein	8 (6,8)	34 (29,1)
Tag 99	124	Ja	32 (25,8)	47 (37,9)	119	Ja	37 (31,1)	39 (32,8)
		Nein	13 (10,5)	32 (25,8)		Nein	14 (11,8)	29 (24,4)
Tag 113	124	Ja	33 (26,6)	46 (37,1)	119	Ja	39 (32,8)	37 (31,1)
		Nein	6 (4,8)	39 (31,5)		Nein	7 (5,9)	36 (30,3)
Tag 127	125	Ja	37 (29,6)	43 (34,4)	119	Ja	41 (34,5)	35 (29,4)
		Nein	13 (10,4)	32 (25,6)		Nein	10 (8,4)	33 (27,7)
Tag 141	125	Ja	36 (28,8)	44 (35,2)	119	Ja	30 (25,2)	46 (38,7)
		Nein	9 (7,2)	36 (28,8)		Nein	6 (5,0)	37 (31,1)
Tag 155	124	Ja	34 (27,4)	45 (36,3)	119	Ja	29 (24,4)	47 (39,5)
		Nein	10 (8,1)	35 (28,2)		Nein	7 (5,9)	36 (30,3)
Tag 169	123	Ja	31 (25,2)	48 (39,0)	117	Ja	25 (21,4)	50 (42,7)
		Nein	9 (7,3)	35 (28,5)		Nein	9 (7,7)	33 (28,2)
Tag 183	125	Ja	30 (24,0)	50 (40,0)	119	Ja	31 (26,1)	45 (37,8)
		Nein	6 (4,8)	39 (31,2)		Nein	5 (4,2)	38 (31,9)
Erektile Dyfunktion								
Tag 8	121	Ja	10 (8,3)	6 (5,0)	119	Ja	10 (8,4)	10 (8,4)

Visite	Ravulizumab (N=125)				Eculizumab (N=121)			
	N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes	
			Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
		Nein	1 (0,8)	48 (39,7)		Nein	1 (0,8)	46 (38,7)
Tag 15	124	Ja	10 (8,1)	6 (4,8)	119	Ja	5 (4,2)	15 (12,6)
		Nein	2 (1,6)	47 (37,9)		Nein	1 (0,8)	46 (38,7)
Tag 22	122	Ja	9 (7,4)	7 (5,7)	119	Ja	5 (4,2)	16 (13,4)
		Nein	2 (1,6)	46 (37,7)		Nein	0 (0,0)	46 (38,7)
Tag 29	123	Ja	8 (6,5)	8 (6,5)	120	Ja	5 (4,2)	16 (13,3)
		Nein	2 (1,6)	46 (37,4)		Nein	1 (0,8)	46 (38,3)
Tag 43	124	Ja	7 (5,6)	9 (7,3)	120	Ja	6 (5,0)	15 (12,5)
		Nein	2 (1,6)	47 (37,9)		Nein	1 (0,8)	46 (38,3)
Tag 57	125	Ja	7 (5,6)	9 (7,2)	120	Ja	6 (5,0)	15 (12,5)
		Nein	2 (1,6)	47 (37,6)		Nein	0 (0,0)	47 (39,2)
Tag 71	124	Ja	5 (4,0)	10 (8,1)	119	Ja	6 (5,0)	15 (12,6)
		Nein	3 (2,4)	46 (37,1)		Nein	1 (0,8)	46 (38,7)
Tag 85	124	Ja	6 (4,8)	10 (8,1)	117	Ja	3 (2,6)	18 (15,4)
		Nein	3 (2,4)	45 (36,3)		Nein	0 (0,0)	46 (39,3)
Tag 99	124	Ja	6 (4,8)	10 (8,1)	119	Ja	4 (3,4)	17 (14,3)
		Nein	4 (3,2)	45 (36,3)		Nein	0 (0,0)	47 (39,5)
Tag 113	124	Ja	6 (4,8)	9 (7,3)	119	Ja	4 (3,4)	17 (14,3)
		Nein	5 (4,0)	44 (35,5)		Nein	1 (0,8)	46 (38,7)
Tag 127	125	Ja	6 (4,8)	10 (8,0)	119	Ja	5 (4,2)	16 (13,4)
		Nein	5 (4,0)	44 (35,2)		Nein	1 (0,8)	46 (38,7)
Tag 141	125	Ja	6 (4,8)	10 (8,0)	119	Ja	5 (4,2)	16 (13,4)
		Nein	3 (2,4)	46 (36,8)		Nein	1 (0,8)	46 (38,7)
Tag 155	124	Ja	7 (5,6)	9 (7,3)	119	Ja	4 (3,4)	17 (14,3)
		Nein	4 (3,2)	44 (35,5)		Nein	1 (0,8)	46 (38,7)
Tag 169	123	Ja	6 (4,9)	10 (8,1)	117	Ja	4 (3,4)	16 (13,7)
		Nein	4 (3,3)	43 (35,0)		Nein	0 (0,0)	47 (40,2)
Tag 183	125	Ja	6 (4,8)	10 (8,0)	119	Ja	3 (2,5)	18 (15,1)
		Nein	4 (3,2)	45 (36,0)		Nein	2 (1,7)	45 (37,8)

Visite	Ravulizumab (N=125)				Eculizumab (N=121)			
	N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes	
			Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation. Für das Symptom erektile Dysfunktion wurden nur die Angaben für männliche Patienten berücksichtigt.								

In Tabelle 4-69 sind die Einschätzungen durch den Prüfarzt zur Erfassung der klinischen Manifestationen der PNH in Form der Symptome Brustschmerzen, abdominelle Schmerzen, Dyspnoe, Dysphagie, roter/dunkler Urin bzw. Hämoglobinurie, Fatigue und erektile Dysfunktion für die Visiten bis einschließlich Tag 183 (Woche 26) der PEP dargestellt.

Der Anteil der Patienten, bei denen nach Einschätzung des Prüfarzts Brustschmerzen im Vergleich zur Baseline nicht mehr vorhanden waren, war in der Ravulizumab-Gruppe geringer als in der Eculizumab-Gruppe. So betrug dieser Anteil an Tag 183 für die Ravulizumab-Behandlung 3,2 % und für die Eculizumab-Behandlung 10,1 %. Jedoch war der Anteil der Patienten, die im Vergleich zur Baseline auch weiterhin keine Brustschmerzen hatten, zu allen Visiten in der Ravulizumab-Gruppe höher als in der Eculizumab-Gruppe. So lag dieser Anteil an Tag 183 in der Ravulizumab-Gruppe bei 94,4 % und in der Eculizumab-Gruppe bei 84,0 % und zeigte somit eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab.

Zu der Mehrzahl der Visiten war der Anteil an Patienten, bei denen nach Einschätzung des Prüfarzts abdominelle Schmerzen im Vergleich zur Baseline nicht mehr vorhanden waren, in der Ravulizumab-Gruppe größer als in der Eculizumab-Gruppe. So lag dieser Anteil unter der Behandlung mit Ravulizumab an den Tagen 43 und 183 bei 12,1 % bzw. 11,3 %, während er unter der Behandlung mit Eculizumab an beiden Tagen bei nur 9,2 % lag. Der Anteil der Patienten, bei denen im Vergleich zur Baseline laut Prüfarzt auch weiterhin keine abdominellen Schmerzen auftraten, war zur Mehrzahl der Visiten unter der Behandlung mit Eculizumab höher als unter der Behandlung mit Ravulizumab. An Tag 183 lag dieser Patientenanteil in der Ravulizumab-Gruppe bei 84,0 % und in der Eculizumab-Behandlungsgruppe 85,7 %.

Der Anteil der Patienten, bei denen laut Prüfarzt das Symptom Dyspnoe im Vergleich zur Baseline nicht mehr vorhanden war, war zur Mehrzahl der Visiten in der Eculizumab-Gruppe größer als in der Ravulizumab-Gruppe. Der numerische Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war hierbei jedoch für die meisten Visiten gering. So betrug der Anteil an Tag 183 in der Ravulizumab-Gruppe 22,4 % und in der Eculizumab-Gruppe 22,7 %. Jedoch zeigte sich hinsichtlich des Anteils der Patienten, die laut Prüfarzt auch weiterhin keine Dyspnoe hatten, zu fast allen Visiten eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab. An den Tagen 71 und 183 hatten unter der Behandlung mit Ravulizumab laut Prüfarzt 63,7 % bzw. 63,2 % der Patienten weiterhin keine Beschwerden, unter der Behandlung mit Eculizumab waren es dagegen nur 59,7 % bzw. 63,0 %.

Der Anteil der Patienten, bei denen nach Einschätzung des Prüfarzts das Symptom Dysphagie im Vergleich zur Baseline nicht mehr vorhanden war, war zu allen Visiten unter der Behandlung mit Eculizumab höher als unter der Behandlung mit Ravulizumab. Die Differenz zwischen den beiden Behandlungsarmen war jedoch jeweils gering. An den Tagen 71 und 183 betrug der Anteil in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe 8,1 % bzw. 9,6 % und in der Eculizumab-Behandlungsgruppe 10,9 % bzw. 12,6 %. Jedoch war der Anteil der Patienten, die laut Prüfarzt auch weiterhin nicht unter Dysphagie litten, unter der Behandlung mit Ravulizumab zu der Mehrheit der Visiten größer als unter der Behandlung mit Eculizumab. Zum Beispiel betrug dieser Patientenanteil an den Tagen 43 und 183 in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe 88,7 % bzw. 88,0 % und in der Eculizumab-Behandlungsgruppe nur 85,0 % bzw. 86,6 %.

Auch hinsichtlich des Anteils der Patienten, bei denen nach Einschätzung des Prüfarzts das das Symptom roter/dunkler Urin bzw. Hämoglobinurie im Vergleich zur Baseline nicht mehr vorhanden war, zeigte sich eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab. Unter der Behandlung mit Ravulizumab war dieser Patientenanteil zu allen Visiten größer als unter der Behandlung mit Eculizumab. Beispielsweise lag dieser Anteil in der Ravulizumab-Gruppe an den Tagen 15 und 183 bei 41,1 % bzw. 47,2 %, während das Symptom in der Eculizumab-Gruppe nur bei 32,5 % bzw. 40,7 % der Patienten im Vergleich zur Baseline nicht mehr vorhanden war. Der Anteil der Patienten, bei denen laut Prüfarzt das Symptom weiterhin nicht aufgetreten war, war unter der Behandlung mit Eculizumab zu allen Visiten größer als unter der Behandlung mit Ravulizumab. An Tag 183 lag der Anteil in der Ravulizumab-Gruppe bei 42,4 % und in der Eculizumab-Gruppe bei 50,0 %.

Zu der Mehrheit der Visiten war im Hinblick auf das Symptom Fatigue unter der Behandlung mit Ravulizumab bei einem größeren Anteil der Patienten im Vergleich zur Baseline ein Verschwinden des Symptoms festzustellen als unter der Behandlung mit Eculizumab. An den Tagen 15 und 183 lag der Patientenanteil in der Ravulizumab-Gruppe bei 21,8 % bzw. 40 % und in der Eculizumab-Gruppe bei 16 % bzw. 37,8 %. Der Anteil der Patienten, die laut Prüfarzt auch weiterhin keine Fatigue entwickelt hatten, war im Studienverlauf hinsichtlich der numerischen Überlegenheit einer der beiden Wirkstoffe heterogen verteilt. An den Tagen 15 und 113 betrug dieser Patientenanteil unter der Behandlung mit Ravulizumab mit 29,0 % bzw. 31,5 % und unter der Behandlung mit Eculizumab 28,6 % bzw. 30,3 %, was einer numerischen Überlegenheit von Ravulizumab entsprach. An den Tagen 57 und 183 betrug der Anteil der Patienten, die weiterhin keine Fatigue zeigten, unter der Behandlung mit Eculizumab 30,8 % bzw. 31,9 % und unter der Behandlung mit Ravulizumab 28,0 % bzw. 31,2 % zugunsten von Eculizumab.

Der Anteil der (männlichen) Patienten, bei denen nach Einschätzung des Prüfarzts das Symptom erektile Dysfunktion im Vergleich zur Baseline nicht mehr vorhanden war, war zu allen Visiten unter der Behandlung mit Eculizumab größer als unter der Behandlung mit Ravulizumab. Der Patientenanteil betrug an Tag 183 in der Ravulizumab-Gruppe 8,0 % und in der Eculizumab-Gruppe 15,1 %. Der Anteil der Patienten, die im Vergleich zur Baseline auch weiterhin nicht von einer erektilen Dysfunktion betroffen waren, war zu fast allen

Visiten unter der Behandlung mit Eculizumab höher als unter der Behandlung mit Ravulizumab. An Tag 183 lag dieser Patientenanteil bei 36 % in der Ravulizumab-Gruppe und bei 37,8 % in der Eculizumab-Gruppe.

Behandlungseffekte: Logistische Regression

Tabelle 4-70: Ergebnisse der logistischen Regression für die Einschätzung des Prüfarztes für das Vorhandensein von klinischen Manifestationen der PNH zur Baseline und an Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Gesamt (N = 246)	Behandlungs-effekt
Dyspnoe				
Patienten mit Symptom zur Baseline, n (%)	42 (33,6)	38 (31,9)	80 (32,8)	–
Adjustierter Patientenanteil (Tag 183)	0,145	0,148	–	–
95 %-KI des adjustierten Patientenanteils	(0,090; 0,226)	(0,091; 0,233)	–	–
OR (Tag 183)	–	–	–	0,972
95 %-KI der OR	–	–	–	(0,454; 2,081)
Fatigue				
Patienten mit Symptom zur Baseline, n (%)	80 (64,0)	76 (63,9)	156 (63,9)	–
Adjustierter Patientenanteil (Tag 183)	0,226	0,240	–	–
95 %-KI des adjustierten Patientenanteils	(0,156; 0,315)	(0,166; 0,332)	–	–
OR (Tag 183)	–	–	–	0,925
95 %-KI der OR	–	–	–	(0,522; 1,642)
Roter/dunkler Urin bzw. Hämoglobinurie				
Patienten mit Symptom zur Baseline, n (%)	71 (56,8)	56 (47,5)	127 (52,3)	–
Adjustierter Patientenanteil (Tag 183)	0,075	0,076	–	–
95 %-KI des adjustierten Patientenanteils	(0,039; 0,140)	(0,039; 0,143)	–	–
OR (Tag 183)	–	–	–	0,992
95 %-KI der OR	–	–	–	(0,417; 2,358)

Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Gesamt (N = 246)	Behandlungs-effekt
Die Prozentangaben beziehen sich auf Patienten, für die sowohl zur Baseline als auch zur jeweiligen Studienvisite Daten vorlagen. Die Schätzer basieren auf einem logistischen Regressionsmodell mit den folgenden Termen: Behandlung und Auftreten des jeweiligen Symptoms zur Baseline (ja/nein) als kategoriale Variable. Aus methodischen Gründen beschränkten sich diese Analysen auf Symptome, die bei mindestens 20 Patienten vorlagen.				

In Tabelle 4-70 sind die Ergebnisse der logistischen Regression für die Einschätzung des Prüfarztes für das Vorhandensein von klinischen Manifestationen der PNH in der Studie der Studie ALXN1210-PNH-301 für die Symptome Dyspnoe, Fatigue und roter/dunkler Urin bzw. Hämoglobinurie zur Baseline und an Tag 183 dargestellt. Die logistische Regression wurde nur für Symptome durchgeführt, die bei mindestens 20 Patienten festgestellt wurden.

Laut Einschätzung durch den Prüfarzt lag das Symptom Dyspnoe zur Baseline bei 33,6 % der Patienten der Ravulizumab-Gruppe und bei 31,9 % der Patienten der Eculizumab-Gruppe vor. Nach 183 Tagen Behandlung mit Ravulizumab bzw. Eculizumab betrug der adjustierte Patientenanteil mit Symptom 0,145 (95 %-KI = [0,090; 0,226]) bzw. 0,148 (95 %-KI = [0,091; 0,233]). Die OR für den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen betrug 0,972 (95 %-KI = [0,454; 2,081]). Damit waren anhand der Einschätzung durch den Prüfarzt im Hinblick auf das Auftreten von Dyspnoe keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen.

Das Symptom Fatigue lag laut Einschätzung durch den Prüfarzt bei 64,0 % der Patienten der Ravulizumab-Gruppe und 63,9 % der Patienten der Eculizumab-Gruppe vor. Nach 183 Tagen Behandlung mit Ravulizumab bzw. Eculizumab betrug der adjustierte Patientenanteil mit Symptom 0,226 (95 %-KI = [0,156; 0,315]) bzw. 0,240 (95 %-KI = [0,166; 0,332]). Die OR für den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen betrug 0,925 (95 %-KI = [0,522; 1,642]). Damit waren anhand der Einschätzung durch den Prüfarzt im Hinblick auf das Auftreten von Fatigue keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen.

Laut Einschätzung durch den Prüfarzt lag das Symptom roter/dunkler Urin bzw. Hämoglobinurie zur Baseline bei 56,8 % der Patienten der Ravulizumab-Gruppe und bei 47,5 % der Patienten der Eculizumab-Gruppe vor. Nach 183 Tagen Behandlung mit Ravulizumab bzw. Eculizumab betrug der adjustierte Patientenanteil mit Symptom 0,075 (95 %-KI = [0,039; 0,140]) bzw. 0,076 (95 %-KI = [0,039; 0,143]). Die OR für den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen betrug 0,992 (95 %-KI = [0,417; 2,358]). Damit waren anhand der Einschätzung durch den Prüfarzt im Hinblick auf das Auftreten des Symptoms roter/dunkler Urin bzw. Hämoglobinurie keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen.

Extensionsphase (EP)

Tabelle 4-71: Einschätzung des Prüfarztes für das Vorhandensein von klinischen Manifestationen der PNH zur Baseline und bis Tag 365 (Woche 52) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (Extensionsset) mit Ravulizumab

Visite	Ravulizumab (N=124)				Eculizumab zu Ravulizumab (N=119)			
	N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes	
			Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
Brustschmerzen								
Tag 8	120	Ja	0 (0,0)	4 (3,3)	118	Ja	10 (8,5)	7 (5,9)
		Nein	1 (0,8)	115 (95,8)		Nein	0 (0,0)	101 (85,6)
Tag 15	123	Ja	3 (2,4)	2 (1,6)	118	Ja	10 (8,5)	7 (5,9)
		Nein	3 (2,4)	115 (93,5)		Nein	2 (1,7)	99 (83,9)
Tag 22	121	Ja	1 (0,8)	3 (2,5)	118	Ja	8 (6,8)	9 (7,6)
		Nein	6 (5,0)	111 (91,7)		Nein	4 (3,4)	97 (82,2)
Tag 29	122	Ja	1 (0,8)	4 (3,3)	119	Ja	7 (5,9)	10 (8,4)
		Nein	2 (1,6)	115 (94,3)		Nein	4 (3,4)	98 (82,4)
Tag 43	123	Ja	2 (1,6)	3 (2,4)	119	Ja	1 (0,8)	16 (13,4)
		Nein	4 (3,3)	114 (92,7)		Nein	4 (3,4)	98 (82,4)
Tag 57	124	Ja	2 (1,6)	3 (2,4)	118	Ja	2 (1,7)	15 (12,7)
		Nein	1 (0,8)	118 (95,2)		Nein	5 (4,2)	96 (81,4)
Tag 71	123	Ja	2 (1,6)	3 (2,4)	118	Ja	3 (2,5)	14 (11,9)
		Nein	4 (3,3)	114 (92,7)		Nein	3 (2,5)	98 (83,1)
Tag 85	123	Ja	1 (0,8)	4 (3,3)	117	Ja	3 (2,6)	14 (12,0)
		Nein	4 (3,3)	114 (92,7)		Nein	2 (1,7)	98 (83,8)
Tag 99	123	Ja	2 (1,6)	3 (2,4)	119	Ja	3 (2,5)	14 (11,8)
		Nein	6 (4,9)	112 (91,1)		Nein	1 (0,8)	101 (84,9)
Tag 113	123	Ja	1 (0,8)	4 (3,3)	119	Ja	1 (0,8)	16 (13,4)
		Nein	4 (3,3)	114 (92,7)		Nein	4 (3,4)	98 (82,4)
Tag 127	124	Ja	2 (1,6)	3 (2,4)	119	Ja	3 (2,5)	14 (11,8)
		Nein	4 (3,2)	115 (92,7)		Nein	4 (3,4)	98 (82,4)
Tag 141	124	Ja	1 (0,8)	4 (3,2)	119	Ja	3 (2,5)	14 (11,8)
		Nein	4 (3,2)	115 (92,7)		Nein	2 (1,7)	100 (84,0)

Visite	Ravulizumab (N=124)				Eculizumab zu Ravulizumab (N=119)			
	N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes	
			Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
Tag 155	123	Ja	1 (0,8)	4 (3,3)	119	Ja	2 (1,7)	15 (12,6)
		Nein	5 (4,1)	113 (91,9)		Nein	2 (1,7)	100 (84,0)
Tag 169	122	Ja	2 (1,6)	3 (2,5)	117	Ja	3 (2,6)	14 (12,0)
		Nein	4 (3,3)	113 (92,6)		Nein	1 (0,9)	99 (84,6)
Tag 183	124	Ja	1 (0,8)	4 (3,2)	119	Ja	5 (4,2)	12 (10,1)
		Nein	2 (1,6)	117 (94,4)		Nein	2 (1,7)	100 (84,0)
Tag 197	-	Ja	-	-		Ja	4 (3,4)	13 (10,9)
		Nein	-	-		Nein	4 (3,4)	98 (82,4)
Tag 225	-	Ja	-	-		Ja	0 (0,0)	14 (13,7)
		Nein	-	-		Nein	1 (1,0)	87 (85,3)
Tag 253	124	Ja	1 (0,8)	4 (3,2)	118	Ja	2 (1,7)	15 (12,7)
		Nein	5 (4,0)	114 (91,9)		Nein	2 (1,7)	99 (83,9)
Tag 309	122	Ja	1 (0,8)	4 (3,3)	115	Ja	1 (0,9)	15 (13,0)
		Nein	6 (4,9)	111 (91,0)		Nein	2 (1,7)	97 (84,3)
Tag 365	121	Ja	1 (0,8)	3 (2,5)	116	Ja	3 (2,6)	13 (11,2)
		Nein	7 (5,8)	110 (90,9)		Nein	3 (2,6)	97 (83,6)
Abdominelle Schmerzen								
Tag 8	120	Ja	4 (3,3)	13 (10,8)	118	Ja	6 (5,1)	9 (7,6)
		Nein	2 (1,7)	101 (84,2)		Nein	6 (5,1)	97 (82,2)
Tag 15	123	Ja	3 (2,4)	14 (11,4)	118	Ja	6 (5,1)	9 (7,6)
		Nein	3 (2,4)	103 (83,7)		Nein	4 (3,4)	99 (83,9)
Tag 22	121	Ja	2 (1,7)	14 (11,6)	118	Ja	4 (3,4)	11 (9,3)
		Nein	4 (3,3)	101 (83,5)		Nein	1 (0,8)	102 (86,4)
Tag 29	122	Ja	4 (3,3)	12 (9,8)	119	Ja	2 (1,7)	13 (10,9)
		Nein	3 (2,5)	103 (84,4)		Nein	2 (1,7)	102 (85,7)
Tag 43	123	Ja	1 (0,8)	15 (12,2)	119	Ja	4 (3,4)	11 (9,2)
		Nein	4 (3,3)	103 (83,7)		Nein	2 (1,7)	102 (85,7)
Tag 57	124	Ja	1 (0,8)	16 (12,9)	118	Ja	3 (2,5)	12 (10,2)

Visite	Ravulizumab (N=124)				Eculizumab zu Ravulizumab (N=119)			
	N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes	
			Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
		Nein	4 (3,2)	103 (83,1)		Nein	2 (1,7)	101 (85,6)
Tag 71	123	Ja	1 (0,8)	16 (13,0)	118	Ja	2 (1,7)	13 (11,0)
		Nein	4 (3,3)	102 (82,9)		Nein	4 (3,4)	99 (83,9)
Tag 85	123	Ja	3 (2,4)	14 (11,4)	117	Ja	4 (3,4)	11 (9,4)
		Nein	5 (4,1)	101 (82,1)		Nein	2 (1,7)	100 (85,5)
Tag 99	123	Ja	3 (2,4)	13 (10,6)	119	Ja	4 (3,4)	11 (9,2)
		Nein	3 (2,4)	104 (84,6)		Nein	4 (3,4)	100 (84,0)
Tag 113	123	Ja	3 (2,4)	14 (11,4)	119	Ja	2 (1,7)	13 (10,9)
		Nein	3 (2,4)	103 (83,7)		Nein	3 (2,5)	101 (84,9)
Tag 127	124	Ja	1 (0,8)	16 (12,9)	119	Ja	2 (1,7)	13 (10,9)
		Nein	5 (4,0)	102 (82,3)		Nein	2 (1,7)	102 (85,7)
Tag 141	124	Ja	3 (2,4)	14 (11,3)	119	Ja	1 (0,8)	14 (11,8)
		Nein	7 (5,6)	100 (80,6)		Nein	2 (1,7)	102 (85,7)
Tag 155	123	Ja	2 (1,6)	15 (12,2)	119	Ja	2 (1,7)	13 (10,9)
		Nein	5 (4,1)	101 (82,1)		Nein	2 (1,7)	102 (85,7)
Tag 169	122	Ja	4 (3,3)	13 (10,7)	117	Ja	3 (2,6)	11 (9,4)
		Nein	4 (3,3)	101 (82,8)		Nein	4 (3,4)	99 (84,6)
Tag 183	124	Ja	3 (2,4)	14 (11,3)	119	Ja	4 (3,4)	11 (9,2)
		Nein	3 (2,4)	104 (83,9)		Nein	2 (1,7)	102 (85,7)
Tag 197	-	Ja	-	-	119	Ja	3 (2,5)	12 (10,1)
		Nein	-	-		Nein	9 (7,6)	95 (79,8)
Tag 225	-	Ja	-	-	102	Ja	2 (2,0)	11 (10,8)
		Nein	-	-		Nein	1 (1,0)	88 (86,3)
Tag 253	124	Ja	3 (2,4)	14 (11,3)	118	Ja	3 (2,5)	12 (10,2)
		Nein	3 (2,4)	104 (83,9)		Nein	1 (0,8)	102 (86,4)
Tag 309	122	Ja	2 (1,6)	14 (11,5)	115	Ja	2 (1,7)	12 (10,4)
		Nein	2 (1,6)	104 (85,2)		Nein	1 (0,9)	100 (87,0)
Tag 365	121	Ja	3 (2,5)	13 (10,7)	116	Ja	4 (3,4)	10 (8,6)

Visite	Ravulizumab (N=124)				Eculizumab zu Ravulizumab (N=119)			
	N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes	
			Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
		Nein	4 (3,3)	101 (83,5)		Nein	1 (0,9)	101 (87,1)
Dyspnoe								
Tag 8	120	Ja	25 (20,8)	15 (12,5)	118	Ja	21 (17,8)	16 (13,6)
		Nein	6 (5,0)	74 (61,7)		Nein	9 (7,6)	72 (61,0)
Tag 15	123	Ja	23 (18,7)	19 (15,4)	118	Ja	16 (13,6)	22 (18,6)
		Nein	9 (7,3)	72 (58,5)		Nein	10 (8,5)	70 (59,3)
Tag 22	121	Ja	18 (14,9)	21 (17,4)	118	Ja	16 (13,6)	22 (18,6)
		Nein	7 (5,8)	75 (62,0)		Nein	7 (5,9)	73 (61,9)
Tag 29	122	Ja	22 (18,0)	19 (15,6)	119	Ja	12 (10,1)	26 (21,8)
		Nein	9 (7,4)	72 (59,0)		Nein	7 (5,9)	74 (62,2)
Tag 43	123	Ja	23 (18,7)	18 (14,6)	119	Ja	14 (11,8)	24 (20,2)
		Nein	6 (4,9)	76 (61,8)		Nein	9 (7,6)	72 (60,5)
Tag 57	124	Ja	23 (18,5)	19 (15,3)	118	Ja	14 (11,9)	24 (20,3)
		Nein	6 (4,8)	76 (61,3)		Nein	5 (4,2)	75 (63,6)
Tag 71	123	Ja	17 (13,8)	24 (19,5)	118	Ja	13 (11,0)	25 (21,2)
		Nein	4 (3,3)	78 (63,4)		Nein	10 (8,5)	70 (59,3)
Tag 85	123	Ja	22 (17,9)	19 (15,4)	117	Ja	16 (13,7)	22 (18,8)
		Nein	5 (4,1)	77 (62,6)		Nein	8 (6,8)	71 (60,7)
Tag 99	123	Ja	20 (16,3)	22 (17,9)	119	Ja	11 (9,2)	27 (22,7)
		Nein	7 (5,7)	74 (60,2)		Nein	8 (6,7)	73 (61,3)
Tag 113	123	Ja	18 (14,6)	23 (18,7)	119	Ja	11 (9,2)	27 (22,7)
		Nein	4 (3,3)	78 (63,4)		Nein	6 (5,0)	75 (63,0)
Tag 127	124	Ja	15 (12,1)	27 (21,8)	119	Ja	15 (12,6)	23 (19,3)
		Nein	6 (4,8)	76 (61,3)		Nein	4 (3,4)	77 (64,7)
Tag 141	124	Ja	16 (12,9)	26 (21,0)	119	Ja	11 (9,2)	27 (22,7)
		Nein	4 (3,2)	78 (62,9)		Nein	7 (5,9)	74 (62,2)
Tag 155	123	Ja	12 (9,8)	30 (24,4)	119	Ja	7 (5,9)	31 (26,1)
		Nein	2 (1,6)	79 (64,2)		Nein	6 (5,0)	75 (63,0)

Visite	Ravulizumab (N=124)				Eculizumab zu Ravulizumab (N=119)			
	N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes	
			Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
Tag 169	122	Ja	16 (13,1)	26 (21,3)	117	Ja	10 (8,5)	27 (23,1)
		Nein	5 (4,1)	75 (61,5)		Nein	7 (6,0)	73 (62,4)
Tag 183	124	Ja	14 (11,3)	28 (22,6)	119	Ja	11 (9,2)	27 (22,7)
		Nein	4 (3,2)	78 (62,9)		Nein	6 (5,0)	75 (63,0)
Tag 197	-	Ja	-	-	119	Ja	9 (7,6)	29 (24,4)
		Nein	-	-		Nein	4 (3,4)	77 (64,7)
Tag 225	-	Ja	-	-	102	Ja	5 (4,9)	23 (22,5)
		Nein	-	-		Nein	8 (7,8)	66 (64,7)
Tag 253	124	Ja	17 (13,7)	25 (20,2)	118	Ja	15 (12,7)	22 (18,6)
		Nein	6 (4,8)	76 (61,3)		Nein	10 (8,5)	71 (60,2)
Tag 309	122	Ja	13 (10,7)	29 (23,8)	115	Ja	12 (10,4)	24 (20,9)
		Nein	7 (5,7)	73 (59,8)		Nein	6 (5,2)	73 (63,5)
Tag 365	121	Ja	14 (11,6)	28 (23,1)	116	Ja	11 (9,5)	25 (21,6)
		Nein	7 (5,8)	72 (59,5)		Nein	5 (4,3)	75 (64,7)
Dysphagie								
Tag 8	120	Ja	4 (3,3)	9 (7,5)	118	Ja	3 (2,5)	12 (10,2)
		Nein	4 (3,3)	103 (85,8)		Nein	0 (0,0)	103 (87,3)
Tag 15	123	Ja	3 (2,4)	10 (8,1)	118	Ja	3 (2,5)	13 (11,0)
		Nein	2 (1,6)	108 (87,8)		Nein	0 (0,0)	102 (86,4)
Tag 22	121	Ja	3 (2,5)	8 (6,6)	118	Ja	3 (2,5)	13 (11,0)
		Nein	3 (2,5)	107 (88,4)		Nein	0 (0,0)	102 (86,4)
Tag 29	122	Ja	1 (0,8)	11 (9,0)	119	Ja	2 (1,7)	14 (11,8)
		Nein	5 (4,1)	105 (86,1)		Nein	0 (0,0)	103 (86,6)
Tag 43	123	Ja	2 (1,6)	10 (8,1)	119	Ja	2 (1,7)	14 (11,8)
		Nein	2 (1,6)	109 (88,6)		Nein	2 (1,7)	101 (84,9)
Tag 57	124	Ja	3 (2,4)	10 (8,1)	118	Ja	3 (2,5)	13 (11,0)
		Nein	3 (2,4)	108 (87,1)		Nein	1 (0,8)	101 (85,6)
Tag 71	123	Ja	3 (2,4)	10 (8,1)	118	Ja	3 (2,5)	13 (11,0)

Visite	Ravulizumab (N=124)				Eculizumab zu Ravulizumab (N=119)			
	N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes	
			Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
		Nein	3 (2,4)	107 (87,0)		Nein	0 (0,0)	102 (86,4)
Tag 85	123	Ja	3 (2,4)	10 (8,1)	117	Ja	2 (1,7)	14 (12,0)
		Nein	3 (2,4)	107 (87,0)		Nein	0 (0,0)	101 (86,3)
Tag 99	123	Ja	2 (1,6)	11 (8,9)	119	Ja	2 (1,7)	14 (11,8)
		Nein	3 (2,4)	107 (87,0)		Nein	0 (0,0)	103 (86,6)
Tag 113	123	Ja	2 (1,6)	11 (8,9)	119	Ja	2 (1,7)	14 (11,8)
		Nein	5 (4,1)	105 (85,4)		Nein	1 (0,8)	102 (85,7)
Tag 127	124	Ja	2 (1,6)	11 (8,9)	119	Ja	1 (0,8)	15 (12,6)
		Nein	2 (1,6)	109 (87,9)		Nein	0 (0,0)	103 (86,6)
Tag 141	124	Ja	2 (1,6)	11 (8,9)	119	Ja	3 (2,5)	13 (10,9)
		Nein	2 (1,6)	109 (87,9)		Nein	1 (0,8)	102 (85,7)
Tag 155	123	Ja	1 (0,8)	12 (9,8)	119	Ja	2 (1,7)	14 (11,8)
		Nein	3 (2,4)	107 (87,0)		Nein	1 (0,8)	102 (85,7)
Tag 169	122	Ja	1 (0,8)	12 (9,8)	117	Ja	0 (0,0)	15 (12,8)
		Nein	3 (2,5)	106 (86,9)		Nein	1 (0,9)	101 (86,3)
Tag 183	124	Ja	1 (0,8)	12 (9,7)	119	Ja	1 (0,8)	15 (12,6)
		Nein	2 (1,6)	109 (87,9)		Nein	0 (0,0)	103 (86,6)
Tag 197	-	Ja	-	-	119	Ja	1 (0,8)	15 (12,6)
		Nein	-	-		Nein	1 (0,8)	102 (85,7)
Tag 225	-	Ja	-	-	102	Ja	1 (1,0)	13 (12,7)
		Nein	-	-		Nein	0 (0,0)	88 (86,3)
Tag 253	124	Ja	1 (0,8)	12 (9,7)	118	Ja	2 (1,7)	14 (11,9)
		Nein	2 (1,6)	109 (87,9)		Nein	0 (0,0)	102 (86,4)
Tag 309	122	Ja	1 (0,8)	12 (9,8)	115	Ja	1 (0,9)	15 (13,0)
		Nein	2 (1,6)	107 (87,7)		Nein	0 (0,0)	99 (86,1)
Tag 365	121	Ja	1 (0,8)	12 (9,9)	116	Ja	4 (3,4)	12 (10,3)
		Nein	0 (0,0)	108 (89,3)		Nein	2 (1,7)	98 (84,5)
Roter/dunkler Urin bzw. Hämoglobinurie								

Visite	Ravulizumab (N=124)				Eculizumab zu Ravulizumab (N=119)			
	N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes	
			Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
Tag 8	120	Ja	27 (22,5)	42 (35,0)	116	Ja	23 (19,8)	32 (27,6)
		Nein	4 (3,3)	47 (39,2)		Nein	3 (2,6)	58 (50,0)
Tag 15	123	Ja	20 (16,3)	51 (41,5)	116	Ja	17 (14,7)	38 (32,8)
		Nein	3 (2,4)	49 (39,8)		Nein	1 (0,9)	60 (51,7)
Tag 22	120	Ja	15 (12,5)	54 (45,0)	115	Ja	8 (7,0)	47 (40,9)
		Nein	3 (2,5)	48 (40,0)		Nein	2 (1,7)	58 (50,4)
Tag 29	122	Ja	15 (12,3)	54 (44,3)	117	Ja	8 (6,8)	48 (41,0)
		Nein	3 (2,5)	50 (41,0)		Nein	4 (3,4)	57 (48,7)
Tag 43	122	Ja	16 (13,1)	54 (44,3)	117	Ja	10 (8,5)	46 (39,3)
		Nein	2 (1,6)	50 (41,0)		Nein	4 (3,4)	57 (48,7)
Tag 57	123	Ja	15 (12,2)	56 (45,5)	116	Ja	9 (7,8)	47 (40,5)
		Nein	4 (3,3)	48 (39,0)		Nein	0 (0,0)	60 (51,7)
Tag 71	122	Ja	15 (12,3)	55 (45,1)	116	Ja	10 (8,6)	46 (39,7)
		Nein	0 (0,0)	52 (42,6)		Nein	3 (2,6)	57 (49,1)
Tag 85	122	Ja	15 (12,3)	56 (45,9)	115	Ja	7 (6,1)	49 (42,6)
		Nein	2 (1,6)	49 (40,2)		Nein	5 (4,3)	54 (47,0)
Tag 99	122	Ja	13 (10,7)	57 (46,7)	117	Ja	8 (6,8)	48 (41,0)
		Nein	1 (0,8)	51 (41,8)		Nein	4 (3,4)	57 (48,7)
Tag 113	122	Ja	13 (10,7)	58 (47,5)	117	Ja	7 (6,0)	49 (41,9)
		Nein	2 (1,6)	49 (40,2)		Nein	2 (1,7)	59 (50,4)
Tag 127	123	Ja	14 (11,4)	57 (46,3)	117	Ja	7 (6,0)	49 (41,9)
		Nein	1 (0,8)	51 (41,5)		Nein	2 (1,7)	59 (50,4)
Tag 141	123	Ja	12 (9,8)	59 (48,0)	118	Ja	6 (5,1)	50 (42,4)
		Nein	2 (1,6)	50 (40,7)		Nein	1 (0,8)	61 (51,7)
Tag 155	122	Ja	11 (9,0)	60 (49,2)	118	Ja	8 (6,8)	48 (40,7)
		Nein	1 (0,8)	50 (41,0)		Nein	1 (0,8)	61 (51,7)
Tag 169	121	Ja	13 (10,7)	58 (47,9)	116	Ja	5 (4,3)	50 (43,1)
		Nein	3 (2,5)	47 (38,8)		Nein	3 (2,6)	58 (50,0)

Visite	Ravulizumab (N=124)				Eculizumab zu Ravulizumab (N=119)			
	N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes	
			Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
Tag 183	124	Ja	12 (9,7)	59 (47,6)	118	Ja	8 (6,8)	48 (40,7)
		Nein	1 (0,8)	52 (41,9)		Nein	3 (2,5)	59 (50,0)
Tag 197	-	Ja	-	-		Ja	9 (7,6)	47 (39,8)
		Nein	-	-		Nein	1 (0,8)	61 (51,7)
Tag 225	-	Ja	-	-		Ja	5 (5,0)	40 (39,6)
		Nein	-	-		Nein	3 (3,0)	53 (52,5)
Tag 253	124	Ja	11 (8,9)	60 (48,4)	117	Ja	6 (5,1)	49 (41,9)
		Nein	2 (1,6)	51 (41,1)		Nein	4 (3,4)	58 (49,6)
Tag 309	122	Ja	14 (11,5)	57 (46,7)	114	Ja	6 (5,3)	48 (42,1)
		Nein	1 (0,8)	50 (41,0)		Nein	5 (4,4)	55 (48,2)
Tag 365	121	Ja	13 (10,7)	57 (47,1)	115	Ja	6 (5,2)	48 (41,7)
		Nein	2 (1,7)	49 (40,5)		Nein	2 (1,7)	59 (51,3)
Fatigue								
Tag 8	120	Ja	57 (47,5)	20 (16,7)	118	Ja	56 (47,5)	19 (16,1)
		Nein	8 (6,7)	35 (29,2)		Nein	6 (5,1)	37 (31,4)
Tag 15	123	Ja	53 (43,1)	27 (22,0)	118	Ja	56 (47,5)	19 (16,1)
		Nein	8 (6,5)	35 (28,5)		Nein	10 (8,5)	33 (28,0)
Tag 22	121	Ja	42 (34,7)	35 (28,9)	118	Ja	43 (36,4)	32 (27,1)
		Nein	7 (5,8)	37 (30,6)		Nein	11 (9,3)	32 (27,1)
Tag 29	122	Ja	44 (36,1)	35 (28,7)	119	Ja	43 (36,1)	33 (27,7)
		Nein	4 (3,3)	39 (32,0)		Nein	7 (5,9)	36 (30,3)
Tag 43	123	Ja	40 (32,5)	39 (31,7)	119	Ja	36 (30,3)	40 (33,6)
		Nein	10 (8,1)	34 (27,6)		Nein	13 (10,9)	30 (25,2)
Tag 57	124	Ja	44 (35,5)	36 (29,0)	118	Ja	38 (32,2)	38 (32,2)
		Nein	9 (7,3)	35 (28,2)		Nein	7 (5,9)	35 (29,7)
Tag 71	123	Ja	43 (35,0)	37 (30,1)	118	Ja	36 (30,5)	40 (33,9)
		Nein	8 (6,5)	35 (28,5)		Nein	11 (9,3)	31 (26,3)
Tag 85	123	Ja	35 (28,5)	45 (36,6)	117	Ja	39 (33,3)	36 (30,8)

Visite	Ravulizumab (N=124)				Eculizumab zu Ravulizumab (N=119)			
	N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes	
			Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
		Nein	12 (9,8)	31 (25,2)		Nein	8 (6,8)	34 (29,1)
Tag 99	123	Ja	32 (26,0)	47 (38,2)	119	Ja	37 (31,1)	39 (32,8)
		Nein	13 (10,6)	31 (25,2)		Nein	14 (11,8)	29 (24,4)
Tag 113	123	Ja	33 (26,8)	46 (37,4)	119	Ja	39 (32,8)	37 (31,1)
		Nein	6 (4,9)	38 (30,9)		Nein	7 (5,9)	36 (30,3)
Tag 127	124	Ja	37 (29,8)	43 (34,7)	119	Ja	41 (34,5)	35 (29,4)
		Nein	13 (10,5)	31 (25,0)		Nein	10 (8,4)	33 (27,7)
Tag 141	124	Ja	36 (29,0)	44 (35,5)	119	Ja	30 (25,2)	46 (38,7)
		Nein	9 (7,3)	35 (28,2)		Nein	6 (5,0)	37 (31,1)
Tag 155	123	Ja	34 (27,6)	45 (36,6)	119	Ja	29 (24,4)	47 (39,5)
		Nein	10 (8,1)	34 (27,6)		Nein	7 (5,9)	36 (30,3)
Tag 169	122	Ja	31 (25,4)	48 (39,3)	117	Ja	25 (21,4)	50 (42,7)
		Nein	9 (7,4)	34 (27,9)		Nein	9 (7,7)	33 (28,2)
Tag 183	124	Ja	30 (24,2)	50 (40,3)	119	Ja	31 (26,1)	45 (37,8)
		Nein	6 (4,8)	38 (30,6)		Nein	5 (4,2)	38 (31,9)
Tag 197	-	Ja	-	-	119	Ja	26 (21,8)	50 (42,0)
		Nein	-	-		Nein	5 (4,2)	38 (31,9)
Tag 225	-	Ja	-	-	102	Ja	23 (22,5)	40 (39,2)
		Nein	-	-		Nein	7 (6,9)	32 (31,4)
Tag 253	124	Ja	35 (28,2)	45 (36,3)	118	Ja	26 (22,0)	49 (41,5)
		Nein	11 (8,9)	33 (26,6)		Nein	7 (5,9)	36 (30,5)
Tag 309	122	Ja	30 (24,6)	48 (39,3)	115	Ja	28 (24,3)	45 (39,1)
		Nein	10 (8,2)	34 (27,9)		Nein	11 (9,6)	31 (27,0)
Tag 365	121	Ja	34 (28,1)	44 (36,4)	116	Ja	28 (24,1)	46 (39,7)
		Nein	6 (5,0)	37 (30,6)		Nein	10 (8,6)	32 (27,6)
Erektile Dysfunktion								
Tag 8	120	Ja	10 (8,3)	6 (5,0)	118	Ja	10 (8,5)	10 (8,5)
		Nein	1 (0,8)	47 (39,2)		Nein	1 (0,8)	46 (39,0)

Visite	Ravulizumab (N=124)				Eculizumab zu Ravulizumab (N=119)			
	N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes	
			Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
Tag 15	123	Ja	10 (8,1)	6 (4,9)	118	Ja	5 (4,2)	15 (12,7)
		Nein	2 (1,6)	46 (37,4)		Nein	1 (0,8)	46 (39,0)
Tag 22	121	Ja	9 (7,4)	7 (5,8)	118	Ja	5 (4,2)	16 (13,6)
		Nein	1 (0,8)	46 (38,0)		Nein	0 (0,0)	46 (39,0)
Tag 29	122	Ja	8 (6,6)	8 (6,6)	119	Ja	5 (4,2)	16 (13,4)
		Nein	1 (0,8)	46 (37,7)		Nein	1 (0,8)	46 (38,7)
Tag 43	123	Ja	7 (5,7)	9 (7,3)	119	Ja	6 (5,0)	15 (12,6)
		Nein	1 (0,8)	47 (38,2)		Nein	1 (0,8)	46 (38,7)
Tag 57	124	Ja	7 (5,6)	9 (7,3)	118	Ja	6 (5,1)	15 (12,7)
		Nein	1 (0,8)	47 (37,9)		Nein	0 (0,0)	46 (39,0)
Tag 71	123	Ja	5 (4,1)	10 (8,1)	118	Ja	6 (5,1)	15 (12,7)
		Nein	2 (1,6)	46 (37,4)		Nein	1 (0,8)	46 (39,0)
Tag 85	123	Ja	6 (4,9)	10 (8,1)	117	Ja	3 (2,6)	18 (15,4)
		Nein	2 (1,6)	45 (36,6)		Nein	0 (0,0)	46 (39,3)
Tag 99	123	Ja	6 (4,9)	10 (8,1)	119	Ja	4 (3,4)	17 (14,3)
		Nein	3 (2,4)	45 (36,6)		Nein	0 (0,0)	47 (39,5)
Tag 113	123	Ja	6 (4,9)	9 (7,3)	119	Ja	4 (3,4)	17 (14,3)
		Nein	4 (3,3)	44 (35,8)		Nein	1 (0,8)	46 (38,7)
Tag 127	124	Ja	6 (4,8)	10 (8,1)	119	Ja	5 (4,2)	16 (13,4)
		Nein	4 (3,2)	44 (35,5)		Nein	1 (0,8)	46 (38,7)
Tag 141	124	Ja	6 (4,8)	10 (8,1)	119	Ja	5 (4,2)	16 (13,4)
		Nein	2 (1,6)	46 (37,1)		Nein	1 (0,8)	46 (38,7)
Tag 155	123	Ja	7 (5,7)	9 (7,3)	119	Ja	4 (3,4)	17 (14,3)
		Nein	3 (2,4)	44 (35,8)		Nein	1 (0,8)	46 (38,7)
Tag 169	122	Ja	6 (4,9)	10 (8,2)	117	Ja	4 (3,4)	16 (13,7)
		Nein	3 (2,5)	43 (35,2)		Nein	0 (0,0)	47 (40,2)
Tag 183	124	Ja	6 (4,8)	10 (8,1)	119	Ja	3 (2,5)	18 (15,1)
		Nein	3 (2,4)	45 (36,3)		Nein	2 (1,7)	45 (37,8)

Visite	Ravulizumab (N=124)				Eculizumab zu Ravulizumab (N=119)			
	N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes	
			Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
Tag 197	-	Ja	-	-		Ja	4 (3,4)	17 (14,3)
		Nein	-	-		Nein	0 (0,0)	47 (39,5)
Tag 225	-	Ja	-	-		Ja	5 (4,9)	12 (11,8)
		Nein	-	-		Nein	2 (2,0)	38 (37,3)
Tag 253	124	Ja	5 (4,0)	11 (8,9)	118	Ja	5 (4,2)	16 (13,6)
		Nein	3 (2,4)	45 (36,3)		Nein	2 (1,7)	45 (38,1)
Tag 309	122	Ja	6 (4,9)	10 (8,2)	115	Ja	4 (3,5)	16 (13,9)
		Nein	3 (2,5)	45 (36,9)		Nein	1 (0,9)	44 (38,3)
Tag 365	121	Ja	6 (5,0)	10 (8,3)	116	Ja	5 (4,3)	15 (12,9)
		Nein	3 (2,5)	45 (37,2)		Nein	1 (0,9)	45 (38,8)

Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.
Für das Symptom erektile Dysfunktion wurden nur die Angaben für männliche Patienten berücksichtigt.

In Tabelle 4-71 sind die Einschätzungen des Prüfarztes für das Vorhandensein der Symptome Brustschmerzen, abdominelle Schmerzen, Dyspnoe, Dysphagie, roter/dunkler Urin bzw. Hämoglobinurie, Fatigue und Erektile Dysfunktion bis einschließlich der Visite an Tag 365 (Woche 52) dargestellt.

Der Anteil der Patienten, bei denen nach Einschätzung des Prüfarzts Brustschmerzen im Vergleich zur Baseline nicht mehr vorhanden waren, war zu allen Studienvisiten unter der Behandlung mit Ravulizumab geringer als unter der Behandlung mit Eculizumab und dann Ravulizumab. An Tag 365 betrug dieser Anteil in der Ravulizumab-Gruppe 2,5 % und in der Gruppe, die von Eculizumab auf eine Behandlung mit Ravulizumab umgestellt wurde, 11,2 %. Dagegen war der Anteil der Patienten, bei denen im Vergleich zur Baseline auch weiterhin keine Brustschmerzen auftraten, zu allen Visiten in der Ravulizumab-Gruppe höher als in der Eculizumab-zu-Ravulizumab-Gruppe. Ein deutlicher Unterschied in diesem Patientenanteil zeigte sich an Tag 365, an dem der Patientenanteil in der Ravulizumab-Gruppe bei 90,9 % und in der Eculizumab-zu-Ravulizumab-Gruppe bei 83,6 % lag.

Zu der Mehrzahl der Visiten war der Anteil an Patienten, bei denen laut Prüfarzt abdominelle Schmerzen im Vergleich zur Baseline nicht mehr vorhanden waren, in der Ravulizumab-Gruppe größer als in der Eculizumab-zu-Ravulizumab-Gruppe. So lag dieser Anteil für die Ravulizumab-Behandlung an Tag 365 bei 10,7 %, während er für die Umstellung der Behandlung von Eculizumab auf Ravulizumab bei 8,6 % betrug. Damit zeigte sich eine numerische Überlegenheit für die durchgehende Behandlung mit Ravulizumab. Der Anteil

der Patienten, bei denen laut Prüfarzt weiterhin keine abdominellen Schmerzen auftraten, lag an Tag 365 in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe bei 83,5 % und in der Eculizumab-zu-Ravulizumab-zu-Behandlungsgruppe bei 87,1 %.

Der Anteil der Patienten, bei denen das Symptom Dyspnoe nach Einschätzung des Prüfarzts im Vergleich zur Baseline nicht mehr vorhanden war, war unter der Behandlung mit Ravulizumab zu fast allen Visiten größer als für die Umstellung der Behandlung von Eculizumab auf Ravulizumab. Die Differenz zwischen den Behandlungsarmen war jedoch gering. So betrug der Patientenanteil an Tag 365 in der Ravulizumab-Gruppe 23,1 % und in der Eculizumab-zu-Ravulizumab-Gruppe 21,6 %. Der Anteil der Patienten, die nach Einschätzung des Prüfarzt auch weiterhin keine Dyspnoe hatten, betrug an Tag 365 in der Ravulizumab-Gruppe 59,5 % und in der Eculizumab-zu-Ravulizumab-Gruppe 64,7 %.

Der Anteil der Patienten, bei denen laut Prüfarzt Dysphagie im Vergleich zur Baseline nicht mehr vorhanden war, war zu allen Visiten für die Umstellung der Behandlung von Eculizumab auf Ravulizumab höher als unter der durchgehenden Behandlung mit Ravulizumab. Hierbei war die Differenz zwischen den beiden Behandlungsarmen jedoch gering. An Tag 365 betrug der Anteil in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe 9,9 % und in der Eculizumab-zu-Ravulizuamb-Behandlungsgruppe 10,3 %. Für den Anteil der Patienten, bei denen laut Prüfarzt auch weiterhin keine Dysphagie auftrat, zeigte sich dagegen zur Mehrzahl der Visiten eine numerische Überlegenheit der durchgehenden Ravulizumab-Behandlung. So betrug dieser Patientenanteil an Tag 365 in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe 89,3 % und in der Eculizumab-zu-Ravulizumab-zu-Behandlungsgruppe 84,5 %.

Der Anteil der Patienten, bei denen laut Prüfarzt das Symptom roter/dunkler Urin bzw. Hämoglobinurie im Vergleich zur Baseline nicht mehr vorhanden war, war unter der durchgehenden Behandlung mit Ravulizumab zu allen Visiten größer als für die Umstellung der Behandlung von Eculizumab auf Ravulizumab. So lag dieser Anteil in der Ravulizumab-Gruppe an Tag 365 bei 47,1 % und in der Eculizumab-zu-Ravulizumab-Gruppe bei 41,7 %, was für eine deutliche numerische Überlegenheit der durchgehenden Ravulizumab-Behandlung spricht. Der Anteil der Patienten, bei denen laut Prüfarzt das Symptom nicht aufgetreten war, war für die Umstellung der Behandlung von Eculizumab auf Ravulizumab zu allen Visiten größer als unter der durchgehenden Behandlung mit Ravulizumab. An Tag 365 lag der Patientenanteil in der Ravulizumab-Gruppe bei 40,5 % und in der Eculizumab-zu-Ravulizumab-Gruppe bei 51,3 %.

Auch hinsichtlich des Anteils der Patienten, bei denen laut Prüfarzt das Symptom Fatigue im Vergleich zur Baseline nicht mehr vorhanden war, zeigte sich zur Mehrheit der Visiten eine numerische Überlegenheit der durchgehenden Ravulizumab-Behandlung. An den Tagen 15, 183 und 365 lag dieser Patientenanteil in der Ravulizumab-Gruppe bei 21,8 %, 40 % bzw. 36,4 % und in der Eculizumab-zu-Ravulizumab-Gruppe bei 16 %, 37,8 % bzw. 39,7 %. Für den Anteil der Patienten, bei denen nach Einschätzung des Prüfarztes Fatigue weiterhin nicht aufgetreten war, zeigte sich im Studienverlauf hinsichtlich der numerischen Überlegenheit einer der beiden Wirkstoffe eine heterogene Verteilung. An Tag 365 betrug dieser

Patientenanteil unter der durchgehenden Behandlung mit Ravulizumab wie auch für die Umstellung der Behandlung von Eculizumab auf Ravulizumab 27,6 %.

Der Anteil der (männlichen) Patienten, bei denen nach Einschätzung des Prüfarztes das Symptom erektile Dysfunktion im Vergleich zur Baseline nicht mehr vorhanden war, war zu allen Visiten für die Umstellung der Behandlung von Eculizumab auf Ravulizumab größer als unter der durchgehenden Behandlung mit Ravulizumab. Dieser Patientenanteil betrug an Tag 365 in der Ravulizumab-Gruppe 8,3 % und in der Eculizumab-zu-Ravulizumab-Gruppe 12,9 %. Ähnlich war es für den Anteil der Patienten, die laut Prüfarzt auch weiterhin nicht von einer erektilen Dysfunktion betroffen waren. Hier war der Patientenanteil zu fast allen Visiten für die Umstellung der Behandlung von Eculizumab auf Ravulizumab größer als unter der durchgehenden Behandlung mit Ravulizumab. An Tag 365 lag der Anteil der Patienten, die weiterhin nicht von eine erektilen Dysfunktion berichteten, in der Ravulizumab-Gruppe bei 37,2 % und in der Eculizumab-zu-Ravulizumab-Gruppe bei 38,8 %.

ALXN1210-PNH-302

PNH-Symptomfragebogen (PEP)

Deskriptive Analysen

Tabelle 4-72: Patientenantwort im PNH-Symptomfragebogen für das Vorhandensein von klinischen Manifestationen der PNH zur Baseline und bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab

Visite	Ravulizumab (N=97)				Eculizumab (N=98)			
	N	Baseline	Antwort zum Visitentag		N	Baseline	Antwort zum Visitentag	
			Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
Brustschmerzen								
Tag 8	92	Ja	3 (3,3)	1 (1,1)	90	Ja	7 (7,8)	10 (11,1)
		Nein	5 (5,4)	83 (90,2)		Nein	4 (4,4)	69 (76,7)
Tag 15	94	Ja	2 (2,1)	2 (2,1)	91	Ja	6 (6,6)	10 (11,0)
		Nein	4 (4,3)	86 (91,5)		Nein	3 (3,3)	72 (79,1)
Tag 22	91	Ja	2 (2,2)	2 (2,2)	91	Ja	5 (5,5)	11 (12,1)
		Nein	3 (3,3)	84 (92,3)		Nein	4 (4,4)	71 (78,0)
Tag 29	92	Ja	3 (3,3)	1 (1,1)	92	Ja	6 (6,5)	10 (10,9)
		Nein	3 (3,3)	85 (92,4)		Nein	4 (4,3)	72 (78,3)
Tag 43	93	Ja	2 (2,2)	2 (2,2)	94	Ja	8 (8,5)	9 (9,6)
		Nein	4 (4,3)	85 (91,4)		Nein	3 (3,2)	74 (78,7)
Tag 57	93	Ja	2 (2,2)	2 (2,2)	92	Ja	8 (8,7)	8 (8,7)
		Nein	5 (5,4)	84 (90,3)		Nein	6 (6,5)	70 (76,1)

Visite	Ravulizumab (N=97)				Eculizumab (N=98)			
	N	Baseline	Antwort zum Visitentag		N	Baseline	Antwort zum Visitentag	
			Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
Tag 71	93	Ja	2 (2,2)	2 (2,2)	93	Ja	6 (6,5)	10 (10,8)
		Nein	3 (3,2)	86 (92,5)		Nein	5 (5,4)	72 (77,4)
Tag 85	91	Ja	2 (2,2)	2 (2,2)	94	Ja	8 (8,5)	9 (9,6)
		Nein	5 (5,5)	82 (90,1)		Nein	4 (4,3)	73 (77,7)
Tag 99	93	Ja	2 (2,2)	2 (2,2)	94	Ja	5 (5,3)	12 (12,8)
		Nein	5 (5,4)	84 (90,3)		Nein	5 (5,3)	72 (76,6)
Tag 113	93	Ja	2 (2,2)	2 (2,2)	95	Ja	5 (5,3)	12 (12,6)
		Nein	3 (3,2)	86 (92,5)		Nein	5 (5,3)	73 (76,8)
Tag 127	93	Ja	1 (1,1)	3 (3,2)	94	Ja	9 (9,6)	8 (8,5)
		Nein	5 (5,4)	84 (90,3)		Nein	7 (7,4)	70 (74,5)
Tag 141	93	Ja	1 (1,1)	3 (3,2)	93	Ja	7 (7,5)	10 (10,8)
		Nein	6 (6,5)	83 (89,2)		Nein	6 (6,5)	70 (75,3)
Tag 155	93	Ja	2 (2,2)	2 (2,2)	92	Ja	6 (6,5)	11 (12,0)
		Nein	4 (4,3)	85 (91,4)		Nein	4 (4,3)	71 (77,2)
Tag 169	91	Ja	1 (1,1)	3 (3,3)	90	Ja	6 (6,7)	11 (12,2)
		Nein	4 (4,4)	83 (91,2)		Nein	3 (3,3)	70 (77,8)
Tag 183	86	Ja	2 (2,3)	2 (2,3)	82	Ja	4 (4,9)	12 (14,6)
		Nein	5 (5,8)	77 (89,5)		Nein	3 (3,7)	63 (76,8)
Kopfschmerzen								
Tag 8	90	Ja	19 (21,1)	9 (10,0)	90	Ja	35 (38,9)	14 (15,6)
		Nein	19 (21,1)	43 (47,8)		Nein	6 (6,7)	35 (38,9)
Tag 15	93	Ja	17 (18,3)	13 (14,0)	91	Ja	24 (26,4)	23 (25,3)
		Nein	11 (11,8)	52 (55,9)		Nein	8 (8,8)	36 (39,6)
Tag 22	90	Ja	14 (15,6)	16 (17,8)	91	Ja	24 (26,4)	24 (26,4)
		Nein	10 (11,1)	50 (55,6)		Nein	7 (7,7)	36 (39,6)
Tag 29	91	Ja	17 (18,7)	12 (13,2)	93	Ja	24 (25,8)	24 (25,8)
		Nein	9 (9,9)	53 (58,2)		Nein	8 (8,6)	37 (39,8)
Tag 43	92	Ja	18 (19,6)	11 (12,0)	93	Ja	26 (28,0)	22 (23,7)
		Nein	15 (16,3)	48 (52,2)		Nein	5 (5,4)	40 (43,0)

Visite	Ravulizumab (N=97)				Eculizumab (N=98)			
	N	Baseline	Antwort zum Visitentag		N	Baseline	Antwort zum Visitentag	
			Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
Tag 57	92	Ja	16 (17,4)	13 (14,1)	91	Ja	23 (25,3)	24 (26,4)
		Nein	14 (15,2)	49 (53,3)		Nein	6 (6,6)	38 (41,8)
Tag 71	92	Ja	15 (16,3)	14 (15,2)	93	Ja	27 (29,0)	21 (22,6)
		Nein	10 (10,9)	53 (57,6)		Nein	7 (7,5)	38 (40,9)
Tag 85	90	Ja	13 (14,4)	16 (17,8)	94	Ja	29 (30,9)	20 (21,3)
		Nein	5 (5,6)	56 (62,2)		Nein	5 (5,3)	40 (42,6)
Tag 99	92	Ja	12 (13,0)	18 (19,6)	94	Ja	27 (28,7)	22 (23,4)
		Nein	8 (8,7)	54 (58,7)		Nein	3 (3,2)	42 (44,7)
Tag 113	91	Ja	15 (16,5)	14 (15,4)	95	Ja	23 (24,2)	26 (27,4)
		Nein	12 (13,2)	50 (54,9)		Nein	6 (6,3)	40 (42,1)
Tag 127	92	Ja	15 (16,3)	14 (15,2)	94	Ja	25 (26,6)	24 (25,5)
		Nein	9 (9,8)	54 (58,7)		Nein	7 (7,4)	38 (40,4)
Tag 141	92	Ja	13 (14,1)	17 (18,5)	93	Ja	27 (29,0)	22 (23,7)
		Nein	8 (8,7)	54 (58,7)		Nein	9 (9,7)	35 (37,6)
Tag 155	92	Ja	18 (19,6)	11 (12,0)	92	Ja	30 (32,6)	19 (20,7)
		Nein	12 (13,0)	51 (55,4)		Nein	3 (3,3)	40 (43,5)
Tag 169	90	Ja	14 (15,6)	16 (17,8)	90	Ja	22 (24,4)	25 (27,8)
		Nein	12 (13,3)	48 (53,3)		Nein	4 (4,4)	39 (43,3)
Tag 183	85	Ja	14 (16,5)	14 (16,5)	82	Ja	19 (23,2)	24 (29,3)
		Nein	8 (9,4)	49 (57,6)		Nein	6 (7,3)	33 (40,2)
abdominelle Schmerzen								
Tag 8	92	Ja	9 (9,8)	8 (8,7)	90	Ja	11 (12,2)	13 (14,4)
		Nein	3 (3,3)	72 (78,3)		Nein	2 (2,2)	64 (71,1)
Tag 15	94	Ja	9 (9,6)	9 (9,6)	91	Ja	11 (12,1)	12 (13,2)
		Nein	3 (3,2)	73 (77,7)		Nein	2 (2,2)	66 (72,5)
Tag 22	91	Ja	8 (8,8)	10 (11,0)	91	Ja	11 (12,1)	12 (13,2)
		Nein	2 (2,2)	71 (78,0)		Nein	1 (1,1)	67 (73,6)
Tag 29	92	Ja	8 (8,7)	10 (10,9)	93	Ja	9 (9,7)	15 (16,1)
		Nein	3 (3,3)	71 (77,2)		Nein	0 (0,0)	69 (74,2)

Visite	Ravulizumab (N=97)				Eculizumab (N=98)			
	N	Baseline	Antwort zum Visitentag		N	Baseline	Antwort zum Visitentag	
			Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
Tag 43	93	Ja	9 (9,7)	8 (8,6)	94	Ja	9 (9,6)	15 (16,0)
		Nein	6 (6,5)	70 (75,3)		Nein	4 (4,3)	66 (70,2)
Tag 57	93	Ja	8 (8,6)	10 (10,8)	92	Ja	7 (7,6)	16 (17,4)
		Nein	5 (5,4)	70 (75,3)		Nein	4 (4,3)	65 (70,7)
Tag 71	92	Ja	7 (7,6)	9 (9,8)	93	Ja	11 (11,8)	12 (12,9)
		Nein	3 (3,3)	73 (79,3)		Nein	2 (2,2)	68 (73,1)
Tag 85	91	Ja	5 (5,5)	12 (13,2)	93	Ja	8 (8,6)	15 (16,1)
		Nein	4 (4,4)	70 (76,9)		Nein	3 (3,2)	67 (72,0)
Tag 99	93	Ja	5 (5,4)	13 (14,0)	94	Ja	11 (11,7)	13 (13,8)
		Nein	4 (4,3)	71 (76,3)		Nein	5 (5,3)	65 (69,1)
Tag 113	92	Ja	7 (7,6)	11 (12,0)	95	Ja	9 (9,5)	15 (15,8)
		Nein	4 (4,3)	70 (76,1)		Nein	2 (2,1)	69 (72,6)
Tag 127	93	Ja	7 (7,5)	10 (10,8)	94	Ja	9 (9,6)	15 (16,0)
		Nein	6 (6,5)	70 (75,3)		Nein	5 (5,3)	65 (69,1)
Tag 141	93	Ja	7 (7,5)	11 (11,8)	93	Ja	11 (11,8)	13 (14,0)
		Nein	4 (4,3)	71 (76,3)		Nein	3 (3,2)	66 (71,0)
Tag 155	93	Ja	5 (5,4)	12 (12,9)	92	Ja	10 (10,9)	14 (15,2)
		Nein	0 (0,0)	76 (81,7)		Nein	2 (2,2)	66 (71,7)
Tag 169	90	Ja	7 (7,8)	10 (11,1)	90	Ja	10 (11,1)	13 (14,4)
		Nein	5 (5,6)	68 (75,6)		Nein	1 (1,1)	66 (73,3)
Tag 183	86	Ja	8 (9,3)	9 (10,5)	82	Ja	10 (12,2)	10 (12,2)
		Nein	3 (3,5)	66 (76,7)		Nein	2 (2,4)	60 (73,2)
Kurzatmigkeit								
Tag 8	91	Ja	20 (22,0)	12 (13,2)	89	Ja	33 (37,1)	9 (10,1)
		Nein	6 (6,6)	53 (58,2)		Nein	5 (5,6)	42 (47,2)
Tag 15	94	Ja	20 (21,3)	13 (13,8)	90	Ja	29 (32,2)	12 (13,3)
		Nein	5 (5,3)	56 (59,6)		Nein	4 (4,4)	45 (50,0)
Tag 22	91	Ja	17 (18,7)	15 (16,5)	90	Ja	32 (35,6)	8 (8,9)
		Nein	2 (2,2)	57 (62,6)		Nein	6 (6,7)	44 (48,9)

Visite	Ravulizumab (N=97)				Eculizumab (N=98)			
	N	Baseline	Antwort zum Visitentag		N	Baseline	Antwort zum Visitentag	
			Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
Tag 29	92	Ja	21 (22,8)	12 (13,0)	92	Ja	32 (34,8)	9 (9,8)
		Nein	3 (3,3)	56 (60,9)		Nein	8 (8,7)	43 (46,7)
Tag 43	93	Ja	18 (19,4)	15 (16,1)	93	Ja	29 (31,2)	13 (14,0)
		Nein	2 (2,2)	58 (62,4)		Nein	8 (8,6)	43 (46,2)
Tag 57	93	Ja	15 (16,1)	18 (19,4)	91	Ja	27 (29,7)	13 (14,3)
		Nein	3 (3,2)	57 (61,3)		Nein	4 (4,4)	47 (51,6)
Tag 71	93	Ja	20 (21,5)	13 (14,0)	92	Ja	30 (32,6)	11 (12,0)
		Nein	5 (5,4)	55 (59,1)		Nein	8 (8,7)	43 (46,7)
Tag 85	91	Ja	17 (18,7)	16 (17,6)	93	Ja	32 (34,4)	10 (10,8)
		Nein	4 (4,4)	54 (59,3)		Nein	9 (9,7)	42 (45,2)
Tag 99	93	Ja	17 (18,3)	16 (17,2)	93	Ja	29 (31,2)	13 (14,0)
		Nein	4 (4,3)	56 (60,2)		Nein	7 (7,5)	44 (47,3)
Tag 113	93	Ja	20 (21,5)	13 (14,0)	94	Ja	25 (26,6)	17 (18,1)
		Nein	7 (7,5)	53 (57,0)		Nein	6 (6,4)	46 (48,9)
Tag 127	93	Ja	23 (24,7)	10 (10,8)	93	Ja	31 (33,3)	11 (11,8)
		Nein	2 (2,2)	58 (62,4)		Nein	5 (5,4)	46 (49,5)
Tag 141	93	Ja	18 (19,4)	15 (16,1)	92	Ja	25 (27,2)	17 (18,5)
		Nein	4 (4,3)	56 (60,2)		Nein	6 (6,5)	44 (47,8)
Tag 155	93	Ja	19 (20,4)	14 (15,1)	91	Ja	28 (30,8)	13 (14,3)
		Nein	3 (3,2)	57 (61,3)		Nein	7 (7,7)	43 (47,3)
Tag 169	91	Ja	16 (17,6)	17 (18,7)	89	Ja	27 (30,3)	14 (15,7)
		Nein	1 (1,1)	57 (62,6)		Nein	7 (7,9)	41 (46,1)
Tag 183	85	Ja	15 (17,6)	16 (18,8)	81	Ja	24 (29,6)	15 (18,5)
		Nein	4 (4,7)	50 (58,8)		Nein	7 (8,6)	35 (43,2)
Schluckbeschwerden								
Tag 8	92	Ja	6 (6,5)	3 (3,3)	89	Ja	12 (13,5)	6 (6,7)
		Nein	3 (3,3)	80 (87,0)		Nein	2 (2,2)	69 (77,5)
Tag 15	93	Ja	4 (4,3)	5 (5,4)	88	Ja	8 (9,1)	7 (8,0)
		Nein	2 (2,2)	82 (88,2)		Nein	1 (1,1)	72 (81,8)

Visite	Ravulizumab (N=97)				Eculizumab (N=98)			
	N	Baseline	Antwort zum Visitentag		N	Baseline	Antwort zum Visitentag	
			Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
Tag 22	91	Ja	5 (5,5)	4 (4,4)	90	Ja	8 (8,9)	9 (10,0)
		Nein	0 (0,0)	82 (90,1)		Nein	3 (3,3)	70 (77,8)
Tag 29	92	Ja	7 (7,6)	2 (2,2)	92	Ja	12 (13,0)	6 (6,5)
		Nein	0 (0,0)	83 (90,2)		Nein	3 (3,3)	71 (77,2)
Tag 43	93	Ja	5 (5,4)	4 (4,3)	93	Ja	10 (10,8)	8 (8,6)
		Nein	1 (1,1)	83 (89,2)		Nein	4 (4,3)	71 (76,3)
Tag 57	93	Ja	6 (6,5)	3 (3,2)	91	Ja	7 (7,7)	10 (11,0)
		Nein	2 (2,2)	82 (88,2)		Nein	4 (4,4)	70 (76,9)
Tag 71	93	Ja	8 (8,6)	1 (1,1)	91	Ja	5 (5,5)	12 (13,2)
		Nein	2 (2,2)	82 (88,2)		Nein	3 (3,3)	71 (78,0)
Tag 85	91	Ja	8 (8,8)	1 (1,1)	93	Ja	9 (9,7)	9 (9,7)
		Nein	2 (2,2)	80 (87,9)		Nein	4 (4,3)	71 (76,3)
Tag 99	93	Ja	8 (8,6)	1 (1,1)	92	Ja	8 (8,7)	9 (9,8)
		Nein	2 (2,2)	82 (88,2)		Nein	6 (6,5)	69 (75,0)
Tag 113	93	Ja	8 (8,6)	1 (1,1)	94	Ja	8 (8,5)	10 (10,6)
		Nein	1 (1,1)	83 (89,2)		Nein	7 (7,4)	69 (73,4)
Tag 127	93	Ja	6 (6,5)	3 (3,2)	93	Ja	9 (9,7)	9 (9,7)
		Nein	2 (2,2)	82 (88,2)		Nein	7 (7,5)	68 (73,1)
Tag 141	93	Ja	7 (7,5)	2 (2,2)	92	Ja	8 (8,7)	10 (10,9)
		Nein	1 (1,1)	83 (89,2)		Nein	5 (5,4)	69 (75,0)
Tag 155	93	Ja	8 (8,6)	1 (1,1)	91	Ja	8 (8,8)	10 (11,0)
		Nein	1 (1,1)	83 (89,2)		Nein	3 (3,3)	70 (76,9)
Tag 169	91	Ja	7 (7,7)	2 (2,2)	89	Ja	8 (9,0)	10 (11,2)
		Nein	1 (1,1)	81 (89,0)		Nein	3 (3,4)	68 (76,4)
Tag 183	86	Ja	8 (9,3)	1 (1,2)	81	Ja	6 (7,4)	10 (12,3)
		Nein	2 (2,3)	75 (87,2)		Nein	3 (3,7)	62 (76,5)
Verwirrtheit								
Tag 8	90	Ja	7 (7,8)	3 (3,3)	90	Ja	10 (11,1)	6 (6,7)
		Nein	2 (2,2)	78 (86,7)		Nein	4 (4,4)	70 (77,8)

Visite	Ravulizumab (N=97)				Eculizumab (N=98)			
	N	Baseline	Antwort zum Visitentag		N	Baseline	Antwort zum Visitentag	
			Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
Tag 15	93	Ja	8 (8,6)	2 (2,2)	90	Ja	7 (7,8)	7 (7,8)
		Nein	1 (1,1)	82 (88,2)		Nein	4 (4,4)	72 (80,0)
Tag 22	90	Ja	7 (7,8)	3 (3,3)	91	Ja	8 (8,8)	7 (7,7)
		Nein	0 (0,0)	80 (88,9)		Nein	4 (4,4)	72 (79,1)
Tag 29	91	Ja	8 (8,8)	2 (2,2)	93	Ja	11 (11,8)	5 (5,4)
		Nein	2 (2,2)	79 (86,8)		Nein	6 (6,5)	71 (76,3)
Tag 43	92	Ja	7 (7,6)	3 (3,3)	94	Ja	11 (11,7)	5 (5,3)
		Nein	1 (1,1)	81 (88,0)		Nein	4 (4,3)	74 (78,7)
Tag 57	92	Ja	6 (6,5)	4 (4,3)	92	Ja	9 (9,8)	6 (6,5)
		Nein	0 (0,0)	82 (89,1)		Nein	4 (4,3)	73 (79,3)
Tag 71	92	Ja	7 (7,6)	3 (3,3)	92	Ja	7 (7,6)	8 (8,7)
		Nein	4 (4,3)	78 (84,8)		Nein	6 (6,5)	71 (77,2)
Tag 85	90	Ja	7 (7,8)	3 (3,3)	94	Ja	8 (8,5)	8 (8,5)
		Nein	2 (2,2)	78 (86,7)		Nein	6 (6,4)	72 (76,6)
Tag 99	92	Ja	7 (7,6)	3 (3,3)	94	Ja	9 (9,6)	7 (7,4)
		Nein	2 (2,2)	80 (87,0)		Nein	5 (5,3)	73 (77,7)
Tag 113	92	Ja	7 (7,6)	3 (3,3)	95	Ja	9 (9,5)	7 (7,4)
		Nein	1 (1,1)	81 (88,0)		Nein	3 (3,2)	76 (80,0)
Tag 127	91	Ja	9 (9,9)	1 (1,1)	94	Ja	9 (9,6)	7 (7,4)
		Nein	2 (2,2)	79 (86,8)		Nein	6 (6,4)	72 (76,6)
Tag 141	92	Ja	7 (7,6)	3 (3,3)	93	Ja	9 (9,7)	7 (7,5)
		Nein	2 (2,2)	80 (87,0)		Nein	4 (4,3)	73 (78,5)
Tag 155	92	Ja	6 (6,5)	4 (4,3)	92	Ja	10 (10,9)	6 (6,5)
		Nein	2 (2,2)	80 (87,0)		Nein	3 (3,3)	73 (79,3)
Tag 169	90	Ja	7 (7,8)	3 (3,3)	90	Ja	10 (11,1)	6 (6,7)
		Nein	2 (2,2)	78 (86,7)		Nein	4 (4,4)	70 (77,8)
Tag 183	85	Ja	7 (8,2)	3 (3,5)	82	Ja	9 (11,0)	6 (7,3)
		Nein	1 (1,2)	74 (87,1)		Nein	3 (3,7)	64 (78,0)
Gelbverfärbung der Augen								

Visite	Ravulizumab (N=97)				Eculizumab (N=98)			
	N	Baseline	Antwort zum Visitentag		N	Baseline	Antwort zum Visitentag	
			Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
Tag 8	92	Ja	15 (16,3)	4 (4,3)	90	Ja	16 (17,8)	7 (7,8)
		Nein	4 (4,3)	69 (75,0)		Nein	3 (3,3)	64 (71,1)
Tag 15	94	Ja	17 (18,1)	3 (3,2)	91	Ja	14 (15,4)	11 (12,1)
		Nein	3 (3,2)	71 (75,5)		Nein	2 (2,2)	64 (70,3)
Tag 22	91	Ja	11 (12,1)	8 (8,8)	91	Ja	14 (15,4)	10 (11,0)
		Nein	4 (4,4)	68 (74,7)		Nein	1 (1,1)	66 (72,5)
Tag 29	92	Ja	15 (16,3)	5 (5,4)	93	Ja	15 (16,1)	11 (11,8)
		Nein	5 (5,4)	67 (72,8)		Nein	1 (1,1)	66 (71,0)
Tag 43	93	Ja	13 (14,0)	6 (6,5)	94	Ja	15 (16,0)	12 (12,8)
		Nein	6 (6,5)	68 (73,1)		Nein	1 (1,1)	66 (70,2)
Tag 57	93	Ja	13 (14,0)	7 (7,5)	92	Ja	15 (16,3)	11 (12,0)
		Nein	4 (4,3)	69 (74,2)		Nein	1 (1,1)	65 (70,7)
Tag 71	93	Ja	16 (17,2)	3 (3,2)	93	Ja	16 (17,2)	10 (10,8)
		Nein	7 (7,5)	67 (72,0)		Nein	3 (3,2)	64 (68,8)
Tag 85	91	Ja	14 (15,4)	5 (5,5)	94	Ja	15 (16,0)	12 (12,8)
		Nein	2 (2,2)	70 (76,9)		Nein	3 (3,2)	64 (68,1)
Tag 99	93	Ja	13 (14,0)	7 (7,5)	94	Ja	17 (18,1)	10 (10,6)
		Nein	3 (3,2)	70 (75,3)		Nein	3 (3,2)	64 (68,1)
Tag 113	93	Ja	16 (17,2)	4 (4,3)	95	Ja	17 (17,9)	10 (10,5)
		Nein	5 (5,4)	68 (73,1)		Nein	5 (5,3)	63 (66,3)
Tag 127	93	Ja	15 (16,1)	5 (5,4)	94	Ja	17 (18,1)	9 (9,6)
		Nein	7 (7,5)	66 (71,0)		Nein	2 (2,1)	66 (70,2)
Tag 141	93	Ja	15 (16,1)	5 (5,4)	93	Ja	15 (16,1)	10 (10,8)
		Nein	3 (3,2)	70 (75,3)		Nein	2 (2,2)	66 (71,0)
Tag 155	93	Ja	15 (16,1)	5 (5,4)	92	Ja	15 (16,3)	10 (10,9)
		Nein	4 (4,3)	69 (74,2)		Nein	4 (4,3)	63 (68,5)
Tag 169	91	Ja	14 (15,4)	5 (5,5)	90	Ja	13 (14,4)	10 (11,1)
		Nein	2 (2,2)	70 (76,9)		Nein	3 (3,3)	64 (71,1)
Tag 183	86	Ja	13 (15,1)	5 (5,8)	82	Ja	13 (15,9)	7 (8,5)

Visite	Ravulizumab (N=97)				Eculizumab (N=98)			
	N	Baseline	Antwort zum Visitentag		N	Baseline	Antwort zum Visitentag	
			Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
		Nein	4 (4,7)	64 (74,4)		Nein	0 (0,0)	62 (75,6)
Verfärbung des Urins								
Tag 8	91	Ja	16 (17,6)	10 (11,0)	90	Ja	23 (25,6)	9 (10,0)
		Nein	3 (3,3)	62 (68,1)		Nein	2 (2,2)	56 (62,2)
Tag 15	93	Ja	17 (18,3)	11 (11,8)	91	Ja	21 (23,1)	11 (12,1)
		Nein	3 (3,2)	62 (66,7)		Nein	4 (4,4)	55 (60,4)
Tag 22	90	Ja	19 (21,1)	9 (10,0)	91	Ja	19 (20,9)	12 (13,2)
		Nein	1 (1,1)	61 (67,8)		Nein	5 (5,5)	55 (60,4)
Tag 29	91	Ja	20 (22,0)	7 (7,7)	93	Ja	24 (25,8)	9 (9,7)
		Nein	2 (2,2)	62 (68,1)		Nein	4 (4,3)	56 (60,2)
Tag 43	92	Ja	19 (20,7)	8 (8,7)	93	Ja	21 (22,6)	12 (12,9)
		Nein	4 (4,3)	61 (66,3)		Nein	3 (3,2)	57 (61,3)
Tag 57	92	Ja	17 (18,5)	10 (10,9)	92	Ja	18 (19,6)	14 (15,2)
		Nein	4 (4,3)	61 (66,3)		Nein	4 (4,3)	56 (60,9)
Tag 71	92	Ja	19 (20,7)	8 (8,7)	93	Ja	21 (22,6)	11 (11,8)
		Nein	5 (5,4)	60 (65,2)		Nein	5 (5,4)	56 (60,2)
Tag 85	90	Ja	19 (21,1)	8 (8,9)	94	Ja	23 (24,5)	10 (10,6)
		Nein	1 (1,1)	62 (68,9)		Nein	8 (8,5)	53 (56,4)
Tag 99	92	Ja	18 (19,6)	10 (10,9)	94	Ja	22 (23,4)	11 (11,7)
		Nein	3 (3,3)	61 (66,3)		Nein	4 (4,3)	57 (60,6)
Tag 113	92	Ja	21 (22,8)	7 (7,6)	94	Ja	22 (23,4)	12 (12,8)
		Nein	4 (4,3)	60 (65,2)		Nein	2 (2,1)	58 (61,7)
Tag 127	92	Ja	20 (21,7)	8 (8,7)	94	Ja	24 (25,5)	10 (10,6)
		Nein	6 (6,5)	58 (63,0)		Nein	5 (5,3)	55 (58,5)
Tag 141	92	Ja	20 (21,7)	7 (7,6)	93	Ja	23 (24,7)	10 (10,8)
		Nein	1 (1,1)	64 (69,6)		Nein	3 (3,2)	57 (61,3)
Tag 155	92	Ja	20 (21,7)	8 (8,7)	92	Ja	21 (22,8)	11 (12,0)
		Nein	1 (1,1)	63 (68,5)		Nein	4 (4,3)	56 (60,9)
Tag 169	90	Ja	17 (18,9)	8 (8,9)	90	Ja	18 (20,0)	12 (13,3)

Visite	Ravulizumab (N=97)				Eculizumab (N=98)			
	N	Baseline	Antwort zum Visitentag		N	Baseline	Antwort zum Visitentag	
			Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
		Nein	2 (2,2)	63 (70,0)		Nein	5 (5,6)	55 (61,1)
Tag 183	85	Ja	15 (17,6)	10 (11,8)	82	Ja	16 (19,5)	12 (14,6)
		Nein	2 (2,4)	58 (68,2)		Nein	3 (3,7)	51 (62,2)
Fatigue								
Tag 8	92	Ja	45 (48,9)	10 (10,9)	90	Ja	51 (56,7)	7 (7,8)
		Nein	5 (5,4)	32 (34,8)		Nein	6 (6,7)	26 (28,9)
Tag 15	94	Ja	45 (47,9)	11 (11,7)	90	Ja	53 (58,9)	6 (6,7)
		Nein	7 (7,4)	31 (33,0)		Nein	7 (7,8)	24 (26,7)
Tag 22	91	Ja	42 (46,2)	12 (13,2)	91	Ja	54 (59,3)	4 (4,4)
		Nein	8 (8,8)	29 (31,9)		Nein	7 (7,7)	26 (28,6)
Tag 29	92	Ja	42 (45,7)	13 (14,1)	93	Ja	51 (54,8)	8 (8,6)
		Nein	7 (7,6)	30 (32,6)		Nein	7 (7,5)	27 (29,0)
Tag 43	92	Ja	41 (44,6)	13 (14,1)	94	Ja	49 (52,1)	12 (12,8)
		Nein	6 (6,5)	32 (34,8)		Nein	7 (7,4)	26 (27,7)
Tag 57	93	Ja	43 (46,2)	12 (12,9)	92	Ja	51 (55,4)	9 (9,8)
		Nein	7 (7,5)	31 (33,3)		Nein	6 (6,5)	26 (28,3)
Tag 71	93	Ja	44 (47,3)	11 (11,8)	93	Ja	50 (53,8)	10 (10,8)
		Nein	7 (7,5)	31 (33,3)		Nein	9 (9,7)	24 (25,8)
Tag 85	91	Ja	41 (45,1)	14 (15,4)	94	Ja	52 (55,3)	9 (9,6)
		Nein	8 (8,8)	28 (30,8)		Nein	10 (10,6)	23 (24,5)
Tag 99	92	Ja	44 (47,8)	11 (12,0)	94	Ja	50 (53,2)	11 (11,7)
		Nein	6 (6,5)	31 (33,7)		Nein	9 (9,6)	24 (25,5)
Tag 113	93	Ja	41 (44,1)	14 (15,1)	95	Ja	48 (50,5)	13 (13,7)
		Nein	6 (6,5)	32 (34,4)		Nein	10 (10,5)	24 (25,3)
Tag 127	93	Ja	39 (41,9)	16 (17,2)	94	Ja	47 (50,0)	13 (13,8)
		Nein	8 (8,6)	30 (32,3)		Nein	11 (11,7)	23 (24,5)
Tag 141	93	Ja	37 (39,8)	19 (20,4)	92	Ja	46 (50,0)	12 (13,0)
		Nein	7 (7,5)	30 (32,3)		Nein	9 (9,8)	25 (27,2)
Tag 155	93	Ja	38 (40,9)	17 (18,3)	92	Ja	47 (51,1)	11 (12,0)

Visite	Ravulizumab (N=97)				Eculizumab (N=98)			
	N	Baseline	Antwort zum Visitentag		N	Baseline	Antwort zum Visitentag	
			Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
		Nein	5 (5,4)	33 (35,5)		Nein	8 (8,7)	26 (28,3)
Tag 169	90	Ja	38 (42,2)	15 (16,7)	90	Ja	43 (47,8)	14 (15,6)
		Nein	6 (6,7)	31 (34,4)		Nein	8 (8,9)	25 (27,8)
Tag 183	86	Ja	40 (46,5)	13 (15,1)	82	Ja	43 (52,4)	12 (14,6)
		Nein	7 (8,1)	26 (30,2)		Nein	6 (7,3)	21 (25,6)
Erektile Dysfunktion								
Tag 8	91	Ja	3 (3,3)	3 (3,3)	89	Ja	9 (10,1)	5 (5,6)
		Nein	2 (2,2)	38 (41,8)		Nein	0 (0,0)	28 (31,5)
Tag 15	93	Ja	4 (4,3)	3 (3,2)	91	Ja	9 (9,9)	5 (5,5)
		Nein	1 (1,1)	39 (41,9)		Nein	3 (3,3)	27 (29,7)
Tag 22	90	Ja	1 (1,1)	5 (5,6)	92	Ja	9 (9,8)	4 (4,3)
		Nein	2 (2,2)	37 (41,1)		Nein	3 (3,3)	28 (30,4)
Tag 29	91	Ja	4 (4,4)	2 (2,2)	94	Ja	8 (8,5)	5 (5,3)
		Nein	2 (2,2)	38 (41,8)		Nein	3 (3,2)	29 (30,9)
Tag 43	92	Ja	3 (3,3)	4 (4,3)	95	Ja	8 (8,4)	6 (6,3)
		Nein	2 (2,2)	38 (41,3)		Nein	2 (2,1)	31 (32,6)
Tag 57	92	Ja	3 (3,3)	3 (3,3)	93	Ja	8 (8,6)	6 (6,5)
		Nein	2 (2,2)	38 (41,3)		Nein	2 (2,2)	30 (32,3)
Tag 71	92	Ja	5 (5,4)	2 (2,2)	93	Ja	7 (7,5)	7 (7,5)
		Nein	3 (3,3)	37 (40,2)		Nein	3 (3,2)	28 (30,1)
Tag 85	90	Ja	5 (5,6)	2 (2,2)	95	Ja	8 (8,4)	6 (6,3)
		Nein	2 (2,2)	37 (41,1)		Nein	2 (2,1)	30 (31,6)
Tag 99	92	Ja	3 (3,3)	4 (4,3)	95	Ja	9 (9,5)	5 (5,3)
		Nein	2 (2,2)	37 (40,2)		Nein	2 (2,1)	30 (31,6)
Tag 113	92	Ja	4 (4,3)	3 (3,3)	95	Ja	8 (8,4)	6 (6,3)
		Nein	2 (2,2)	38 (41,3)		Nein	2 (2,1)	30 (31,6)
Tag 127	92	Ja	4 (4,3)	3 (3,3)	94	Ja	7 (7,4)	6 (6,4)
		Nein	2 (2,2)	38 (41,3)		Nein	2 (2,1)	30 (31,9)
Tag 141	92	Ja	4 (4,3)	2 (2,2)	94	Ja	7 (7,4)	7 (7,4)

Visite	Ravulizumab (N=97)				Eculizumab (N=98)			
	N	Baseline	Antwort zum Visitentag		N	Baseline	Antwort zum Visitentag	
			Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
		Nein	2 (2,2)	38 (41,3)		Nein	2 (2,1)	30 (31,9)
Tag 155	92	Ja	5 (5,4)	2 (2,2)	93	Ja	7 (7,5)	7 (7,5)
		Nein	2 (2,2)	38 (41,3)		Nein	3 (3,2)	29 (31,2)
Tag 169	90	Ja	4 (4,4)	3 (3,3)	91	Ja	7 (7,7)	7 (7,7)
		Nein	2 (2,2)	37 (41,1)		Nein	3 (3,3)	28 (30,8)
Tag 183	85	Ja	5 (5,9)	2 (2,4)	83	Ja	6 (7,2)	7 (8,4)
		Nein	3 (3,5)	32 (37,6)		Nein	1 (1,2)	26 (31,3)

Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.
Für das Symptom erektile Dysfunktion wurden nur die Angaben männlicher Patienten berücksichtigt.

In Tabelle 4-72 sind die Patientenantworten im PNH-Symptomfragebogen für die Symptome Brustschmerzen, Kopfschmerzen, abdominelle Schmerzen, Kurzatmigkeit, Schluckbeschwerden, Verwirrtheit, Gelbverfärbung der Augen, Verfärbung des Urins, Fatigue und erektile Dysfunktion bis einschließlich Tag 183 (Woche 26) dargestellt.

Der Anteil der Patienten, die angaben, ihre Brustschmerzen seien im Vergleich zur Baseline nicht mehr vorhanden, war in der Ravulizumab-Gruppe zu allen Visiten kleiner als in der Eculizumab-Gruppe. So betrug dieser Patientenanteil unter der Behandlung mit Ravulizumab an Tag 183 2,3 % und unter der Behandlung mit Eculizumab 14,6 %. Der Anteil der Patienten, die im Vergleich zur Baseline auch weiterhin nicht von Brustschmerzen berichteten, war jedoch zu allen Visiten in der Ravulizumab-Gruppe deutlich größer als in der Eculizumab-Gruppe. So betrug dieser Anteil zum Beispiel an den Tagen 8, 85 und 183 für Patienten, die mit Ravulizumab behandelt wurden, 90,2 %, 90,1 % bzw. 89,5 %. Für mit Eculizumab behandelte Patienten lag der Anteil bei 76,7 %, 77,7 % bzw. 76,8 %.

Ein ähnliches Muster zeigte sich für das Symptom Kopfschmerzen. Hier war der Anteil der Patienten, die angaben, ihre Kopfschmerzen seien im Vergleich zur Baseline nicht mehr vorhanden, in der Ravulizumab-Gruppe zu allen Visiten kleiner als in der Eculizumab-Gruppe. So lag dieser Anteil zum Beispiel an Tag 183 bei den mit Ravulizumab behandelten Patienten bei 16,5 % und bei den mit Eculizumab behandelten Patienten bei 29,3 %. Der Anteil der Patienten, die angaben, sie hätten im Vergleich zur Baseline auch weiterhin keine Kopfschmerzen, war dagegen auch hier zu allen Visiten in der Ravulizumab-Gruppe größer als in der Eculizumab-Gruppe. So betrug dieser Patientenanteil zum Beispiel an den Tagen 15, 85 und 183 für die Behandlung mit Ravulizumab 55,9 %, 62,2 % bzw. 57,6 % und für die Behandlung mit Eculizumab nur 39,6 %, 42,6 % bzw. 40,2 %.

Auch im Hinblick auf das Berichten von abdominellen Schmerzen zeigte sich ein ähnliches Muster der Veränderungen der von den Patienten berichteten Symptomatik. Der Anteil der Patienten, die vom Verschwinden von abdominellen Schmerzen berichteten, war zu fast allen Visiten in der Ravulizumab-Gruppe kleiner als in der Eculizumab-Gruppe. So berichteten an Tag 183 in der Ravulizumab-Gruppe 10,5 % und in der Eculizumab-Gruppe 12,2 % der Patienten im Vergleich zur Baseline vom Verschwinden der abdominellen Schmerzen. Der Anteil der Patienten, die im Vergleich zur Baseline auch weiterhin keine abdominellen Schmerzen berichteten, war – wie auch bei den Symptomen Brust- und Kopfschmerzen – zu allen Visiten in der Ravulizumab-Gruppe größer als in der Eculizumab-Gruppe. An den Tagen 155 und 183 lag dieser Anteil der Patienten in der Ravulizumab-Gruppe bei 81,7 % bzw. 76,7 % und in der Eculizumab-Gruppe bei 71,7 % bzw. 73,2 %.

Für das Symptom Kurzatmigkeit zeigt sich zu fast allen Visiten eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab in dem Anteil der Patienten, die im Vergleich zur Baseline vom Verschwinden der Kurzatmigkeit berichteten. So betrug dieser Anteil der Patienten zum Beispiel an den Tagen 22, 85 und 183 für die Ravulizumab-Gruppe 16,5 %, 17,6 % bzw. 18,8 % und für die Eculizumab-Gruppe 8,9 %, 10,8 % bzw. 18,5 %. Noch deutlicher zeigte sich die numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab bei dem Anteil der Patienten, die im Vergleich zur Baseline angaben, auch weiterhin nicht unter Kurzatmigkeit zu leiden. Hier zeigte sich die Behandlung mit Ravulizumab zu jeder Visite der Behandlung mit Eculizumab numerisch überlegen. An den Tagen 8, 85 und 183 betrug dieser Anteil beispielsweise bei den mit Ravulizumab behandelten Patienten 58,2 %, 59,3 % bzw. 58,8 % und bei den mit Eculizumab behandelten Patienten 47,2 %, 45,2 % bzw. 43,2 %.

Wie auch bei den Symptomen Brust- und Kopfschmerzen sowie abdominelle Schmerzen war der Anteil der Patienten, die angaben, ihre Schluckbeschwerden seien im Vergleich zur Baseline nicht mehr vorhanden, in der Ravulizumab-Gruppe zu fast allen Visiten kleiner als in der Eculizumab-Gruppe. So betrug dieser Anteil an Tag 183 für die Behandlung mit Ravulizumab 1,2 % und für die Eculizumab-Behandlung 12,3 %. Der Anteil der Patienten, die im Vergleich zur Baseline auch weiterhin keine Schluckbeschwerden berichteten, war jedoch zu allen Visiten in der Ravulizumab-Gruppe größer als in der Eculizumab-Gruppe. Zum Beispiel lag dieser Anteil an den Tagen 29, 113 und 183 für die Ravulizumab-Behandlung bei 90,2 %, 89,2 % bzw. 87,2 % und für die Eculizumab-Behandlung bei 77,2 %, 73,4 % bzw. 76,5 %.

Ein ähnliches Muster zeigte sich im Hinblick auf das Symptom Verwirrtheit. Hier war der Anteil der Patienten, die im Vergleich zur Baseline angaben, ihre Verwirrtheit sei nicht mehr vorhanden, zu allen Visiten in der Ravulizumab-Gruppe kleiner als in der Eculizumab-Gruppe. Diese Anteile waren jedoch für beide Behandlungsarme insgesamt gering. An Tag 183 lag dieser Patientenanteil beispielsweise für die Behandlung mit Ravulizumab bei 3,5 % und für die Behandlung mit Eculizumab bei 7,3 %. Der Anteil der Patienten, die im Vergleich zur Baseline auch weiterhin keine Verwirrtheit berichteten, war dagegen in der Ravulizumab-Gruppe zu allen Visiten größer als in der Eculizumab-Gruppe. Zum Beispiel betrug dieser

Anteil bei den mit Ravulizumab behandelten Patienten an den Tagen 8, 127 und 183 86,7 %, 86,6 % bzw. 87,1 %. In der Eculizumab-Gruppe war dieser Anteil mit 77,8 %, 76,6 % bzw. 78 % jeweils entsprechend geringer.

Auch in Bezug auf die Gelbverfärbung der Augen gab in der Ravulizumab-Gruppe zu allen Visiten ein kleinerer Anteil der Patienten an, dass das Symptom im Vergleich zur Baseline nicht mehr vorhanden sei, als in der Eculizumab-Gruppe. So lag dieser Anteil für die Ravulizumab-Behandlung zum Beispiel an Tag 183 bei 5,8 %. Für die Behandlung mit Eculizumab lag dieser Anteil dagegen bei 8,5 %. Im Gegensatz dazu gab mit Ausnahme von Tag 183 zu allen Visiten ein größerer Anteil der Patienten in der Ravulizumab-Gruppe als in der Eculizumab-Gruppe im Vergleich zur Baseline an, auch weiterhin keine Gelbverfärbung der Augen wahrzunehmen. So betrug der Anteil der Patienten, die zur Baseline und an Tag 85 keine Gelbverfärbung der Augen berichteten unter der Behandlung mit Ravulizumab 76,9 % und unter der Behandlung mit Eculizumab 68,1 %. An Tag 183 ergab sich hier für die Ravulizumab-Gruppe ein Patientenanteil von 74,4 % im Vergleich zu 74,6 % für die Eculizumab-Gruppe.

Zu fast allen Visiten berichtete in der Ravulizumab-Gruppe im Vergleich zur Baseline ein geringerer Anteil der Patienten vom Verschwinden der Verfärbung ihres Urins als in der Eculizumab-Gruppe. So betrug dieser Anteil an Tag 183 der Behandlung mit Ravulizumab 11,8 % und für die Behandlung mit Eculizumab 14,6 %. Dagegen berichtete in der Ravulizumab-Gruppe zu allen Visiten ein größerer Anteil der Patienten, auch weiterhin keine Verfärbung des Urins wahrzunehmen, als in der Eculizumab-Gruppe. Zum Beispiel lag dieser Patientenanteil an den Tagen 29 und 183 für die Ravulizumab-Behandlung bei 68,1 % bzw. 68,2 % und für die Behandlung mit Eculizumab bei 60,2 % bzw. 62,2 %.

Bei dem Symptom Fatigue gab in der Ravulizumab-Gruppe zu allen Visiten ein größerer Anteil der Patienten an, das Symptom Fatigue sei im Vergleich zur Baseline nicht mehr vorhanden, als in der Eculizumab-Gruppe. Zum Beispiel lag dieser Anteil in der Ravulizumab-Gruppe an den Tagen 15, 85 und 183 bei 11,7 %, 15,4 % bzw. 15,1 %. In der Eculizumab-Gruppe lag der Anteil dagegen jeweils bei 6,7 %, 9,6 % bzw. 14,6 %. Ebenso war der Anteil der Patienten, die auch weiterhin keine Fatigue erlebten, zu allen Visiten in der Ravulizumab-Gruppe größer als in der Eculizumab-Gruppe. An den Tagen 43 und 183 lag dieser Patientenanteil beispielsweise für die Ravulizumab-Behandlung bei 34,8 % bzw. 30,3 % und für die Behandlung mit Eculizumab bei 30,3 % bzw. 25,6 %. Damit zeigte sich Ravulizumab im Hinblick auf das Auftreten von Fatigue zu allen Visiten numerisch gegenüber Eculizumab überlegen.

In Bezug auf das Auftreten von erektiler Dysfunktion gab in der Ravulizumab-Gruppe zu fast allen Visiten ein kleinerer Patientenanteil das Verschwinden der erektilen Dysfunktion im Vergleich zur Baseline an als in der Eculizumab-Gruppe. Jedoch trat dieses Symptom generell selten auf. An den Tagen 8, 99 und 183 lag der Anteil der Patienten, bei denen die erektile Dysfunktion nicht mehr vorhanden war, zum Beispiel in der Ravulizumab-Gruppe bei 3,3 %, 4,3 % bzw. 2,4 %. In der Eculizumab-Gruppe betrug dieser Anteil 5,6 %, 5,3 % bzw. 8,4 %. Im Gegensatz dazu gab zu allen Visiten in der Ravulizumab-Gruppe ein größerer

Anteil der Patienten an, auch weiterhin an keiner erektilen Dysfunktion zu leiden, als in der Eculizumab-Gruppe. So lag dieser Patientenanteil unter der Behandlung mit Ravulizumab zum Beispiel an den Tagen 29 und 183 bei 41,8 % bzw. 37,6 % und unter der Eculizumab-Behandlung bei 30,9 % bzw. 31,3 %.

Behandlungseffekte: Logistische Regression

Tabelle 4-73: Ergebnisse der logistischen Regression der Patientenantworten im PNH-Symptomfragebogen für das Vorhandensein von klinischen Manifestationen der PNH zur Baseline und an Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab

Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Gesamt (N = 195)	Behandlungs-effekt
Kopfschmerzen				
Patienten mit Symptom zur Baseline, n (%)	28 (32,9)	43 (52,4)	71 (42,5)	–
Adjustierter Patientenanteil (Tag 183)	0,288	0,269	–	–
95 %-KI des adjustierten Patientenanteils	(0,194; 0,404)	(0,179; 0,382)	–	–
OR (Tag 183)	–	–	–	1,100
95 %-KI der OR	–	–	–	(0,526; 2,299)
Abdominelle Schmerzen				
Patienten mit Symptom zur Baseline, n (%)	17 (19,8)	20 (24,4)	37 (22,0)	–
Adjustierter Patientenanteil (Tag 183)	0,164	0,161	–	–
95 %-KI des adjustierten Patientenanteils	(0,084; 0,297)	(0,082; 0,290)	–	–
OR (Tag 183)	–	–	–	1,028
95 %-KI der OR	–	–	–	(0,360; 2,934)
Kurzatmigkeit				
Patienten mit Symptom zur Baseline, n (%)	31 (36,5)	39 (48,1)	70 (42,2)	–
Adjustierter Patientenanteil (Tag 183)	0,221	0,357	–	–
95 %-KI des adjustierten Patientenanteils	(0,137; 0,336)	(0,247; 0,484)	–	–
OR (Tag 183)	–	–	–	0,511
95 %-KI der OR	–	–	–	(0,238; 1,101)
Verwirrtheit				
Patienten mit Symptom zur Baseline, n (%)	10 (11,8)	15 (18,3)	25 (15,0)	–

Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Gesamt (N = 195)	Behandlungs-effekt
Adjustierter Patientenanteil (Tag 183)	0,168	0,200	–	–
95 %-KI des adjustierten Patientenanteils	(0,072; 0,344)	(0,096; 0,372)	–	–
OR (Tag 183)	–	–	–	0,805
95 %-KI der OR	–	–	–	(0,225; 2,880)
Gelbverfärbung der Augen				
Patienten mit Symptom zur Baseline, n (%)	18 (20,9)	20 (24,4)	38 (22,6)	–
Adjustierter Patientenanteil (Tag 183)	0,286	0,140	–	–
95 %-KI des adjustierten Patientenanteils	(0,151; 0,475)	(0,062; 0,287)	–	–
OR (Tag 183)	–	–	–	2,462
95 %-KI der OR	–	–	–	(0,738; 8,212)
Verfärbung des Urins				
Patienten mit Symptom zur Baseline, n (%)	25 (29,4)	28 (34,1)	53 (31,7)	–
Adjustierter Patientenanteil (Tag 183)	0,198	0,207	–	–
95 %-KI des adjustierten Patientenanteils	(0,109; 0,334)	(0,115; 0,345)	–	–
OR (Tag 183)	–	–	–	0,944
95 %-KI der OR	–	–	–	(0,371; 2,402)
Fatigue				
Patienten mit Symptom zur Baseline, n (%)	53 (61,6)	55 (67,1)	108 (64,3)	–
Adjustierter Patientenanteil (Tag 183)	0,475	0,505	–	–
95 %-KI des adjustierten Patientenanteils	(0,351; 0,602)	(0,374; 0,635)	–	–
OR (Tag 183)	–	–	–	0,887
95 %-KI der OR	–	–	–	(0,430; 1,829)

Die Prozentangaben beziehen sich auf Patienten, für die sowohl zur Baseline als auch zur jeweiligen Studienvisite Daten vorlagen.

Die Schätzer basieren auf einem logistischen Regressionsmodell mit den folgenden Termen: Behandlung und Auftreten des jeweiligen Symptoms zur Baseline (ja/nein) als kategoriale Variable.

Aus methodischen Gründen beschränkten sich diese Analysen auf Symptome, die bei mindestens 20 Patienten vorlagen.

In Tabelle 4-73 sind die Ergebnisse der logistischen Regression für die Patientenantworten im PNH-Symptomfragebogen für die von den Patienten der Studie ALXN1210-PNH-302 berichteten klinischen Manifestationen der PNH Kopfschmerzen, abdominelle Schmerzen, Kurzatmigkeit, Verwirrtheit, Gelbverfärbung der Augen, Verfärbung des Urins und Fatigue zur Baseline und an Tag 183 dargestellt. Die logistische Regression wurde nur für Symptome durchgeführt, die bei mindestens 20 Patienten vorlagen.

Von Kopfschmerzen berichteten zur Baseline 32,9 % der Patienten der Ravulizumab-Gruppe und 52,4 % der Patienten der Eculizumab-Gruppe. Nach 183 Tagen Behandlung mit Ravulizumab bzw. Eculizumab betrug der adjustierte Patientenanteil mit Symptom 0,288 (95 %-KI = [0,194; 0,404]) bzw. 0,269 (95 %-KI = [0,179; 0,382]). Die OR für den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen betrug 1,100 (95 %-KI = [0,526; 2,299]). Damit waren im Hinblick auf das Auftreten von Kurzatmigkeit keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen.

Ähnliches konnte für das Symptom abdominelle Schmerzen beobachtet werden. Von abdominellen Schmerzen berichteten zur Baseline 19,8 % der Patienten der Ravulizumab-Gruppe und 24,4 % der Patienten der Eculizumab-Gruppe. Nach 183 Tagen Behandlung mit Ravulizumab bzw. Eculizumab betrug der adjustierte Patientenanteil mit Symptom 0,164 (95 %-KI = [0,084; 0,297]) bzw. 0,161 (95 %-KI = [0,082; 0,290]). Die OR für den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen betrug 1,028 (95 %-KI = [0,360; 2,934]). Damit waren auch im Hinblick auf das Auftreten von abdominellen Schmerzen keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen.

In der Ravulizumab-Gruppe berichteten zur Baseline 36,5 % der Patienten von Kurzatmigkeit. In der Eculizumab-Gruppe berichteten 48,1 % der Patienten von diesem Symptom. An Tag 183 betrug der adjustierte Patientenanteil mit Symptom unter der Behandlung mit Ravulizumab 0,221 (95 %-KI = [0,137; 0,336]). Unter der Behandlung mit Eculizumab lag der adjustierte Patientenanteil mit Symptom bei 0,357 (95 %-KI = [0,247; 0,484]). Die OR für den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen lag bei 0,511 (95 %-KI = [0,238; 1,101]). Damit war die Behandlung mit Ravulizumab im Hinblick auf das Auftreten von Kurzatmigkeit der Behandlung mit Eculizumab deutlich numerische überlegen.

Von Verwirrtheit wurde zur Baseline von 11,8 % der Patienten der Ravulizumab-Gruppe und von 18,3 % der Patienten der Eculizumab-Gruppe berichtet. Der adjustierte Patientenanteil mit Symptom an Tag 183 betrug in der Ravulizumab-Gruppe 0,168 (95 %-KI = [0,072; 0,344]) und in der Eculizumab-Gruppe 0,200 (95 %-KI = [0,096; 0,372]). Die OR für den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen lag bei 0,805 (95 %-KI = [0,225; 2,880]), sodass sich beim Auftreten von Verwirrtheit eine geringfügige numerische Überlegenheit der Behandlung mit Ravulizumab über Eculizumab zeigte.

Von einer Gelbverfärbung der Augen berichteten zur Baseline 20,9 % der Patienten der Ravulizumab-Gruppe und 24,4 % der Patienten der Eculizumab-Gruppe. Nach 183 Tagen Behandlung mit Ravulizumab bzw. Eculizumab betrug der adjustierte Patientenanteil mit Symptom 0,286 (95 %-KI = [0,151; 0,475]) bzw. 0,140 (95 %-KI = [0,062; 0,287]). Die OR

für den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen betrug 2,462 (95 %-KI = [0,738; 8,212]). Damit war im Hinblick auf das Auftreten einer Gelbverfärbung der Augen eine numerische Überlegenheit von Eculizumab über Ravulizumab festzustellen.

Von dem Symptom Verfärbung des Urins berichteten zur Baseline 29,4 % der Patienten der Ravulizumab-Gruppe und 34,1 % der Patienten der Eculizumab-Gruppe. Nach 183 Tagen Behandlung mit Ravulizumab bzw. Eculizumab betrug der adjustierte Patientenanteil mit Symptom 0,198 (95 %-KI = [0,109; 0,334]) bzw. 0,207 (95 %-KI = [0,115; 0,345]). Die OR für den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen betrug 0,944 (95 %-KI = [0,371; 2,402]). Damit waren im Hinblick auf das Auftreten des Symptoms Verfärbung des Urins keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen.

In der Ravulizumab-Gruppe berichteten zur Baseline 61,6 % der Patienten vom Symptom Fatigue. In der Eculizumab-Gruppe berichteten zur Baseline 67,1 % der Patienten von Fatigue. An Tag 183 betrug der adjustierte Patientenanteil mit Symptom in der Ravulizumab-Gruppe 0,475 (95 %-KI = [0,351; 0,602]) und in der Eculizumab-Gruppe 0,505 (95 %-KI = [0,374; 0,635]). Die OR für den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen betrug 0,887 (95 %-KI = [0,430; 1,829]). Damit zeigte sich die Behandlung mit Ravulizumab der Behandlung mit Eculizumab hinsichtlich des Auftretens von Fatigue geringfügig numerisch überlegen.

Einschätzung durch den Prüfarzt

Primäre Evaluationsphase bis Tag 183 (PEP)

Deskriptive Analysen

Tabelle 4-74: Einschätzung des Prüfarztes für das Vorhandensein von klinischen Manifestationen der PNH zur Baseline und bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab

Visite	Ravulizumab (N=97)				Eculizumab (N=98)			
	N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes	
			Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
Brustschmerzen								
Tag 8	95	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	96	Ja	0 (0,0)	1 (1,0)
		Nein	2 (2,1)	93 (97,9)		Nein	2 (2,1)	93 (96,9)
Tag 15	97	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	97	Ja	0 (0,0)	1 (1,0)
		Nein	2 (2,1)	95 (97,9)		Nein	2 (2,1)	94 (96,9)
Tag 22	93	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	96	Ja	1 (1,0)	0 (0,0)
		Nein	1 (1,1)	92 (98,9)		Nein	2 (2,1)	93 (96,9)
Tag 29	96	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	97	Ja	0 (0,0)	1 (1,0)

Visite	Ravulizumab (N=97)				Eculizumab (N=98)			
	N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes	
			Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
		Nein	2 (2,1)	94 (97,9)		Nein	3 (3,1)	93 (95,9)
Tag 43	94	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	97	Ja	0 (0,0)	1 (1,0)
		Nein	2 (2,1)	92 (97,9)		Nein	3 (3,1)	93 (95,9)
Tag 57	96	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	96	Ja	0 (0,0)	1 (1,0)
		Nein	2 (2,1)	94 (97,9)		Nein	3 (3,1)	92 (95,8)
Tag 71	96	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	97	Ja	0 (0,0)	1 (1,0)
		Nein	1 (1,0)	95 (99,0)		Nein	5 (5,2)	91 (93,8)
Tag 85	93	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	97	Ja	0 (0,0)	1 (1,0)
		Nein	3 (3,2)	90 (96,8)		Nein	3 (3,1)	93 (95,9)
Tag 99	94	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	95	Ja	0 (0,0)	1 (1,1)
		Nein	2 (2,1)	92 (97,9)		Nein	3 (3,2)	91 (95,8)
Tag 113	94	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	94	Ja	0 (0,0)	1 (1,1)
		Nein	1 (1,1)	93 (98,9)		Nein	2 (2,1)	91 (96,8)
Tag 127	96	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	96	Ja	0 (0,0)	1 (1,0)
		Nein	6 (6,3)	90 (93,8)		Nein	5 (5,2)	90 (93,8)
Tag 141	95	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	95	Ja	0 (0,0)	1 (1,1)
		Nein	4 (4,2)	91 (95,8)		Nein	5 (5,3)	89 (93,7)
Tag 155	95	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	95	Ja	0 (0,0)	1 (1,1)
		Nein	2 (2,1)	93 (97,9)		Nein	4 (4,2)	90 (94,7)
Tag 169	96	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	95	Ja	0 (0,0)	1 (1,1)
		Nein	1 (1,0)	95 (99,0)		Nein	3 (3,2)	91 (95,8)
Tag 183	96	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	95	Ja	1 (1,1)	0 (0,0)
		Nein	2 (2,1)	94 (97,9)		Nein	4 (4,2)	90 (94,7)
Abdominelle Schmerzen								
Tag 8	95	Ja	2 (2,1)	3 (3,2)	96	Ja	1 (1,0)	5 (5,2)
		Nein	1 (1,1)	89 (93,7)		Nein	4 (4,2)	86 (89,6)
Tag 15	97	Ja	1 (1,0)	4 (4,1)	97	Ja	4 (4,1)	2 (2,1)
		Nein	1 (1,0)	91 (93,8)		Nein	3 (3,1)	88 (90,7)
Tag 22	93	Ja	1 (1,1)	4 (4,3)	96	Ja	2 (2,1)	4 (4,2)

Visite	Ravulizumab (N=97)				Eculizumab (N=98)			
	N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes	
			Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
		Nein	2 (2,2)	86 (92,5)		Nein	2 (2,1)	88 (91,7)
Tag 29	96	Ja	1 (1,0)	4 (4,2)	97	Ja	1 (1,0)	5 (5,2)
		Nein	3 (3,1)	88 (91,7)		Nein	0 (0,0)	91 (93,8)
Tag 43	94	Ja	2 (2,1)	3 (3,2)	97	Ja	1 (1,0)	5 (5,2)
		Nein	5 (5,3)	84 (89,4)		Nein	3 (3,1)	88 (90,7)
Tag 57	96	Ja	2 (2,1)	3 (3,1)	96	Ja	1 (1,0)	5 (5,2)
		Nein	4 (4,2)	87 (90,6)		Nein	3 (3,1)	87 (90,6)
Tag 71	96	Ja	1 (1,0)	4 (4,2)	97	Ja	2 (2,1)	4 (4,1)
		Nein	3 (3,1)	88 (91,7)		Nein	1 (1,0)	90 (92,8)
Tag 85	93	Ja	1 (1,1)	3 (3,2)	97	Ja	1 (1,0)	5 (5,2)
		Nein	2 (2,2)	87 (93,5)		Nein	3 (3,1)	88 (90,7)
Tag 99	94	Ja	1 (1,1)	4 (4,3)	95	Ja	2 (2,1)	4 (4,2)
		Nein	3 (3,2)	86 (91,5)		Nein	3 (3,2)	86 (90,5)
Tag 113	94	Ja	1 (1,1)	4 (4,3)	94	Ja	1 (1,1)	5 (5,3)
		Nein	2 (2,1)	87 (92,6)		Nein	3 (3,2)	85 (90,4)
Tag 127	96	Ja	1 (1,0)	4 (4,2)	96	Ja	2 (2,1)	4 (4,2)
		Nein	3 (3,1)	88 (91,7)		Nein	3 (3,1)	87 (90,6)
Tag 141	95	Ja	2 (2,1)	3 (3,2)	95	Ja	2 (2,1)	4 (4,2)
		Nein	3 (3,2)	87 (91,6)		Nein	7 (7,4)	82 (86,3)
Tag 155	95	Ja	1 (1,1)	4 (4,2)	95	Ja	1 (1,1)	5 (5,3)
		Nein	1 (1,1)	89 (93,7)		Nein	4 (4,2)	85 (89,5)
Tag 169	96	Ja	2 (2,1)	3 (3,1)	95	Ja	2 (2,1)	4 (4,2)
		Nein	5 (5,2)	86 (89,6)		Nein	5 (5,3)	84 (88,4)
Tag 183	96	Ja	2 (2,1)	3 (3,1)	95	Ja	4 (4,2)	2 (2,1)
		Nein	3 (3,1)	88 (91,7)		Nein	8 (8,4)	81 (85,3)
Dyspnoe								
Tag 8	95	Ja	2 (2,1)	4 (4,2)	96	Ja	8 (8,3)	2 (2,1)
		Nein	2 (2,1)	87 (91,6)		Nein	6 (6,3)	80 (83,3)
Tag 15	97	Ja	4 (4,1)	2 (2,1)	97	Ja	7 (7,2)	3 (3,1)

Visite	Ravulizumab (N=97)				Eculizumab (N=98)			
	N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes	
			Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
		Nein	4 (4,1)	87 (89,7)		Nein	6 (6,2)	81 (83,5)
Tag 22	93	Ja	2 (2,2)	4 (4,3)	96	Ja	5 (5,2)	5 (5,2)
		Nein	4 (4,3)	83 (89,2)		Nein	6 (6,3)	80 (83,3)
Tag 29	96	Ja	2 (2,1)	4 (4,2)	97	Ja	6 (6,2)	4 (4,1)
		Nein	6 (6,3)	84 (87,5)		Nein	6 (6,2)	81 (83,5)
Tag 43	94	Ja	2 (2,1)	4 (4,3)	97	Ja	6 (6,2)	4 (4,1)
		Nein	5 (5,3)	83 (88,3)		Nein	6 (6,2)	81 (83,5)
Tag 57	96	Ja	2 (2,1)	4 (4,2)	96	Ja	7 (7,3)	3 (3,1)
		Nein	5 (5,2)	85 (88,5)		Nein	9 (9,4)	77 (80,2)
Tag 71	96	Ja	3 (3,1)	3 (3,1)	97	Ja	9 (9,3)	1 (1,0)
		Nein	7 (7,3)	83 (86,5)		Nein	7 (7,2)	80 (82,5)
Tag 85	93	Ja	3 (3,2)	3 (3,2)	97	Ja	8 (8,2)	2 (2,1)
		Nein	7 (7,5)	80 (86,0)		Nein	10 (10,3)	77 (79,4)
Tag 99	94	Ja	3 (3,2)	3 (3,2)	95	Ja	8 (8,4)	2 (2,1)
		Nein	4 (4,3)	84 (89,4)		Nein	9 (9,5)	76 (80,0)
Tag 113	94	Ja	2 (2,1)	4 (4,3)	94	Ja	9 (9,6)	1 (1,1)
		Nein	7 (7,4)	81 (86,2)		Nein	4 (4,3)	80 (85,1)
Tag 127	96	Ja	2 (2,1)	4 (4,2)	96	Ja	8 (8,3)	2 (2,1)
		Nein	8 (8,3)	82 (85,4)		Nein	8 (8,3)	78 (81,3)
Tag 141	95	Ja	2 (2,1)	4 (4,2)	95	Ja	10 (10,5)	0 (0,0)
		Nein	4 (4,2)	85 (89,5)		Nein	5 (5,3)	80 (84,2)
Tag 155	95	Ja	1 (1,1)	5 (5,3)	95	Ja	9 (9,5)	1 (1,1)
		Nein	9 (9,5)	80 (84,2)		Nein	11 (11,6)	74 (77,9)
Tag 169	96	Ja	1 (1,0)	5 (5,2)	95	Ja	6 (6,3)	4 (4,2)
		Nein	3 (3,1)	87 (90,6)		Nein	11 (11,6)	74 (77,9)
Tag 183	96	Ja	3 (3,1)	3 (3,1)	95	Ja	8 (8,4)	2 (2,1)
		Nein	3 (3,1)	87 (90,6)		Nein	9 (9,5)	76 (80,0)
Dysphagie								
Tag 8	95	Ja	1 (1,1)	1 (1,1)	96	Ja	2 (2,1)	0 (0,0)

Visite	Ravulizumab (N=97)				Eculizumab (N=98)			
	N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes	
			Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
		Nein	1 (1,1)	92 (96,8)		Nein	3 (3,1)	91 (94,8)
Tag 15	96	Ja	0 (0,0)	2 (2,1)	97	Ja	2 (2,1)	0 (0,0)
		Nein	0 (0,0)	94 (97,9)		Nein	3 (3,1)	92 (94,8)
Tag 22	92	Ja	0 (0,0)	2 (2,2)	96	Ja	2 (2,1)	0 (0,0)
		Nein	1 (1,1)	89 (96,7)		Nein	3 (3,1)	91 (94,8)
Tag 29	95	Ja	0 (0,0)	2 (2,1)	97	Ja	1 (1,0)	1 (1,0)
		Nein	0 (0,0)	93 (97,9)		Nein	5 (5,2)	90 (92,8)
Tag 43	93	Ja	1 (1,1)	1 (1,1)	97	Ja	1 (1,0)	1 (1,0)
		Nein	1 (1,1)	90 (96,8)		Nein	3 (3,1)	92 (94,8)
Tag 57	96	Ja	1 (1,0)	1 (1,0)	96	Ja	2 (2,1)	0 (0,0)
		Nein	1 (1,0)	93 (96,9)		Nein	2 (2,1)	92 (95,8)
Tag 71	96	Ja	1 (1,0)	1 (1,0)	97	Ja	2 (2,1)	0 (0,0)
		Nein	1 (1,0)	93 (96,9)		Nein	3 (3,1)	92 (94,8)
Tag 85	93	Ja	2 (2,2)	0 (0,0)	97	Ja	2 (2,1)	0 (0,0)
		Nein	2 (2,2)	89 (95,7)		Nein	2 (2,1)	93 (95,9)
Tag 99	94	Ja	1 (1,1)	1 (1,1)	95	Ja	2 (2,1)	0 (0,0)
		Nein	1 (1,1)	91 (96,8)		Nein	1 (1,1)	92 (96,8)
Tag 113	94	Ja	1 (1,1)	1 (1,1)	94	Ja	2 (2,1)	0 (0,0)
		Nein	2 (2,1)	90 (95,7)		Nein	3 (3,2)	89 (94,7)
Tag 127	96	Ja	1 (1,0)	1 (1,0)	96	Ja	2 (2,1)	0 (0,0)
		Nein	0 (0,0)	94 (97,9)		Nein	4 (4,2)	90 (93,8)
Tag 141	95	Ja	1 (1,1)	1 (1,1)	95	Ja	2 (2,1)	0 (0,0)
		Nein	1 (1,1)	92 (96,8)		Nein	3 (3,2)	90 (94,7)
Tag 155	95	Ja	1 (1,1)	1 (1,1)	95	Ja	2 (2,1)	0 (0,0)
		Nein	1 (1,1)	92 (96,8)		Nein	3 (3,2)	90 (94,7)
Tag 169	96	Ja	1 (1,0)	1 (1,0)	95	Ja	2 (2,1)	0 (0,0)
		Nein	2 (2,1)	92 (95,8)		Nein	2 (2,1)	91 (95,8)
Tag 183	96	Ja	2 (2,1)	0 (0,0)	95	Ja	2 (2,1)	0 (0,0)
		Nein	3 (3,1)	91 (94,8)		Nein	3 (3,2)	90 (94,7)

Visite	Ravulizumab (N=97)				Eculizumab (N=98)			
	N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes	
			Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
roter/dunkler Urin bzw. Hämoglobinurie								
Tag 8	95	Ja	3 (3,2)	1 (1,1)	95	Ja	3 (3,2)	4 (4,2)
		Nein	5 (5,3)	86 (90,5)		Nein	3 (3,2)	85 (89,5)
Tag 15	97	Ja	2 (2,1)	2 (2,1)	97	Ja	1 (1,0)	6 (6,2)
		Nein	5 (5,2)	88 (90,7)		Nein	4 (4,1)	86 (88,7)
Tag 22	93	Ja	3 (3,2)	1 (1,1)	96	Ja	2 (2,1)	5 (5,2)
		Nein	2 (2,2)	87 (93,5)		Nein	3 (3,1)	86 (89,6)
Tag 29	96	Ja	3 (3,1)	1 (1,0)	97	Ja	1 (1,0)	6 (6,2)
		Nein	7 (7,3)	85 (88,5)		Nein	4 (4,1)	86 (88,7)
Tag 43	94	Ja	3 (3,2)	1 (1,1)	97	Ja	1 (1,0)	6 (6,2)
		Nein	5 (5,3)	85 (90,4)		Nein	1 (1,0)	89 (91,8)
Tag 57	96	Ja	4 (4,2)	0 (0,0)	96	Ja	2 (2,1)	5 (5,2)
		Nein	5 (5,2)	87 (90,6)		Nein	5 (5,2)	84 (87,5)
Tag 71	96	Ja	3 (3,1)	1 (1,0)	97	Ja	3 (3,1)	4 (4,1)
		Nein	4 (4,2)	88 (91,7)		Nein	9 (9,3)	81 (83,5)
Tag 85	93	Ja	3 (3,2)	1 (1,1)	97	Ja	4 (4,1)	3 (3,1)
		Nein	4 (4,3)	85 (91,4)		Nein	9 (9,3)	81 (83,5)
Tag 99	94	Ja	4 (4,3)	0 (0,0)	95	Ja	2 (2,1)	5 (5,3)
		Nein	2 (2,1)	88 (93,6)		Nein	4 (4,2)	84 (88,4)
Tag 113	94	Ja	3 (3,2)	1 (1,1)	94	Ja	3 (3,2)	4 (4,3)
		Nein	5 (5,3)	85 (90,4)		Nein	2 (2,1)	85 (90,4)
Tag 127	96	Ja	4 (4,2)	0 (0,0)	96	Ja	2 (2,1)	5 (5,2)
		Nein	5 (5,2)	87 (90,6)		Nein	6 (6,3)	83 (86,5)
Tag 141	95	Ja	4 (4,2)	0 (0,0)	94	Ja	2 (2,1)	5 (5,3)
		Nein	6 (6,3)	85 (89,5)		Nein	5 (5,3)	82 (87,2)
Tag 155	95	Ja	4 (4,2)	0 (0,0)	95	Ja	0 (0,0)	7 (7,4)
		Nein	7 (7,4)	84 (88,4)		Nein	6 (6,3)	82 (86,3)
Tag 169	96	Ja	4 (4,2)	0 (0,0)	95	Ja	1 (1,1)	6 (6,3)
		Nein	2 (2,1)	90 (93,8)		Nein	8 (8,4)	80 (84,2)

Visite	Ravulizumab (N=97)				Eculizumab (N=98)			
	N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes	
			Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
Tag 183	96	Ja	4 (4,2)	0 (0,0)	95	Ja	1 (1,1)	6 (6,3)
		Nein	4 (4,2)	88 (91,7)		Nein	8 (8,4)	80 (84,2)
Fatigue								
Tag 8	95	Ja	19 (20,0)	10 (10,5)	96	Ja	27 (28,1)	12 (12,5)
		Nein	12 (12,6)	54 (56,8)		Nein	12 (12,5)	45 (46,9)
Tag 15	97	Ja	21 (21,6)	8 (8,2)	97	Ja	31 (32,0)	7 (7,2)
		Nein	11 (11,3)	57 (58,8)		Nein	12 (12,4)	47 (48,5)
Tag 22	93	Ja	19 (20,4)	10 (10,8)	96	Ja	28 (29,2)	10 (10,4)
		Nein	15 (16,1)	49 (52,7)		Nein	11 (11,5)	47 (49,0)
Tag 29	96	Ja	21 (21,9)	8 (8,3)	97	Ja	27 (27,8)	11 (11,3)
		Nein	8 (8,3)	59 (61,5)		Nein	15 (15,5)	44 (45,4)
Tag 43	94	Ja	21 (22,3)	8 (8,5)	97	Ja	28 (28,9)	10 (10,3)
		Nein	16 (17,0)	49 (52,1)		Nein	11 (11,3)	48 (49,5)
Tag 57	96	Ja	22 (22,9)	7 (7,3)	96	Ja	29 (30,2)	9 (9,4)
		Nein	21 (21,9)	46 (47,9)		Nein	17 (17,7)	41 (42,7)
Tag 71	96	Ja	25 (26,0)	4 (4,2)	97	Ja	30 (30,9)	8 (8,2)
		Nein	20 (20,8)	47 (49,0)		Nein	20 (20,6)	39 (40,2)
Tag 85	93	Ja	23 (24,7)	5 (5,4)	97	Ja	29 (29,9)	9 (9,3)
		Nein	17 (18,3)	48 (51,6)		Nein	17 (17,5)	42 (43,3)
Tag 99	94	Ja	25 (26,6)	4 (4,3)	95	Ja	29 (30,5)	8 (8,4)
		Nein	14 (14,9)	51 (54,3)		Nein	15 (15,8)	43 (45,3)
Tag 113	94	Ja	24 (25,5)	5 (5,3)	94	Ja	27 (28,7)	10 (10,6)
		Nein	17 (18,1)	48 (51,1)		Nein	16 (17,0)	41 (43,6)
Tag 127	96	Ja	21 (21,9)	8 (8,3)	96	Ja	27 (28,1)	11 (11,5)
		Nein	16 (16,7)	51 (53,1)		Nein	19 (19,8)	39 (40,6)
Tag 141	95	Ja	21 (22,1)	8 (8,4)	95	Ja	28 (29,5)	10 (10,5)
		Nein	11 (11,6)	55 (57,9)		Nein	15 (15,8)	42 (44,2)
Tag 155	95	Ja	17 (17,9)	11 (11,6)	95	Ja	32 (33,7)	6 (6,3)
		Nein	13 (13,7)	54 (56,8)		Nein	12 (12,6)	45 (47,4)

Visite	Ravulizumab (N=97)				Eculizumab (N=98)			
	N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes	
			Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
Tag 169	96	Ja	18 (18,8)	11 (11,5)	95	Ja	27 (28,4)	11 (11,6)
		Nein	16 (16,7)	51 (53,1)		Nein	10 (10,5)	47 (49,5)
Tag 183	96	Ja	22 (22,9)	7 (7,3)	95	Ja	28 (29,5)	10 (10,5)
		Nein	20 (20,8)	47 (49,0)		Nein	8 (8,4)	49 (51,6)
Erektile Dysfunktion								
Tag 8	95	Ja	2 (2,1)	2 (2,1)	96	Ja	7 (7,3)	0 (0,0)
		Nein	1 (1,1)	43 (45,3)		Nein	0 (0,0)	41 (42,7)
Tag 15	97	Ja	1 (1,0)	4 (4,1)	97	Ja	6 (6,2)	1 (1,0)
		Nein	1 (1,0)	44 (45,4)		Nein	4 (4,1)	37 (38,1)
Tag 22	93	Ja	2 (2,2)	3 (3,2)	96	Ja	6 (6,3)	1 (1,0)
		Nein	1 (1,1)	41 (44,1)		Nein	1 (1,0)	39 (40,6)
Tag 29	96	Ja	2 (2,1)	3 (3,1)	97	Ja	4 (4,1)	3 (3,1)
		Nein	1 (1,0)	43 (44,8)		Nein	1 (1,0)	40 (41,2)
Tag 43	94	Ja	3 (3,2)	2 (2,1)	97	Ja	5 (5,2)	2 (2,1)
		Nein	1 (1,1)	43 (45,7)		Nein	0 (0,0)	41 (42,3)
Tag 57	96	Ja	3 (3,1)	2 (2,1)	96	Ja	6 (6,3)	1 (1,0)
		Nein	1 (1,0)	43 (44,8)		Nein	2 (2,1)	38 (39,6)
Tag 71	96	Ja	3 (3,1)	2 (2,1)	97	Ja	6 (6,2)	1 (1,0)
		Nein	3 (3,1)	41 (42,7)		Nein	2 (2,1)	39 (40,2)
Tag 85	93	Ja	3 (3,2)	2 (2,2)	97	Ja	6 (6,2)	1 (1,0)
		Nein	2 (2,2)	41 (44,1)		Nein	2 (2,1)	39 (40,2)
Tag 99	94	Ja	3 (3,2)	2 (2,1)	95	Ja	6 (6,3)	1 (1,1)
		Nein	2 (2,1)	41 (43,6)		Nein	2 (2,1)	38 (40,0)
Tag 113	94	Ja	3 (3,2)	2 (2,1)	94	Ja	5 (5,3)	2 (2,1)
		Nein	1 (1,1)	43 (45,7)		Nein	2 (2,1)	38 (40,4)
Tag 127	96	Ja	2 (2,1)	3 (3,1)	96	Ja	5 (5,2)	2 (2,1)
		Nein	1 (1,0)	43 (44,8)		Nein	2 (2,1)	38 (39,6)
Tag 141	95	Ja	2 (2,1)	2 (2,1)	95	Ja	4 (4,2)	3 (3,2)
		Nein	1 (1,1)	43 (45,3)		Nein	2 (2,1)	38 (40,0)

Visite	Ravulizumab (N=97)				Eculizumab (N=98)			
	N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes	
			Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
Tag 155	95	Ja	3 (3,2)	2 (2,1)	95	Ja	5 (5,3)	2 (2,1)
		Nein	1 (1,1)	43 (45,3)		Nein	1 (1,1)	39 (41,1)
Tag 169	96	Ja	3 (3,1)	2 (2,1)	95	Ja	6 (6,3)	1 (1,1)
		Nein	2 (2,1)	42 (43,8)		Nein	2 (2,1)	38 (40,0)
Tag 183	96	Ja	3 (3,1)	2 (2,1)	95	Ja	5 (5,3)	2 (2,1)
		Nein	2 (2,1)	42 (43,8)		Nein	1 (1,1)	39 (41,1)

Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.
Für das Symptom erektile Dysfunktion wurden nur die Angaben für männliche Patienten berücksichtigt.

In Tabelle 4-74 sind die Einschätzungen des Prüfarzts zur Erfassung der klinischen Manifestationen der PNH in Form der Symptome Brustschmerzen, abdominelle Schmerzen, Dyspnoe, Dysphagie, roter/dunkler Urin bzw. Hämoglobinurie, Fatigue und erektile Dysfunktion für die Visiten bis einschließlich Tag 183 der PEP dargestellt.

Der Anteil der Patienten, bei denen nach Einschätzung des Prüfarztes Brustschmerzen im Vergleich zur Baseline nicht mehr vorhanden waren, war zu der Mehrzahl der Studienvisiten in der Ravulizumab-Gruppe geringer als in der Eculizumab-Gruppe. Das Symptom trat jedoch in beiden Behandlungsarmen nur selten oder überhaupt nicht auf. So betrug dieser Anteil an Tag 183 in der Ravulizumab-Gruppe sowie auch in der Eculizumab-Gruppe 0 %. Dagegen war zu fast allen Visiten der Anteil der Patienten, die im Vergleich zur Baseline auch weiterhin nicht von Brustschmerzen betroffen waren, in der Ravulizumab-Gruppe höher als in der Eculizumab-Gruppe. Auch an Tag 183 lag dieser Patientenanteil in der Ravulizumab-Gruppe bei 97,9 % und in der Eculizumab-Gruppe bei 94,7 %, was einer numerischen Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab entsprach.

Der Anteil der Patienten, bei denen nach Einschätzung des Prüfarztes abdominelle Schmerzen im Vergleich zur Baseline nicht mehr vorhanden waren, war zu der Mehrheit der Visiten unter der Behandlung mit Eculizumab höher als unter der Behandlung mit Ravulizumab. Hierbei war die Differenz zwischen den beiden Behandlungsarmen jedoch gering und das Symptom trat in beiden Behandlungsarmen im Studienverlauf nur selten auf. So lag der Patientenanteil an Tag 113 in der Ravulizumab-Gruppe bei 4,3 % und in der Eculizumab-Gruppe bei 5,3 %. An Tag 183 dagegen war der Patientenanteil unter der Behandlung mit Ravulizumab mit 3,1 % größer als unter der Behandlung mit Eculizumab mit 2,1 %. Der Anteil der Patienten, bei denen laut Prüfarzt auch weiterhin keine abdominellen Schmerzen aufgetreten waren, war dagegen unter der Behandlung mit Ravulizumab zu der Mehrheit der Visiten größer als unter der Behandlung mit Eculizumab. Beispielsweise betrug der Patientenanteil an den Tagen 141

und 183 für Ravulizumab 91,6 % bzw. 91,7 % und für Eculizumab 86,3 % bzw. 85,3 %, was einer numerischen Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab entsprach.

Ein ähnliches Muster ergab sich für das Symptom Dyspnoe. Der Patientenanteil, bei dem nach Einschätzung des Prüfarzts das Symptom im Vergleich zur Baseline nicht mehr vorhanden war, war unter der Behandlung mit Ravulizumab zu fast allen Visiten größer als unter der Behandlung mit Eculizumab. So lag dieser Anteil in der Ravulizumab-Gruppe an den Tagen 113 und 183 bei 4,3 % bzw. 3,1%, während er in der Eculizumab-Gruppe nur bei 1,1 % bzw. 2,1 % lag, und bestätigte somit die numerische Überlegenheit von Ravulizumab. Auch der Anteil der Patienten, bei denen im Vergleich zur Baseline auch weiterhin keine Dyspnoe vorgetreten war, war zu allen Visiten in der Ravulizumab-Gruppe höher als in der Eculizumab-Gruppe. So lag dieser Anteil an Tag 183 in der Ravulizumab-Gruppe bei 90,6 % und in der Eculizumab-Gruppe bei 80 %.

Die numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab zeigte sich auch bei dem Anteil der Patienten, bei denen nach Einschätzung des Prüfarzts das Symptom Dysphagie im Vergleich zur Baseline nicht mehr vorhanden war. Hier war zu fast allen Visiten unter der Behandlung mit Ravulizumab der Patientenanteil höher als unter der Behandlung mit Eculizumab. An den Tagen 22 und 29 beispielsweise war der Anteil für Ravulizumab 2,2 % bzw. 2,1 % und für Eculizumab 0 % bzw. 1 %. An Tag 183 lagen die Anteile für beide Behandlungsarme bei 0 %. Zudem war der Anteil der Patienten, bei dem laut Prüfarzt auch weiterhin keine Dysphagie aufgetreten war, unter der Behandlung mit Ravulizumab zu der Mehrheit der Visiten leicht größer als unter der Behandlung mit Eculizumab. So betrug der Patientenanteil an den Tagen 15 und 183 beispielsweise für Ravulizumab 96,8 % bzw. 94,8 % und für Eculizumab 94,8 % bzw. 94,7 %.

Der Anteil der Patienten, bei denen laut Prüfarzt roter/dunkler Urin bzw. Hämoglobinurie im Vergleich zur Baseline nicht mehr vorhanden war, war zu allen Studienvisiten in der Ravulizumab-Gruppe geringer als in der Eculizumab-Gruppe. An den Tagen 85 und 183 betrugen die Patientenanteile für Ravulizumab 1,1 % bzw. 0 % und für Eculizumab 3,1 % bzw. 6,3 %. Dagegen war der Anteil der Patienten, bei denen im Vergleich zur Baseline laut Prüfarzt auch weiterhin kein roter/dunkler Urin bzw. Hämoglobinurie vorlagen, zu fast allen Visiten in der Ravulizumab-Gruppe höher als in der Eculizumab-Gruppe. Deutliche Unterschiede zeigten sich auch an den Tagen 85 und 183, an denen der Patientenanteil in der Ravulizumab-Gruppe bei 91,4 % bzw. 91,7 % und in der Eculizumab-Gruppe bei nur 83,5 % bzw. 84,2 % lag.

Ähnlich war das Muster für die Patientenanteile, bei denen laut Prüfarzt Fatigue nicht mehr vorhanden war, war zu den meisten Studienvisiten für die Ravulizumab-Gruppe geringer als für die Eculizumab-Gruppe. Hierbei waren die Differenzen zwischen den beiden Behandlungsarmen jedoch gering. So betrug der Patientenanteil an den Tagen 15, 57 und 183 für die Behandlung mit Ravulizumab 8,2%, 7,3 % bzw. 7,3 % und für die Behandlung mit Eculizumab 7,2 %, 9,4 % bzw. 10,5 %. Dagegen war der Anteil der Patienten, bei denen laut Prüfarzt auch weiterhin keine Fatigue vorlag, zu allen Visiten außer einer in der Ravulizumab-Gruppe höher als in der Eculizumab-Gruppe. So lag dieser Anteil für

Ravulizumab an den Tagen 8 und 99 bei 56,8 % bzw. 54,3 % und für Eculizumab bei 46,9 % bzw. 45,3 %. Nur an Tag 183 ergab sich ein höherer Anteil in der Eculizumab-Gruppe mit 51,6 % als in der Ravulizumab-Gruppe mit 49 %.

Der Anteil der (männlichen) Patienten, bei denen nach Einschätzung des Prüfarzts das Symptom erektile Dysfunktion im Vergleich zur Baseline nicht mehr vorhanden war, war zu den meisten Visiten unter der Behandlung mit Ravulizumab höher als unter der Behandlung mit Eculizumab. An Tag 15 betrug der Anteil für Ravulizumab 4,1 % und für Eculizumab 1 %. An Tag 183 betrug dieser Patientenanteil in beiden Behandlungsgruppen 2,1 %. Der Anteil der Patienten, die laut Prüfarzt weiterhin keine erektile Dysfunktion aufwiesen, war ebenfalls unter der Behandlung mit Ravulizumab zu allen Visiten größer als unter der Behandlung mit Eculizumab. So lag dieser Patientenanteil in der Ravulizumab-Gruppe an den Tagen 15 und 183 bei 45,4 % bzw. 43,8 % und in der Eculizumab-Gruppe bei 38,1 % bzw. 41,1 %. Damit zeigte sich auch für das Symptom erektile Dysfunktion eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab.

Behandlungseffekte: Logistische Regression

Tabelle 4-75: Ergebnisse der logistischen Regression für die Einschätzung des Prüfarztes für das Vorhandensein von klinischen Manifestationen der PNH zur Baseline und an Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab

Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Gesamt (N = 195)	Behandlungs-effekt
Dyspnoe				
Patienten mit Symptom zur Baseline, n (%)	6 (6,3)	10 (10,5)	16 (8,4)	–
Adjustierter Patientenanteil (Tag 183)	0,158	0,403	–	–
95 %-KI des adjustierten Patientenanteils	(0,067; 0,330)	(0,240; 0,589)	–	–
OR (Tag 183)	–	–	–	0,279
95 %-KI der OR	–	–	–	(0,088; 0,887)
Fatigue				
Patienten mit Symptom zur Baseline, n (%)	29 (30,2)	38 (40,0)	67 (35,1)	–
Adjustierter Patientenanteil (Tag 183)	0,562	0,404	–	–
95 %-KI des adjustierten Patientenanteils	(0,438; 0,679)	(0,294; 0,526)	–	–
OR (Tag 183)	–	–	–	1,888
95 %-KI der OR	–	–	–	(0,937; 3,801)

Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Gesamt (N = 195)	Behandlungs-effekt
Die Prozentangaben beziehen sich auf Patienten, für die sowohl zur Baseline als auch zur jeweiligen Studienvisite Daten vorlagen. Die Schätzer basieren auf einem logistischen Regressionsmodell mit den folgenden Termen: Behandlung und Auftreten des jeweiligen Symptoms zur Baseline (ja/nein) als kategoriale Variable. Aus methodischen Gründen beschränkten sich diese Analysen auf Symptome, die bei mindestens 20 Patienten vorlagen.				

In Tabelle 4-75 sind die Ergebnisse der logistischen Regression für die Einschätzung des Prüfarztes zum Vorhandensein von klinischen Manifestationen der PNH in der Studie ALXN1210-PNH-302 für die Symptome Dyspnoe und Fatigue zur Baseline und an Tag 183 dargestellt. Die logistische Regression wurde nur für Symptome durchgeführt, die bei mindestens 20 Patienten festgestellt wurden.

Zur Baseline lag das Symptom Dyspnoe laut Prüfarzt bei 6,3 % der Patienten der Ravulizumab-Gruppe und bei 10,5 % der Patienten der Eculizumab-Gruppe vor. An Tag 183 der Behandlung mit Ravulizumab betrug der adjustierte Patientenanteil mit Symptom 0,158 (95 %-KI = [0,067; 0,330]). In der Eculizumab-Gruppe lag der adjustierte Patientenanteil mit Symptom bei 0,403 (95 %-KI = [0,240; 0,589]). Die OR für den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen betrug 0,279 (95 %-KI = [0,088; 0,887]). Damit zeigte sich anhand der Einschätzung durch den Prüfarzt eine deutliche numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab hinsichtlich des Auftretens von Dyspnoe.

Fatigue lag laut der Einschätzung des Prüfarztes zur Baseline bei 30,2 % der Patienten der Ravulizumab-Gruppe und bei 40,0 % der Patienten der Eculizumab-Gruppe vor. Nach 183 Tagen Behandlung mit Ravulizumab bzw. Eculizumab betrug der adjustierte Patientenanteil mit Symptom 0,562 (95 %-KI = [0,438; 0,679]) bzw. 0,404 (95 %-KI = [0,294; 0,526]). Die OR für den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen betrug 1,888 (95 %-KI = [0,937; 3,801]), sodass sich die Behandlung mit Eculizumab hinsichtlich des Auftretens von Fatigue laut Einschätzung durch den Prüfarzt gegenüber der Behandlung mit Ravulizumab numerisch überlegen zeigte.

Extensionsphase (EP)

Tabelle 4-76: Einschätzung des Prüfarztes für das Vorhandensein von klinischen Manifestationen der PNH zur Baseline und bis Tag 365 (Woche 52) aus RCT ALXM1210-PNH-302 (Extensionsset) mit Ravulizumab

Visite	Ravulizumab (N=96)				Eculizumab zu Ravulizumab (N=95)			
	N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes	
			Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
Brustschmerzen								

Visite	Ravulizumab (N=96)				Eculizumab zu Ravulizumab (N=95)			
	N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes	
			Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
Tag 8	95	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	94	Ja	0 (0,0)	1 (1,1)
		Nein	2 (2,1)	93 (97,9)		Nein	2 (2,1)	91 (96,8)
Tag 15	96	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	95	Ja	0 (0,0)	1 (1,1)
		Nein	2 (2,1)	94 (97,9)		Nein	2 (2,1)	92 (96,8)
Tag 22	93	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	94	Ja	1 (1,1)	0 (0,0)
		Nein	1 (1,1)	92 (98,9)		Nein	2 (2,1)	91 (96,8)
Tag 29	96	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	95	Ja	0 (0,0)	1 (1,1)
		Nein	2 (2,1)	94 (97,9)		Nein	3 (3,2)	91 (95,8)
Tag 43	94	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	95	Ja	0 (0,0)	1 (1,1)
		Nein	2 (2,1)	92 (97,9)		Nein	3 (3,2)	91 (95,8)
Tag 57	96	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	94	Ja	0 (0,0)	1 (1,1)
		Nein	2 (2,1)	94 (97,9)		Nein	3 (3,2)	90 (95,7)
Tag 71	96	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	95	Ja	0 (0,0)	1 (1,1)
		Nein	1 (1,0)	95 (99,0)		Nein	5 (5,3)	89 (93,7)
Tag 85	93	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	95	Ja	0 (0,0)	1 (1,1)
		Nein	3 (3,2)	90 (96,8)		Nein	3 (3,2)	91 (95,8)
Tag 99	94	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	93	Ja	0 (0,0)	1 (1,1)
		Nein	2 (2,1)	92 (97,9)		Nein	3 (3,2)	89 (95,7)
Tag 113	94	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	92	Ja	0 (0,0)	1 (1,1)
		Nein	1 (1,1)	93 (98,9)		Nein	2 (2,2)	89 (96,7)
Tag 127	96	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	95	Ja	0 (0,0)	1 (1,1)
		Nein	6 (6,3)	90 (93,8)		Nein	5 (5,3)	89 (93,7)
Tag 141	95	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	95	Ja	0 (0,0)	1 (1,1)
		Nein	4 (4,2)	91 (95,8)		Nein	5 (5,3)	89 (93,7)
Tag 155	95	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	95	Ja	0 (0,0)	1 (1,1)
		Nein	2 (2,1)	93 (97,9)		Nein	4 (4,2)	90 (94,7)
Tag 169	96	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	95	Ja	0 (0,0)	1 (1,1)
		Nein	1 (1,0)	95 (99,0)		Nein	3 (3,2)	91 (95,8)

Visite	Ravulizumab (N=96)				Eculizumab zu Ravulizumab (N=95)			
	N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes	
			Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
Tag 183	96	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	95	Ja	1 (1,1)	0 (0,0)
		Nein	2 (2,1)	94 (97,9)		Nein	4 (4,2)	90 (94,7)
Tag 197	-	Ja	-	-	95	Ja	0 (0,0)	1 (1,1)
		Nein	-	-		Nein	1 (1,1)	93 (97,9)
Tag 225	-	Ja	-	-	91	Ja	0 (0,0)	1 (1,1)
		Nein	-	-		Nein	1 (1,1)	89 (97,8)
Tag 253	93	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	95	Ja	0 (0,0)	1 (1,1)
		Nein	2 (2,2)	91 (97,8)		Nein	2 (2,1)	92 (96,8)
Tag 309	95	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	94	Ja	0 (0,0)	1 (1,1)
		Nein	0 (0,0)	95 (100)		Nein	2 (2,1)	91 (96,8)
Tag 365	95	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	93	Ja	0 (0,0)	1 (1,1)
		Nein	1 (1,1)	94 (98,9)		Nein	2 (2,2)	90 (96,8)
abdominelle Schmerzen								
Tag 8	95	Ja	2 (2,1)	3 (3,2)	94	Ja	1 (1,1)	5 (5,3)
		Nein	1 (1,1)	89 (93,7)		Nein	4 (4,3)	84 (89,4)
Tag 15	96	Ja	1 (1,0)	4 (4,2)	95	Ja	4 (4,2)	2 (2,1)
		Nein	1 (1,0)	90 (93,8)		Nein	3 (3,2)	86 (90,5)
Tag 22	93	Ja	1 (1,1)	4 (4,3)	94	Ja	2 (2,1)	4 (4,3)
		Nein	2 (2,2)	86 (92,5)		Nein	2 (2,1)	86 (91,5)
Tag 29	96	Ja	1 (1,0)	4 (4,2)	95	Ja	1 (1,1)	5 (5,3)
		Nein	3 (3,1)	88 (91,7)		Nein	0 (0,0)	89 (93,7)
Tag 43	94	Ja	2 (2,1)	3 (3,2)	95	Ja	1 (1,1)	5 (5,3)
		Nein	5 (5,3)	84 (89,4)		Nein	3 (3,2)	86 (90,5)
Tag 57	96	Ja	2 (2,1)	3 (3,1)	94	Ja	1 (1,1)	5 (5,3)
		Nein	4 (4,2)	87 (90,6)		Nein	3 (3,2)	85 (90,4)
Tag 71	96	Ja	1 (1,0)	4 (4,2)	95	Ja	2 (2,1)	4 (4,2)
		Nein	3 (3,1)	88 (91,7)		Nein	1 (1,1)	88 (92,6)
Tag 85	93	Ja	1 (1,1)	3 (3,2)	95	Ja	1 (1,1)	5 (5,3)

Visite	Ravulizumab (N=96)				Eculizumab zu Ravulizumab (N=95)			
	N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes	
			Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
		Nein	2 (2,2)	87 (93,5)		Nein	3 (3,2)	86 (90,5)
Tag 99	94	Ja	1 (1,1)	4 (4,3)	93	Ja	2 (2,2)	4 (4,3)
		Nein	3 (3,2)	86 (91,5)		Nein	3 (3,2)	84 (90,3)
Tag 113	94	Ja	1 (1,1)	4 (4,3)	92	Ja	1 (1,1)	5 (5,4)
		Nein	2 (2,1)	87 (92,6)		Nein	3 (3,3)	83 (90,2)
Tag 127	96	Ja	1 (1,0)	4 (4,2)	95	Ja	2 (2,1)	4 (4,2)
		Nein	3 (3,1)	88 (91,7)		Nein	3 (3,2)	86 (90,5)
Tag 141	95	Ja	2 (2,1)	3 (3,2)	95	Ja	2 (2,1)	4 (4,2)
		Nein	3 (3,2)	87 (91,6)		Nein	7 (7,4)	82 (86,3)
Tag 155	95	Ja	1 (1,1)	4 (4,2)	95	Ja	1 (1,1)	5 (5,3)
		Nein	1 (1,1)	89 (93,7)		Nein	4 (4,2)	85 (89,5)
Tag 169	96	Ja	2 (2,1)	3 (3,1)	95	Ja	2 (2,1)	4 (4,2)
		Nein	5 (5,2)	86 (89,6)		Nein	5 (5,3)	84 (88,4)
Tag 183	96	Ja	2 (2,1)	3 (3,1)	95	Ja	4 (4,2)	2 (2,1)
		Nein	3 (3,1)	88 (91,7)		Nein	8 (8,4)	81 (85,3)
Tag 197	-	Ja	-	-	95	Ja	1 (1,1)	5 (5,3)
		Nein	-	-		Nein	5 (5,3)	84 (88,4)
Tag 225	-	Ja	-	-	91	Ja	1 (1,1)	5 (5,5)
		Nein	-	-		Nein	7 (7,7)	78 (85,7)
Tag 253	93	Ja	2 (2,2)	3 (3,2)	95	Ja	1 (1,1)	5 (5,3)
		Nein	4 (4,3)	84 (90,3)		Nein	6 (6,3)	83 (87,4)
Tag 309	95	Ja	2 (2,1)	3 (3,2)	94	Ja	2 (2,1)	4 (4,3)
		Nein	5 (5,3)	85 (89,5)		Nein	2 (2,1)	86 (91,5)
Tag 365	95	Ja	2 (2,1)	3 (3,2)	93	Ja	1 (1,1)	5 (5,4)
		Nein	1 (1,1)	89 (93,7)		Nein	4 (4,3)	83 (89,2)
Dyspnoe								
Tag 8	95	Ja	2 (2,1)	4 (4,2)	94	Ja	8 (8,5)	2 (2,1)
		Nein	2 (2,1)	87 (91,6)		Nein	6 (6,4)	78 (83,0)

Visite	Ravulizumab (N=96)				Eculizumab zu Ravulizumab (N=95)			
	N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes	
			Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
Tag 15	96	Ja	4 (4,2)	2 (2,1)	95	Ja	7 (7,4)	3 (3,2)
		Nein	4 (4,2)	86 (89,6)		Nein	6 (6,3)	79 (83,2)
Tag 22	93	Ja	2 (2,2)	4 (4,3)	94	Ja	5 (5,3)	5 (5,3)
		Nein	4 (4,3)	83 (89,2)		Nein	6 (6,4)	78 (83,0)
Tag 29	96	Ja	2 (2,1)	4 (4,2)	95	Ja	6 (6,3)	4 (4,2)
		Nein	6 (6,3)	84 (87,5)		Nein	6 (6,3)	79 (83,2)
Tag 43	94	Ja	2 (2,1)	4 (4,3)	95	Ja	6 (6,3)	4 (4,2)
		Nein	5 (5,3)	83 (88,3)		Nein	6 (6,3)	79 (83,2)
Tag 57	96	Ja	2 (2,1)	4 (4,2)	94	Ja	7 (7,4)	3 (3,2)
		Nein	5 (5,2)	85 (88,5)		Nein	9 (9,6)	75 (79,8)
Tag 71	96	Ja	3 (3,1)	3 (3,1)	95	Ja	9 (9,5)	1 (1,1)
		Nein	7 (7,3)	83 (86,5)		Nein	7 (7,4)	78 (82,1)
Tag 85	93	Ja	3 (3,2)	3 (3,2)	95	Ja	8 (8,4)	2 (2,1)
		Nein	7 (7,5)	80 (86,0)		Nein	10 (10,5)	75 (78,9)
Tag 99	94	Ja	3 (3,2)	3 (3,2)	93	Ja	8 (8,6)	2 (2,2)
		Nein	4 (4,3)	84 (89,4)		Nein	9 (9,7)	74 (79,6)
Tag 113	94	Ja	2 (2,1)	4 (4,3)	92	Ja	9 (9,8)	1 (1,1)
		Nein	7 (7,4)	81 (86,2)		Nein	4 (4,3)	78 (84,8)
Tag 127	96	Ja	2 (2,1)	4 (4,2)	95	Ja	8 (8,4)	2 (2,1)
		Nein	8 (8,3)	82 (85,4)		Nein	8 (8,4)	77 (81,1)
Tag 141	95	Ja	2 (2,1)	4 (4,2)	95	Ja	10 (10,5)	0 (0,0)
		Nein	4 (4,2)	85 (89,5)		Nein	5 (5,3)	80 (84,2)
Tag 155	95	Ja	1 (1,1)	5 (5,3)	95	Ja	9 (9,5)	1 (1,1)
		Nein	9 (9,5)	80 (84,2)		Nein	11 (11,6)	74 (77,9)
Tag 169	96	Ja	1 (1,0)	5 (5,2)	95	Ja	6 (6,3)	4 (4,2)
		Nein	3 (3,1)	87 (90,6)		Nein	11 (11,6)	74 (77,9)
Tag 183	96	Ja	3 (3,1)	3 (3,1)	95	Ja	8 (8,4)	2 (2,1)
		Nein	3 (3,1)	87 (90,6)		Nein	9 (9,5)	76 (80,0)

Visite	Ravulizumab (N=96)				Eculizumab zu Ravulizumab (N=95)			
	N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes	
			Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
Tag 197	-	Ja	-	-	95	Ja	8 (8,4)	2 (2,1)
		Nein	-	-		Nein	8 (8,4)	77 (81,1)
Tag 225	-	Ja	-	-	91	Ja	6 (6,6)	4 (4,4)
		Nein	-	-		Nein	7 (7,7)	74 (81,3)
Tag 253	93	Ja	3 (3,2)	3 (3,2)	95	Ja	8 (8,4)	2 (2,1)
		Nein	5 (5,4)	82 (88,2)		Nein	8 (8,4)	77 (81,1)
Tag 309	95	Ja	2 (2,1)	4 (4,2)	94	Ja	7 (7,4)	3 (3,2)
		Nein	5 (5,3)	84 (88,4)		Nein	4 (4,3)	80 (85,1)
Tag 365	95	Ja	3 (3,2)	3 (3,2)	93	Ja	6 (6,5)	4 (4,3)
		Nein	3 (3,2)	86 (90,5)		Nein	5 (5,4)	78 (83,9)
Dysphagie								
Tag 8	95	Ja	1 (1,1)	1 (1,1)	94	Ja	2 (2,1)	0 (0,0)
		Nein	1 (1,1)	92 (96,8)		Nein	3 (3,2)	89 (94,7)
Tag 15	95	Ja	0 (0,0)	2 (2,1)	95	Ja	2 (2,1)	0 (0,0)
		Nein	0 (0,0)	93 (97,9)		Nein	3 (3,2)	90 (94,7)
Tag 22	92	Ja	0 (0,0)	2 (2,2)	94	Ja	2 (2,1)	0 (0,0)
		Nein	1 (1,1)	89 (96,7)		Nein	3 (3,2)	89 (94,7)
Tag 29	95	Ja	0 (0,0)	2 (2,1)	95	Ja	1 (1,1)	1 (1,1)
		Nein	0 (0,0)	93 (97,9)		Nein	5 (5,3)	88 (92,6)
Tag 43	93	Ja	1 (1,1)	1 (1,1)	95	Ja	1 (1,1)	1 (1,1)
		Nein	1 (1,1)	90 (96,8)		Nein	3 (3,2)	90 (94,7)
Tag 57	96	Ja	1 (1,0)	1 (1,0)	94	Ja	2 (2,1)	0 (0,0)
		Nein	1 (1,0)	93 (96,9)		Nein	2 (2,1)	90 (95,7)
Tag 71	96	Ja	1 (1,0)	1 (1,0)	95	Ja	2 (2,1)	0 (0,0)
		Nein	1 (1,0)	93 (96,9)		Nein	3 (3,2)	90 (94,7)
Tag 85	93	Ja	2 (2,2)	0 (0,0)	95	Ja	2 (2,1)	0 (0,0)
		Nein	2 (2,2)	89 (95,7)		Nein	2 (2,1)	91 (95,8)
Tag 99	94	Ja	1 (1,1)	1 (1,1)	93	Ja	2 (2,2)	0 (0,0)

Visite	Ravulizumab (N=96)				Eculizumab zu Ravulizumab (N=95)			
	N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes	
			Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
		Nein	1 (1,1)	91 (96,8)		Nein	1 (1,1)	90 (96,8)
Tag 113	94	Ja	1 (1,1)	1 (1,1)	92	Ja	2 (2,2)	0 (0,0)
		Nein	2 (2,1)	90 (95,7)		Nein	3 (3,3)	87 (94,6)
Tag 127	96	Ja	1 (1,0)	1 (1,0)	95	Ja	2 (2,1)	0 (0,0)
		Nein	0 (0,0)	94 (97,9)		Nein	4 (4,2)	89 (93,7)
Tag 141	95	Ja	1 (1,1)	1 (1,1)	95	Ja	2 (2,1)	0 (0,0)
		Nein	1 (1,1)	92 (96,8)		Nein	3 (3,2)	90 (94,7)
Tag 155	95	Ja	1 (1,1)	1 (1,1)	95	Ja	2 (2,1)	0 (0,0)
		Nein	1 (1,1)	92 (96,8)		Nein	3 (3,2)	90 (94,7)
Tag 169	96	Ja	1 (1,0)	1 (1,0)	95	Ja	2 (2,1)	0 (0,0)
		Nein	2 (2,1)	92 (95,8)		Nein	2 (2,1)	91 (95,8)
Tag 183	96	Ja	2 (2,1)	0 (0,0)	95	Ja	2 (2,1)	0 (0,0)
		Nein	3 (3,1)	91 (94,8)		Nein	3 (3,2)	90 (94,7)
Tag 197	-	Ja	-	-	95	Ja	2 (2,1)	0 (0,0)
		Nein	-	-		Nein	3 (3,2)	90 (94,7)
Tag 225	-	Ja	-	-	91	Ja	2 (2,2)	0 (0,0)
		Nein	-	-		Nein	3 (3,3)	86 (94,5)
Tag 253	93	Ja	1 (1,1)	1 (1,1)	95	Ja	2 (2,1)	0 (0,0)
		Nein	2 (2,2)	89 (95,7)		Nein	4 (4,2)	89 (93,7)
Tag 309	95	Ja	1 (1,1)	1 (1,1)	94	Ja	1 (1,1)	1 (1,1)
		Nein	2 (2,1)	91 (95,8)		Nein	2 (2,1)	90 (95,7)
Tag 365	95	Ja	1 (1,1)	1 (1,1)	93	Ja	2 (2,2)	0 (0,0)
		Nein	3 (3,2)	90 (94,7)		Nein	4 (4,3)	87 (93,5)
roter/dunkler Urin bzw. Hämoglobinurie								
Tag 8	95	Ja	3 (3,2)	1 (1,1)	93	Ja	3 (3,2)	4 (4,3)
		Nein	5 (5,3)	86 (90,5)		Nein	3 (3,2)	83 (89,2)
Tag 15	96	Ja	2 (2,1)	2 (2,1)	95	Ja	1 (1,1)	6 (6,3)
		Nein	5 (5,2)	87 (90,6)		Nein	4 (4,2)	84 (88,4)

Visite	Ravulizumab (N=96)				Eculizumab zu Ravulizumab (N=95)			
	N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes	
			Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
Tag 22	93	Ja	3 (3,2)	1 (1,1)	94	Ja	2 (2,1)	5 (5,3)
		Nein	2 (2,2)	87 (93,5)		Nein	3 (3,2)	84 (89,4)
Tag 29	96	Ja	3 (3,1)	1 (1,0)	95	Ja	1 (1,1)	6 (6,3)
		Nein	7 (7,3)	85 (88,5)		Nein	3 (3,2)	85 (89,5)
Tag 43	94	Ja	3 (3,2)	1 (1,1)	95	Ja	1 (1,1)	6 (6,3)
		Nein	5 (5,3)	85 (90,4)		Nein	1 (1,1)	87 (91,6)
Tag 57	96	Ja	4 (4,2)	0 (0,0)	94	Ja	2 (2,1)	5 (5,3)
		Nein	5 (5,2)	87 (90,6)		Nein	4 (4,3)	83 (88,3)
Tag 71	96	Ja	3 (3,1)	1 (1,0)	95	Ja	3 (3,2)	4 (4,2)
		Nein	4 (4,2)	88 (91,7)		Nein	8 (8,4)	80 (84,2)
Tag 85	93	Ja	3 (3,2)	1 (1,1)	95	Ja	4 (4,2)	3 (3,2)
		Nein	4 (4,3)	85 (91,4)		Nein	9 (9,5)	79 (83,2)
Tag 99	94	Ja	4 (4,3)	0 (0,0)	93	Ja	2 (2,2)	5 (5,4)
		Nein	2 (2,1)	88 (93,6)		Nein	3 (3,2)	83 (89,2)
Tag 113	94	Ja	3 (3,2)	1 (1,1)	92	Ja	3 (3,3)	4 (4,3)
		Nein	5 (5,3)	85 (90,4)		Nein	1 (1,1)	84 (91,3)
Tag 127	96	Ja	4 (4,2)	0 (0,0)	95	Ja	2 (2,1)	5 (5,3)
		Nein	5 (5,2)	87 (90,6)		Nein	6 (6,3)	82 (86,3)
Tag 141	95	Ja	4 (4,2)	0 (0,0)	94	Ja	2 (2,1)	5 (5,3)
		Nein	6 (6,3)	85 (89,5)		Nein	5 (5,3)	82 (87,2)
Tag 155	95	Ja	4 (4,2)	0 (0,0)	95	Ja	0 (0,0)	7 (7,4)
		Nein	7 (7,4)	84 (88,4)		Nein	6 (6,3)	82 (86,3)
Tag 169	96	Ja	4 (4,2)	0 (0,0)	95	Ja	1 (1,1)	6 (6,3)
		Nein	2 (2,1)	90 (93,8)		Nein	8 (8,4)	80 (84,2)
Tag 183	96	Ja	4 (4,2)	0 (0,0)	95	Ja	1 (1,1)	6 (6,3)
		Nein	4 (4,2)	88 (91,7)		Nein	8 (8,4)	80 (84,2)
Tag 197	-	Ja	-	-	95	Ja	0 (0,0)	7 (7,4)
		Nein	-	-		Nein	13 (13,7)	75 (78,9)

Visite	Ravulizumab (N=96)				Eculizumab zu Ravulizumab (N=95)			
	N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes	
			Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
Tag 225	-	Ja	-	-	91	Ja	1 (1,1)	6 (6,6)
		Nein	-	-		Nein	2 (2,2)	82 (90,1)
Tag 253	93	Ja	4 (4,3)	0 (0,0)	95	Ja	2 (2,1)	5 (5,3)
		Nein	7 (7,5)	82 (88,2)		Nein	3 (3,2)	85 (89,5)
Tag 309	95	Ja	3 (3,2)	1 (1,1)	94	Ja	3 (3,2)	4 (4,3)
		Nein	7 (7,4)	84 (88,4)		Nein	3 (3,2)	84 (89,4)
Tag 365	95	Ja	4 (4,2)	0 (0,0)	93	Ja	0 (0,0)	7 (7,5)
		Nein	5 (5,3)	86 (90,5)		Nein	4 (4,3)	82 (88,2)
Fatigue								
Tag 8	95	Ja	19 (20,0)	10 (10,5)	94	Ja	27 (28,7)	11 (11,7)
		Nein	12 (12,6)	54 (56,8)		Nein	12 (12,8)	44 (46,8)
Tag 15	96	Ja	21 (21,9)	8 (8,3)	95	Ja	31 (32,6)	7 (7,4)
		Nein	11 (11,5)	56 (58,3)		Nein	12 (12,6)	45 (47,4)
Tag 22	93	Ja	19 (20,4)	10 (10,8)	94	Ja	28 (29,8)	10 (10,6)
		Nein	15 (16,1)	49 (52,7)		Nein	11 (11,7)	45 (47,9)
Tag 29	96	Ja	21 (21,9)	8 (8,3)	95	Ja	27 (28,4)	11 (11,6)
		Nein	8 (8,3)	59 (61,5)		Nein	15 (15,8)	42 (44,2)
Tag 43	94	Ja	21 (22,3)	8 (8,5)	95	Ja	28 (29,5)	10 (10,5)
		Nein	16 (17,0)	49 (52,1)		Nein	11 (11,6)	46 (48,4)
Tag 57	96	Ja	22 (22,9)	7 (7,3)	94	Ja	29 (30,9)	9 (9,6)
		Nein	21 (21,9)	46 (47,9)		Nein	17 (18,1)	39 (41,5)
Tag 71	96	Ja	25 (26,0)	4 (4,2)	95	Ja	30 (31,6)	8 (8,4)
		Nein	20 (20,8)	47 (49,0)		Nein	20 (21,1)	37 (38,9)
Tag 85	93	Ja	23 (24,7)	5 (5,4)	95	Ja	29 (30,5)	9 (9,5)
		Nein	17 (18,3)	48 (51,6)		Nein	17 (17,9)	40 (42,1)
Tag 99	94	Ja	25 (26,6)	4 (4,3)	93	Ja	29 (31,2)	8 (8,6)
		Nein	14 (14,9)	51 (54,3)		Nein	14 (15,1)	42 (45,2)
Tag 113	94	Ja	24 (25,5)	5 (5,3)	92	Ja	27 (29,3)	10 (10,9)

Visite	Ravulizumab (N=96)				Eculizumab zu Ravulizumab (N=95)			
	N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes	
			Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
		Nein	17 (18,1)	48 (51,1)		Nein	16 (17,4)	39 (42,4)
Tag 127	96	Ja	21 (21,9)	8 (8,3)	95	Ja	27 (28,4)	11 (11,6)
		Nein	16 (16,7)	51 (53,1)		Nein	19 (20,0)	38 (40,0)
Tag 141	95	Ja	21 (22,1)	8 (8,4)	95	Ja	28 (29,5)	10 (10,5)
		Nein	11 (11,6)	55 (57,9)		Nein	15 (15,8)	42 (44,2)
Tag 155	95	Ja	17 (17,9)	11 (11,6)	95	Ja	32 (33,7)	6 (6,3)
		Nein	13 (13,7)	54 (56,8)		Nein	12 (12,6)	45 (47,4)
Tag 169	96	Ja	18 (18,8)	11 (11,5)	95	Ja	27 (28,4)	11 (11,6)
		Nein	16 (16,7)	51 (53,1)		Nein	10 (10,5)	47 (49,5)
Tag 183	96	Ja	22 (22,9)	7 (7,3)	95	Ja	28 (29,5)	10 (10,5)
		Nein	20 (20,8)	47 (49,0)		Nein	8 (8,4)	49 (51,6)
Tag 197	-	Ja	-	-	95	Ja	25 (26,3)	13 (13,7)
		Nein	-	-		Nein	13 (13,7)	44 (46,3)
Tag 225	-	Ja	-	-	91	Ja	21 (23,1)	16 (17,6)
		Nein	-	-		Nein	15 (16,5)	39 (42,9)
Tag 253	93	Ja	19 (20,4)	9 (9,7)	95	Ja	22 (23,2)	16 (16,8)
		Nein	20 (21,5)	45 (48,4)		Nein	11 (11,6)	46 (48,4)
Tag 309	95	Ja	20 (21,1)	9 (9,5)	94	Ja	22 (23,4)	16 (17,0)
		Nein	16 (16,8)	50 (52,6)		Nein	12 (12,8)	44 (46,8)
Tag 365	95	Ja	20 (21,1)	9 (9,5)	93	Ja	24 (25,8)	14 (15,1)
		Nein	19 (20,0)	47 (49,5)		Nein	11 (11,8)	44 (47,3)
Erektile Dysfunktion								
Tag 8	95	Ja	2 (2,1)	2 (2,1)	94	Ja	7 (7,4)	0 (0,0)
		Nein	1 (1,1)	43 (45,3)		Nein	0 (0,0)	40 (42,6)
Tag 15	96	Ja	1 (1,0)	4 (4,2)	95	Ja	6 (6,3)	1 (1,1)
		Nein	1 (1,0)	43 (44,8)		Nein	4 (4,2)	36 (37,9)
Tag 22	93	Ja	2 (2,2)	3 (3,2)	94	Ja	6 (6,4)	1 (1,1)
		Nein	1 (1,1)	41 (44,1)		Nein	1 (1,1)	38 (40,4)

Visite	Ravulizumab (N=96)				Eculizumab zu Ravulizumab (N=95)			
	N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes	
			Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
Tag 29	96	Ja	2 (2,1)	3 (3,1)	95	Ja	4 (4,2)	3 (3,2)
		Nein	1 (1,0)	43 (44,8)		Nein	1 (1,1)	39 (41,1)
Tag 43	94	Ja	3 (3,2)	2 (2,1)	95	Ja	5 (5,3)	2 (2,1)
		Nein	1 (1,1)	43 (45,7)		Nein	0 (0,0)	40 (42,1)
Tag 57	96	Ja	3 (3,1)	2 (2,1)	94	Ja	6 (6,4)	1 (1,1)
		Nein	1 (1,0)	43 (44,8)		Nein	2 (2,1)	37 (39,4)
Tag 71	96	Ja	3 (3,1)	2 (2,1)	95	Ja	6 (6,3)	1 (1,1)
		Nein	3 (3,1)	41 (42,7)		Nein	2 (2,1)	38 (40,0)
Tag 85	93	Ja	3 (3,2)	2 (2,2)	95	Ja	6 (6,3)	1 (1,1)
		Nein	2 (2,2)	41 (44,1)		Nein	2 (2,1)	38 (40,0)
Tag 99	94	Ja	3 (3,2)	2 (2,1)	93	Ja	6 (6,5)	1 (1,1)
		Nein	2 (2,1)	41 (43,6)		Nein	2 (2,2)	37 (39,8)
Tag 113	94	Ja	3 (3,2)	2 (2,1)	92	Ja	5 (5,4)	2 (2,2)
		Nein	1 (1,1)	43 (45,7)		Nein	2 (2,2)	37 (40,2)
Tag 127	96	Ja	2 (2,1)	3 (3,1)	95	Ja	5 (5,3)	2 (2,1)
		Nein	1 (1,0)	43 (44,8)		Nein	2 (2,1)	38 (40,0)
Tag 141	95	Ja	2 (2,1)	2 (2,1)	95	Ja	4 (4,2)	3 (3,2)
		Nein	1 (1,1)	43 (45,3)		Nein	2 (2,1)	38 (40,0)
Tag 155	95	Ja	3 (3,2)	2 (2,1)	95	Ja	5 (5,3)	2 (2,1)
		Nein	1 (1,1)	43 (45,3)		Nein	1 (1,1)	39 (41,1)
Tag 169	96	Ja	3 (3,1)	2 (2,1)	95	Ja	6 (6,3)	1 (1,1)
		Nein	2 (2,1)	42 (43,8)		Nein	2 (2,1)	38 (40,0)
Tag 183	96	Ja	3 (3,1)	2 (2,1)	95	Ja	5 (5,3)	2 (2,1)
		Nein	2 (2,1)	42 (43,8)		Nein	1 (1,1)	39 (41,1)
Tag 197	-	Ja	-	-	95	Ja	5 (5,3)	2 (2,1)
		Nein	-	-		Nein	1 (1,1)	39 (41,1)
Tag 225	-	Ja	-	-	91	Ja	4 (4,4)	3 (3,3)
		Nein	-	-		Nein	0 (0,0)	38 (41,8)

Visite	Ravulizumab (N=96)				Eculizumab zu Ravulizumab (N=95)			
	N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes	
			Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
Tag 253	93	Ja	3 (3,2)	2 (2,2)	95	Ja	4 (4,2)	3 (3,2)
		Nein	2 (2,2)	41 (44,1)		Nein	0 (0,0)	40 (42,1)
Tag 309	95	Ja	1 (1,1)	4 (4,2)	94	Ja	5 (5,3)	2 (2,1)
		Nein	0 (0,0)	44 (46,3)		Nein	0 (0,0)	39 (41,5)
Tag 365	95	Ja	1 (1,1)	4 (4,2)	93	Ja	3 (3,2)	4 (4,3)
		Nein	1 (1,1)	43 (45,3)		Nein	0 (0,0)	39 (41,9)

Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.
Für das Symptom erektile Dysfunktion wurden nur die Angaben für männliche Patienten berücksichtigt.

In Tabelle 4-76 sind die Einschätzungen des Prüfarztes für das Vorhandensein der Symptome Brustschmerzen, abdominelle Schmerzen, Dsypnoe, Dysphagie, roter/dunkler Urin bzw. Hämoglobinurie, Fatigue und erektile Dysfunktion bis einschließlich der Visite an Tag 365 (Woche 52) dargestellt.

Der Anteil der Patienten, bei denen nach der Einschätzung des Prüfarzts Brustschmerzen im Vergleich zur Baseline nicht mehr vorhanden waren, war zur Mehrzahl der Studienvisiten in der Ravulizumab-Gruppe geringer als in der Eculizumab-Gruppe. Das Symptom trat jedoch in beiden Behandlungsarmen nur selten oder überhaupt nicht auf. An Tag 365 betrug der Patientenanteil in der Ravulizumab-Gruppe 0 % und in der Eculizumab-Gruppe 1,1 %. Dagegen war der Anteil der Patienten, bei denen im Vergleich zur Baseline auch weiterhin keine Brustschmerzen vorlagen, zu allen Visiten in der Ravulizumab-Gruppe höher als in der Eculizumab-Gruppe. So lag dieser Anteil in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe an Tag 365 bei 98,9 % und in der Eculizumab-Gruppe bei 96,8 % und deutete damit auf eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab auf Eculizumab hin.

Der Anteil der Patienten, bei denen nach der Einschätzung des Prüfarzts abdominelle Schmerzen im Vergleich zur Baseline nicht mehr vorhanden waren, war zu der Mehrzahl der Visiten unter der Behandlung mit Eculizumab höher als unter der Behandlung mit Ravulizumab. Hierbei war die Differenz zwischen den beiden Behandlungsarmen jedoch gering und das Symptom trat insgesamt nur selten auf. So lag der Patientenanteil an Tag 365 in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe bei 3,2 % und in der Eculizumab-Behandlungsgruppe bei 5,4 %. An Tag 183 betrug der Patientenanteil unter der Behandlung mit Ravulizumab 3,1 % und unter der Behandlung mit Eculizumab 2,1 % zugunsten von Ravulizumab. Zudem zeigte sich eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab hinsichtlich des Anteils der Patienten, die laut Prüfarzt auch weiterhin keine abdominellen Schmerzen aufwiesen. Hier war der Patientenanteil unter der Behandlung mit

Ravulizumab zu der Mehrheit der Visiten größer als unter der Behandlung mit Eculizumab. Auch an den Tag 365 lag der Patientenanteil in der Ravulizumab-Gruppe bei 93,7 % und in der Eculizumab-Gruppe bei 89,2 %.

Ein ähnliches Muster zeigte sich für das Symptom Dyspnoe. Der Anteil der Patienten, bei denen laut Prüfarzt das Symptom im Vergleich zur Baseline nicht mehr vorhanden war, war unter der Behandlung mit Ravulizumab zu fast allen Visiten größer als unter der Behandlung mit Eculizumab. So lag dieser Patientenanteil in der Ravulizumab-Gruppe an Tag 183 bei 3,1%, während er in der Eculizumab-Gruppe nur bei 2,1 % lag. An Tag 365 war dieser Patientenanteil in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe mit 3,2 % kleiner als in der Eculizumab-Behandlungsgruppe (4,3 %). Auch der Anteil der Patienten, bei denen auch weiterhin keine Dyspnoe aufgetreten war, war zu allen Visiten in der Ravulizumab-Gruppe höher als in der Eculizumab-Gruppe. So lag der Patientenanteil an Tag 365 in der Ravulizumab-Gruppe bei 90,5 % und in der Eculizumab-Gruppe bei 83,9 % und bestätigte die numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab.

Auch hinsichtlich des Symptom Dysphagie zeichnete sich eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab ab. Der Anteil der Patienten, bei denen laut Prüfarzt Dysphagie im Vergleich zur Baseline nicht mehr vorhanden war, war zur Mehrzahl der Visiten unter der Behandlung mit Ravulizumab höher als unter der Behandlung mit Eculizumab. Auch an Tag 365 betrug der Patientenanteil in der Ravulizumab-Gruppe 1,1 % und in der Eculizumab-Gruppe 0 %. Der Anteil der Patienten, bei denen laut Prüfarzt auch weiterhin keine Dysphagie aufgetreten war, war unter der Behandlung mit Ravulizumab ebenfalls zum Großteil der Visiten größer als unter der Behandlung mit Eculizumab. Auch an Tag 365 betrug der Patientenanteil in der Ravulizumab-Gruppe 94,7 % und in der Eculizumab-Gruppe 93,5 %.

Der Anteil der Patienten, bei denen laut Prüfarzt roter/dunkler Urin bzw. Hämoglobinurie im Vergleich zur Baseline nicht mehr vorhanden war, war zu allen Studienvisiten für die Ravulizumab-Gruppe geringer als für die Eculizumab-Gruppe. Hierbei kam das Symptom in beiden Behandlungsarmen jedoch selten vor. An Tag 365 betrug der Patientenanteil in der Ravulizumab-Gruppe 0 % und in der Eculizumab-Gruppe 7,5 %. Der Anteil der Patienten, bei denen im Vergleich zur Baseline laut Prüfarzt auch weiterhin keine roter/dunkler Urin bzw. Hämoglobinurie aufgetreten war, war jedoch zu fast allen Visiten in der Ravulizumab-Gruppe höher als in der Eculizumab-Gruppe und zeigte eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab. So lag dieser Anteil in der Ravulizumab-Gruppe auch an Tag 365 bei 90,5 % und in der Eculizumab-Gruppe bei 88,2 %.

Ein ähnliches Muster zeigte sich für das Symptom Fatigue. Auch hier war der Anteil der Patienten, bei denen laut Prüfarzt Fatigue im Vergleich zur Baseline nicht mehr vorhanden war, zur Mehrzahl der Studienvisiten in der Ravulizumab-Gruppe geringer als in der Eculizumab-Gruppe. Hierbei waren die Differenzen zwischen den beiden Behandlungsarmen jedoch gering. Der Patientenanteil an Tag 365 betrug für die Behandlung mit Ravulizumab 9,5 % und für die Behandlung mit Eculizumab 15,1 %. Dagegen war der Anteil der Patienten, bei denen laut Prüfarzt auch weiterhin keine Fatigue vorlag, zu fast allen Visiten in der Ravulizumab-Gruppe höher als in der Eculizumab-Gruppe. Auch an Tag 365 lag dieser

Patientenanteil in der Ravulizumab-Gruppe bei 49,5 % und in der Eculizumab-Gruppe bei 47,3 %.

Eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab zeigte sich ebenfalls hinsichtlich des Anteils der männlichen Patienten, bei denen laut Prüfarzt das Symptom erektile Dysfunktion im Vergleich zur Baseline nicht mehr vorhanden war. Der Patientenanteil war zur Mehrzahl der Visiten unter der Behandlung mit Ravulizumab höher als unter der Behandlung mit Eculizumab. An Tag 15 betrug der Anteil in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe 4,2 % und in der Eculizumab-Behandlungsgruppe 1,1 %. An Tag 365 war der Patientenanteil mit 4,2 % in der Ravulizumab-Gruppe und 4,3 % in der Eculizumab-Gruppe zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Der Anteil der Patienten, bei denen nach Einschätzung des Prüfarzts auch weiterhin keine erektile Dysfunktion aufgetreten war, war unter der Behandlung mit Ravulizumab ebenfalls zu allen Visiten größer als unter der Behandlung mit Eculizumab. An Tag 365 lag dieser Patientenanteil bei 45,3 % und bei Eculizumab bei 41,9 %.

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

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da die Krankheitscharakteristika zur Baseline der in Studie ALXN1210-PNH-301 untersuchten Komplementinhibitor-naiven Patienten nicht ausreichend mit den Krankheitscharakteristika der in Studie ALXN1210-PNH-302 untersuchten bereits mit Eculizumab behandelten Patienten vergleichbar waren.

4.3.1.3.5 Fatigue – RCT

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

Tabelle 4-77: Operationalisierung von Fatigue

Studie	Operationalisierung
Studien-übergreifend	Die FACIT-Fatigue-Skala (Version 4.0) beinhaltet eine Sammlung an Fragen in Bezug zur Lebensqualität, die den Umgang mit Fatigue-Symptomen aufgrund einer chronischen Erkrankung betreffen. Der Fragebogen umfasst 13 Items, die die vom Patienten selbst berichtete Fatigue und deren Einfluss auf alltägliche Aktivitäten und das Funktionsniveau innerhalb der letzten 7 Tage erfassen. Die Patienten bewerten jedes Item auf einer 5-Punkte-Likert-Skala von 0 (überhaupt nicht) bis 7 (sehr stark). Die Gesamtskalenwerte liegen im Bereich von 0 bis 52 Punkten, wobei höhere Werte eine bessere Lebensqualität anzeigen. Zur Berechnung der Gesamtskalenwerte wurde

	die Richtlinie zur Wertung der FACIT-Fatigue-Subskala angewendet: Alle negativ formulierten Items wurden umgepolt, indem die jeweilige Antwort von 4 subtrahiert wurde. Nach der Umpolung der betreffenden Items wurden alle Items aufsummiert. Der Fatigue-Subskalenwert wurde dann berechnet, indem die Summe aller Items zunächst mit 13 multipliziert und dann durch die Anzahl aller beantworteten Items dividiert wurde. Diese Berechnung ist valide, solange mehr als 50 % der Items vom Patienten beantwortet wurden. Die FACIT-Fatigue-Skala wurde zum Screening und an Tag 1 sowie an den Tagen 8, 29, 71, 127 und 183 (jeweils in einem Zeitfenster von ± 2 Tagen) der randomisierten Behandlungsphase erhoben. In der Extensionsphase füllten die Patienten den Fragebogen an den Tagen 351, 575, 743 und 911 bzw. zum Ende der Studie oder zum Zeitpunkt des vorzeitigen Ausscheidens aus der Studie (jeweils in einem Zeitfenster von ± 7 Tagen) aus. Zu jeder der eben genannten Studienvisiten wurde die FACIT-Fatigue-Skala von den Patienten vor der Gabe der Studienmedikation ausgefüllt. **Veränderungen des FACIT-Fatigue-Skalenwertes** Sowohl für die in der PEP als auch für die in der EP erhobenen Daten der FACIT-Fatigue-Skala wurden die absoluten Werte sowie die absolute und die prozentuale Veränderung zur Baseline für jede Stratifizierungs- und Behandlungsgruppe für die Baseline und für alle Studienvisiten, an denen die Skala erhoben wurde, deskriptiv zusammengefasst. Die Veränderung zur Baseline an Tag 183 (Woche 26) wurde anschließend für beide Behandlungsgruppen mithilfe eines gemischten Modells für wiederholte Messungen (MMRM) (82, 83) mit den fixen, kategorialen Effekten der Behandlung, der Stratifizierungsmerkmale, der Studienvisite sowie der Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe als auch dem FACIT-Fatigue-Skalenwert zur Baseline als kontinuierliche fixe Kovariante geschätzt. Zusätzlich wurde das MMRM für die Daten der Patienten angewendet, die bis Tag 365 durchgehend Ravulizumab erhalten hatten. Da in den ersten 26 Wochen der EP die FACIT-Fatigue-Skala nur einmalig am Ende dieser Periode erhoben wurde und damit keine longitudinalen Daten für die ersten 26 Wochen der EP vorliegen, konnte das MMRM nicht für die Patienten angewendet werden, die erst zur EP von der Behandlung mit Eculizumab auf die Behandlung mit Ravulizumab umgestellt wurden. Zur Modellierung des intraindividuellen Fehlers wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. Wenn diese Analyse fehlschlug, wurden die folgenden Strukturen getestet und die finale Kovarianzstruktur anhand des Informationskriteriums nach Akaike und anhand der autoregressiven, zusammengesetzten Symmetrie erster Ordnung und der Toeplitz-Methode bestimmt. Die Kenward-Roger-Approximation wurde für die Schätzung der Nennerfreiheitsgrade verwendet (84). Für die Daten der PEP wurden außerdem die Differenz zwischen der Ravulizumab- und der Eculizumab-Behandlungsgruppe sowie das zweiseitige 95 %-KI berechnet. Fehlende Werte für einen Patienten zu einer bestimmten Studienvisite wurden nicht imputiert. Nicht-Unterlegenheit wurde für sekundäre Endpunkte hierarchisch nach einer Closed-Testing-Prozedur getestet. Wenn für alle sekundären Endpunkte Nicht-Unterlegenheit demonstriert wurde, wurde Überlegenheit von Ravulizumab über Eculizumab hierarchisch nach einer Closed-Testing-Prozedur mit festgelegter Reihenfolge und einem zweiseitigen Test mit einem Signifikanzniveau von 0,05 getestet. **Responder-Analysen** Außerdem wurde für die Daten der PEP und für die Daten der EP im Rahmen einer Responder-Analyse für jede Studienvisite und Behandlungsgruppe der Anteil an Patienten berechnet, die im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert eine Verbesserung von mindestens 3 Punkten erreicht hatten. Dafür wurde jeweils der der prozentuale Anteil an Respondern sowie das 95 %-KI berechnet. Für die PEP wurde zusätzlich die Differenz des prozentualen Anteils an Respondern als gewichtete Kombination der Differenzen zwischen den Behandlungsarmen innerhalb der Stratifizierungsgruppen nach Mantel-Haenszel gebildet. KI wurden mithilfe der stratifizierten Newcombe-Methode ermittelt (85).
ALXN1210-	Die im MMRM sowie in der Responder-Analyse berücksichtigten Stratifizierungsmerkmale

PNH-301	waren Transfusionsvorgeschichte (0, 1–14 oder > 14 EK-Einheiten im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation) und Screening-LDH-Spiegel (LDH 1,5 bis < 3-fach ULN oder LDH ≥ 3-fach ULN). Die MMRM-Analyse wurde für das FAS durchgeführt und im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse für das PP-Set wiederholt. Die Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab hinsichtlich der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert wurde statistisch getestet, wenn zuvor Nicht-Unterlegenheit für die beiden co-primären Endpunkte (Transfusionsvermeidung, LDH-N) und für die prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels an Tag 183 (Woche 26) relativ zur Baseline demonstriert werden konnte. Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab wurde angenommen, wenn die untere Grenze des 95 %-KI der Differenz zwischen den Behandlungsgruppen in der Veränderung zur Baseline an Tag 183 (Woche 26) größer als die NIM von −5 war. Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab hinsichtlich der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert wurde statistisch getestet, wenn zuvor Überlegenheit für den Anteil an Patienten mit Durchbruchhämolyse bis Tag 183 (Woche 26), für die prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels an Tag 183 (Woche 26) relativ zur Baseline und für Hämolyse gemessen anhand der LDH-N von Tag 29 bis Tag 183 (Woche 26) demonstriert werden konnte.
ALXN1210-PNH-302	Das im MMRM sowie in der Responder-Analyse berücksichtigte Stratifizierungsmerkmal war Transfusionsvorgeschichte (ja oder nein in den 12 Monaten vor Tag 1 der Studie). Die MMRM-Analyse wurde für das FAS durchgeführt und im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse für das PP-Set wiederholt. Die Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab hinsichtlich der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert wurde statistisch getestet, wenn zuvor Nicht-Unterlegenheit für den primären Endpunkt (prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels an Tag 183 (Woche 26) relativ zur Baseline) sowie für den Anteil an Patienten mit Durchbruchhämolyse bis Tag 183 (Woche 26) demonstriert werden konnte. Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab wurde angenommen, wenn die untere Grenze des 95 %-KI der Differenz zwischen den Behandlungsgruppen in der Veränderung zur Baseline an Tag 183 (Woche 26) größer als die NIM von −3 war. Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab hinsichtlich der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert wurde statistisch getestet, wenn zuvor Überlegenheit für die prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels an Tag 183 (Woche 26) relativ zur Baseline demonstriert werden konnte.

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

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

Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Fatigue in RCT mit Ravulizumab

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ALXN1210-PNH-301						
PEP	hoch	nein	nein	ja	ja	hoch
EP	hoch	nein	nein	ja	nein	hoch
ALXN1210-PNH-302						
PEP	hoch	nein	nein	ja	ja	hoch
EP	hoch	nein	nein	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die randomisierten kontrollierten Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 sind beide offene Studien ohne Verblindung der Patienten und Endpunkterheber. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingeschätzt. Auch für die Erhebung des Endpunkts Fatigue waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Fehlende Werte einzelner Patienten zu einzelnen Studienvisiten wurden nicht imputiert. Somit wurde das ITT-Prinzip verletzt. Es wurden alle a priori definierten Analysen durchgeführt und berichtet. Daher kann eine ergebnisabhängige Berichterstattung ausgeschlossen werden. Für die PEP konnten keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, identifiziert werden. Während der EP wurden alle Patienten mit Ravulizumab behandelt, sodass für diese Phase kein Kontrollarm mehr gegeben war. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Fatigue als hoch eingeschätzt.

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

ALXN1210-PNH-301

Primäre Evaluationsphase (PEP)

Tabelle 4-79: Beobachtete Werte und Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Statistik	Ravulizumab (N=125)			Eculizumab (N=121)		
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Prozentuale Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Prozentuale Veränderung zur Baseline
Baseline						
n	125	–	–	121	–	–
Mittelwert (SD)	36,66 (9,676)	–	–	36,94 (10,343)	–	–
Median	39,00	–	–	40,00	–	–
Min; Max	7,0; 52,0	–	–	11,0; 50,0	–	–
Tag 8						
n	120	120	120	121	121	121
Mittelwert (SD)	40,57 (8,441)	3,81 (7,460)	17,01 (42,328)	39,88 (8,280)	2,94 (7,034)	14,43 (33,870)
Median	43,00	1,95	6,55	42,00	2,00	4,40
Min; Max	13,0; 52,0	−17,0; 28,0	−56,7; 314,3	15,0; 52,0	−25,0; 23,0	−51,0; 191,7
Tag 29						
n	125	125	125	119	119	119
Mittelwert (SD)	42,92 (8,588)	6,27 (9,839)	26,99 (57,707)	42,51 (7,348)	5,56 (8,603)	25,17 (50,430)
Median	45,00	4,00	9,80	44,00	4,00	9,80
Min; Max	6,0; 52,0	−21,0; 36,0	−60,0; 385,7	17,0; 52,0	−14,0; 38,0	−31,6; 316,7
Tag 71						
n	125	125	125	121	121	121

Statistik	Ravulizumab (N=125)			Eculizumab (N=121)		
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Prozentuale Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Prozentuale Veränderung zur Baseline
Mittelwert (SD)	43,75 (7,629)	7,10 (9,318)	29,72 (54,313)	42,20 (8,018)	5,26 (10,489)	25,81 (52,986)
Median	46,00	4,00	12,50	44,00	4,00	9,80
Min; Max	14,0; 52,0	−15,0; 32,0	−50,0; 342,9	10,0; 52,0	−33,0; 33,0	−76,7; 266,7
Tag 127						
n	125	125	125	119	119	119
Mittelwert (SD)	44,42 (7,516)	7,77 (10,369)	33,78 (67,094)	42,49 (8,505)	5,76 (10,462)	27,26 (56,175)
Median	47,00	6,00	14,60	45,00	3,00	7,10
Min; Max	17,0; 52,0	−15,0; 39,0	−35,0; 485,7	9,0; 52,0	−31,0; 33,0	−72,1; 290,9
Tag 183						
n	125	125	125	119	119	119
Mittelwert (SD)	44,14 (7,835)	7,48 (10,709)	32,83 (66,171)	43,61 (7,415)	6,88 (9,978)	30,67 (56,852)
Median	47,00	6,00	15,60	46,00	5,00	11,40
Min; Max	14,0; 52,0	−18,0; 36,0	−45,0; 485,7	7,0; 52,0	−13,0; 35,0	−46,2; 318,2

Die absolute und die prozentuale Veränderung zur Baseline ist nur für Patienten dargestellt, von denen zur Baseline und zur jeweiligen Studienvisite Daten vorlagen.
Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.
Die Werte der FACIT-Fatigue-Skala reichen von 0 bis 52, wobei höhere Werte weniger Fatigue und eine höhere Lebensqualität anzeigen.

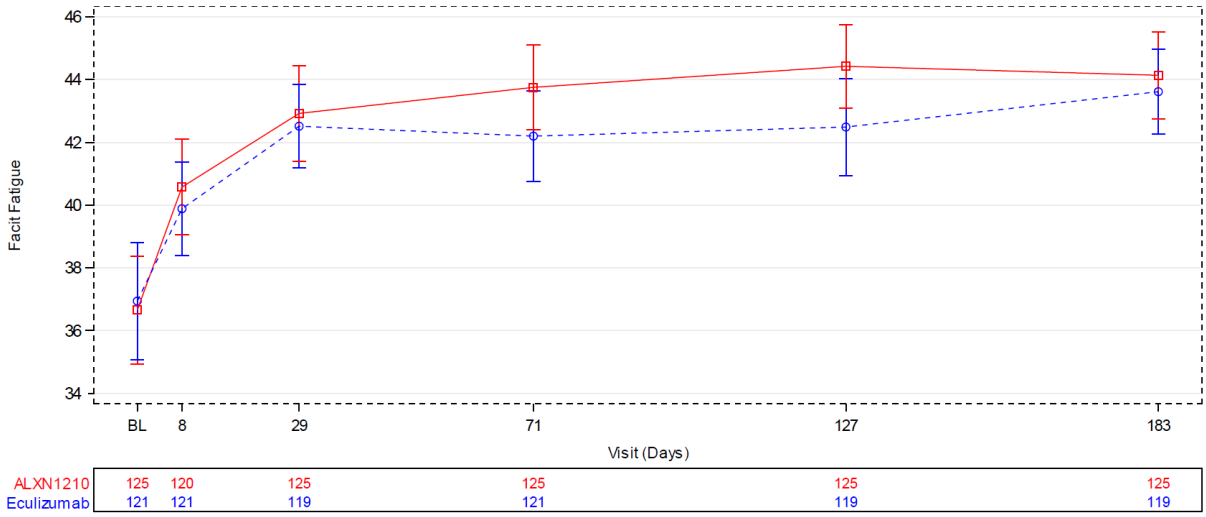


Abbildung 4-24: Mittlere FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte und 95 %-KI bis Tag 183 (Woche 26) der RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) unter der Behandlung mit Ravulizumab (rote durchgezogene Linie) und unter der Behandlung mit Eculizumab (blaue gestrichelte Linie). Die schwarzen Zahlen an der x-Achse geben den Tag der Studienvisite (*Visit (Days)*) an. Die roten Zahlen geben die Anzahl der Patienten (n) in der Ravulizumab-Gruppe an. Die blauen Zahlen geben die Anzahl der Patienten (n) in der Eculizumab-Gruppe an.

Abbildung 4-24 zeigt die mittleren FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte sowie die 95 %-KI im Zeitverlauf der PEP bis Tag 183 (Woche 26). Die in der PEP beobachteten FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte sowie die absolute und prozentuale Veränderung zur Baseline sind in Tabelle 4-79 dargestellt. Zur Baseline betrug der mittlere (SD) FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert der Ravulizumab- bzw. der Eculizumab-Gruppe 36,7 (9,7) bzw. 36,9 (10,3) Punkte. Damit wiesen die Patienten in beiden Behandlungsgruppen vor Behandlungsbeginn eine ähnliche Beeinträchtigung durch Fatigue auf. Zu allen Studienvisiten war in beiden Behandlungsgruppen im Vergleich zur Baseline ein Anstieg der Werte und damit eine Verbesserung der Fatigue und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu beobachten. Dabei war die durchschnittliche absolute Verbesserung der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte unter der Behandlung mit Ravulizumab relativ zur Baseline zu allen Zeitpunkten größer als unter der Behandlung mit Eculizumab (siehe Abbildung 4-25). An Tag 127 war der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert der Ravulizumab-Gruppe im Mittel (SD) um 7,8 (10,4) Punkte bzw. 33,8 % (67,1 %) gestiegen. In der Eculizumab-Gruppe war der Wert im Vergleich zur Baseline im Durchschnitt (SD) um 5,8 (10,5) Punkte bzw. 27,3 % (56,2 %) gestiegen. An Tag 183 war in der Ravulizumab-Gruppe ein mittlerer (SD) Anstieg des FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwertes um 7,5 (10,7) Punkte bzw. 32,8 % (66,2 %) zu beobachten. In der Eculizumab-Gruppe betrug die mittlere (SD) Veränderung zur Baseline 6,9 (10,0) Punkte bzw. 30,7 % (56,9 %).

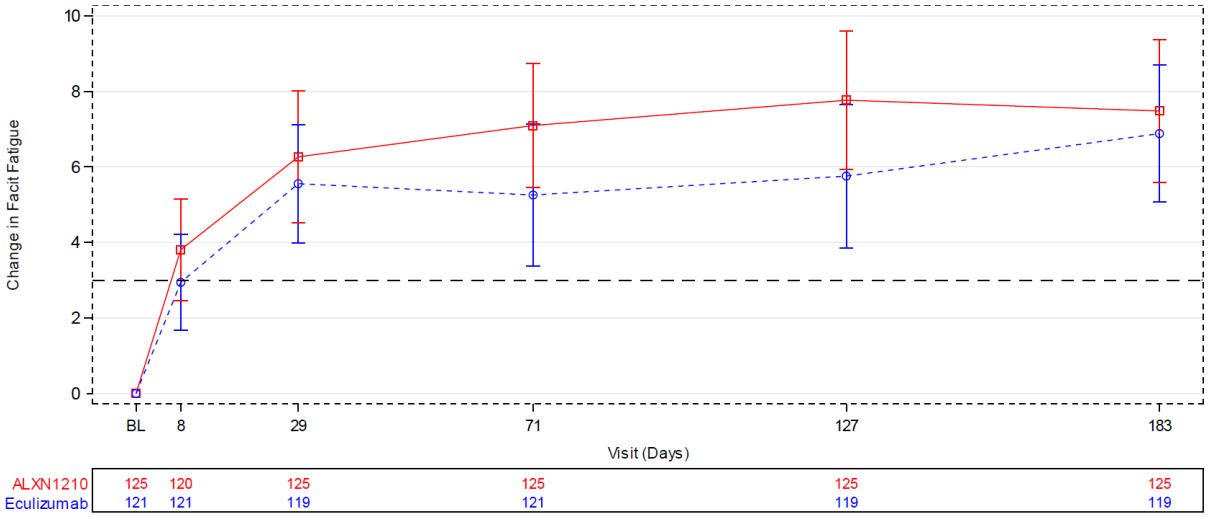


Abbildung 4-25: Mittlere Veränderung der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte und 95 %-KI bis Tag 183 (Woche 26) der RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) unter der Behandlung mit Ravulizumab (rote durchgezogene Linie) und unter der Behandlung mit Eculizumab (blaue gestrichelte Linie). Die schwarzen Zahlen an der x-Achse geben den Tag der Studienvisite (*Visit (Days)*) an. Die roten Zahlen geben die Anzahl der Patienten (n) in der Ravulizumab-Gruppe an. Die blauen Zahlen geben die Anzahl der Patienten (n) in der Eculizumab-Gruppe an. Die gestrichelte schwarze Linie gibt die Grenze für die klinisch relevante Veränderung mit einer Veränderung der FACIT-Fatigue-Skala von mehr als 3 Punkten an.

Tabelle 4-80: Ergebnisse der Analyse der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert an Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM aus RCT ALXN1210-PNH-301 mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab	Eculizumab	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
FAS			
N	125	121	–
LS-Mittelwert (SEM)	7,07 (0,773)	6,40 (0,789)	0,67 (0,955)
95 %-KI	(5,55; 8,60)	(4,85; 7,96)	(−1,21; 2,55)
PP-Set			
N	124	120	–
LS-Mittelwert (SEM)	7,07 (0,778)	6,38 (0,796)	0,69 (0,962)
95 %-KI	(5,54; 8,60)	(4,82; 7,95)	(−1,21; 2,59)

Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

Die Schätzer basieren auf einem MMRM, das die Behandlungsgruppe, die beobachteten Stratifizierungsmerkmale zur Randomisierung (Transfusionsvorgeschichte und Screening-LDH-Spiegel) und den FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert zur Baseline, die Studienvisite und die Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe beinhaltet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet.

Die Werte der FACIT-Fatigue-Skala reichen von 0 bis 52, wobei höhere Werte weniger Fatigue und eine höhere Lebensqualität anzeigen.

Die Ergebnisse der Analyse der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert an Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM sind in Tabelle 4-80 dargestellt. Für das FAS zeigte sich eine geringfügige numerische Überlegenheit von Ravulizumab (LS-Mittelwert = 7,1, SEM = 0,8, 95 %-KI = [5,6; 8,6]) gegenüber Eculizumab (LS-Mittelwert = 6,4, SEM = 0,8, 95 %-KI = [4,9; 8,0]). Die Differenz zwischen den Behandlungsgruppen betrug 0,7 Punkte (SEM = 1,0, 95 %-KI = [−1,2; 2,6]). Die untere Grenze des 95 %-KI dieser Differenz war größer als die a priori definierte NIM von −5, sodass die Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab statistisch demonstriert werden konnte (siehe Abbildung 4-26). Die Ergebnisse der Analyse der Daten des PP-Sets waren konsistent mit den Ergebnissen, die für das FAS erzielt wurden. Auch für das PP-Set zeigte sich anhand des MMRM eine geringfügige numerische Überlegenheit von Ravulizumab und die Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab konnte demonstriert werden.

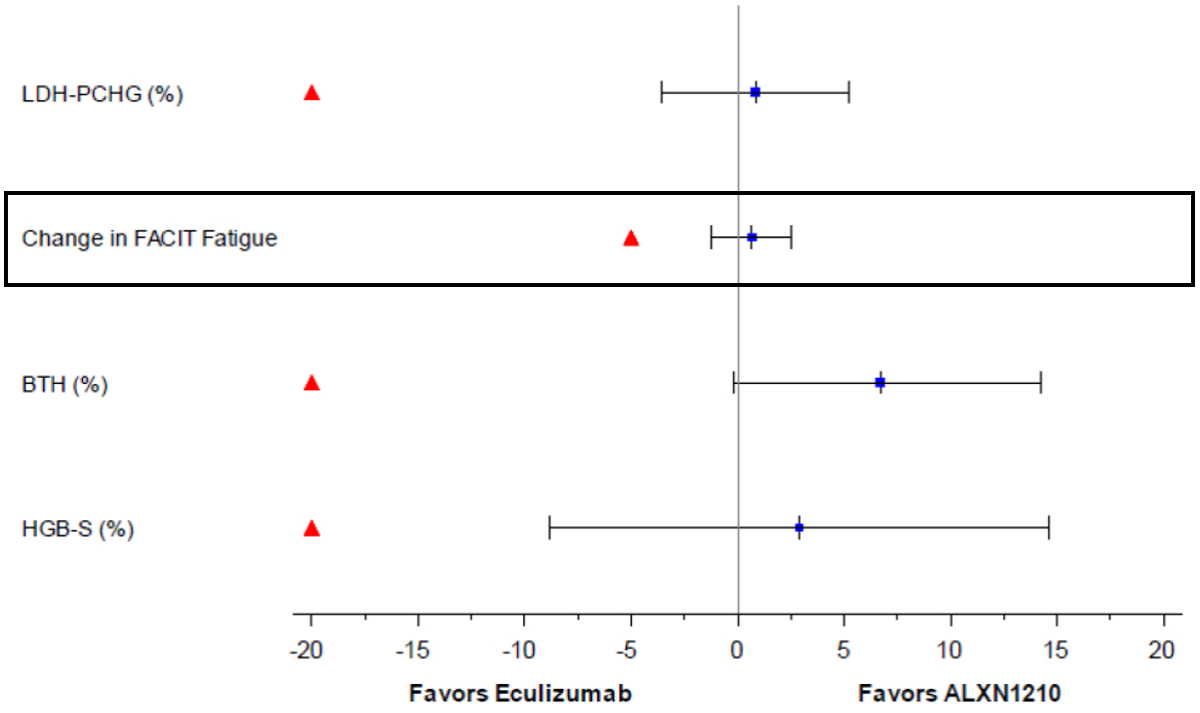


Abbildung 4-26: Punktschätzer (blaues Quadrat) und 95 %-KI der Differenz der Veränderung der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte zwischen der Behandlung mit Ravulizumab und der Behandlung mit Eculizumab zum Ende der randomisierten Behandlungsphase (Woche 26) der RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) wurden in dem schwarzen Kasten dargestellt. Die Differenz ist als Ravulizumab – Eculizumab dargestellt. Positive Werte zeigen numerische Überlegenheit von Ravulizumab an, negative Werte zeigen numerische Überlegenheit von Eculizumab an. Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab wurde demonstriert, da die untere Grenze des 95 %-KI der Differenz zwischen den Behandlungsarmen größer ist als die NIM von –5 (rotes Dreieck).

Tabelle 4-81: Ergebnisse der Responder-Analyse der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Statistik	Ravulizumab (N=125)	Eculizumab (N=121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Tag 8			
Anzahl Responder (n)	57	52	–
Anteil an Respondern (%)	45,6	43,0	5,4
95 %-KI	(38,57; 56,43)	(34,15; 51,80)	(−7,11; 17,65)
Tag 29			
Anzahl Responder (n)	74	73	–
Anteil an Respondern (%)	59,2	60,3	−1,7
95 %-KI	(50,58; 67,82)	(52,60; 70,09)	(−13,71; 10,54)
Tag 71			
Anzahl Responder (n)	79	69	–
Anteil an Respondern (%)	63,2	57,0	6,7
95 %-KI	(54,75; 71,65)	(48,20; 65,85)	(−5,48; 18,63)
Tag 127			
Anzahl Responder (n)	82	65	–
Anteil an Respondern (%)	65,6	53,7	11,6
95 %-KI	(57,27; 73,93)	(45,68; 63,57)	(−0,67; 23,42)
Tag 183			
Anzahl Responder (n)	77	71	–
Anteil an Respondern (%)	61,6	58,7	2,2
95 %-KI	(53,07; 70,13)	(50,85; 68,48)	(−9,93; 14,27)

Die prozentualen Anteile basieren auf der Gesamtzahl an Patienten in jeder Gruppe.

Das KI für die Differenz des prozentualen Anteils an Respondern zwischen den Behandlungsgruppen wurde mithilfe der stratifizierten Newcombe-Methode berechnet. Die Stratifizierungsmerkmale waren die beobachteten Stratifizierungsgruppen nach Transfusionsvorgeschichte (EK-Einheiten im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation) und Screening-LDH-Spiegel.

Responder waren alle Patienten, die zur jeweiligen Studienvisite eine Verbesserung der FACIT-Fatigue-Gesamtskala von mindestens 3 Punkten erreicht hatten.

Tabelle 4-81 zeigt die Ergebnisse der Responder-Analyse der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert bis Tag 183 (Woche 26). Dabei waren alle Patienten Responder, die zur jeweiligen Studienvisite eine Verbesserung der FACIT-Fatigue-Gesamtskala von mindestens 3 Punkten erreicht hatten. Bis auf Tag 29 war der prozentuale Anteil an Respondern zu fast allen Studienvisiten unter der Behandlung mit Ravulizumab größer als unter der Behandlung mit Eculizumab. An Tag 127 zeigten 65,6 % (95 %-KI = [57,3; 73,9]) der Patienten der Ravulizumab-Gruppe eine Response, während in der Eculizumab-Gruppe 53,7 % (95 %-KI = 45,7; 63,6]) der Patienten Responder waren. Die

Differenz zwischen den Behandlungsarmen betrug 11,6 % (95 %-KI = −0,7; 23,4]). An Tag 183 waren unter der Behandlung mit Ravulizumab 61,6 % (95 %-KI = 53,1; 70,1]) der Patienten Responder. Unter der Behandlung mit Eculizumab zeigten 58,7 % (95 %-KI = 50,9; 68,5]) der Patienten eine Response. Die Differenz des prozentualen Anteils an Respondern zwischen den Behandlungsarmen betrug am Ende der PEP an Tag 183 2,2 % (95 %-KI = −9,9; 14,3]). Somit zeigte sich auch im Hinblick auf den Anteil der Patienten, die eine klinische relevante Verbesserung der Fatigue zeigten, eine geringfügige numerische Überlegenheit von Ravulizumab.

Extensionsphase (EP)

Tabelle 4-82: Beobachtete Werte und Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert bis Tag 365 (Woche 52) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (Extensionsset) mit Ravulizumab

Statistik	Ravulizumab (N=124)			Eculizumab zu Ravulizumab (N=119)		
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Prozentuale Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Prozentuale Veränderung zur Baseline
Baseline						
n	124	–	–	119	–	–
Mittelwert (SD)	36,7 (9,68)	–	–	36,7 (10,30)	–	–
Median	39,0	–	–	40,0	–	–
Min; Max	7,0; 52,0	–	–	11,0; 50,0	–	–
Tag 8						
n	119	119	119	119	119	119
Mittelwert (SD)	40,5 (8,47)	3,7 (7,38)	16,6 (42,26)	39,9 (8,19)	3,2 (6,59)	15,1 (33,57)
Median	43,0	1,9	6,4	42,0	2,0	4,5
Min; Max	13,0; 52,0	−17,0; 28,0	−56,7; 314,3	15,0; 52,0	−10,0; 23,0	−31,0; 191,7
Tag 29						
n	124	124	124	118	118	118
Mittelwert (SD)	42,9 (8,62)	6,2 (9,84)	26,7 (57,87)	42,5 (7,35)	5,6 (8,62)	25,4 (50,58)
Median	45,5	4,0	9,8	44,0	4,0	10,3
Min; Max	6,0; 52,0	−21,0; 36,0	−60,0; 385,7	17,0; 52,0	−14,0; 38,0	−31,6; 316,7
Tag 71						
n	124	124	124	119	119	119
Mittelwert (SD)	43,7 (7,65)	7,0 (9,28)	29,4 (54,39)	42,2 (8,08)	5,5 (10,39)	26,6 (53,09)

Statistik	Ravulizumab (N=124)			Eculizumab zu Ravulizumab (N=119)		
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Prozentuale Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Prozentuale Veränderung zur Baseline
Median	46,0	4,0	11,8	44,0	4,0	11,9
Min; Max	14,0; 52,0	−15,0; 32,0	−50,0; 342,9	10,0; 52,0	−33,0; 33,0	−76,7; 266,7
Tag 127						
n	124	124	124	119	119	119
Mittelwert (SD)	44,4 (7,52)	7,6 (10,31)	33,3 (67,18)	42,5 (8,51)	5,8 (10,46)	27,3 (56,18)
Median	47,0	6,0	14,5	45,0	3,0	7,1
Min; Max	17,0; 52,0	−15,0; 39,0	−35,0; 485,7	9,0; 52,0	−31,0; 33,0	−72,1; 290,9
Tag 183						
n	124	124	124	119	119	119
Mittelwert (SD)	44,1 (7,86)	7,4 (10,68)	32,5 (66,31)	43,6 (7,42)	6,9 (9,98)	30,7 (56,85)
Median	46,5	6,0	15,3	46,0	5,0	11,4
Min; Max	14,0; 52,0	−18,0; 36,0	−45,0; 485,7	7,0; 52,0	−13,0; 35,0	−46,2; 318,2
Tag 365						
n	118	118	118	111	111	111
Mittelwert (SD)	44,1 (7,76)	7,5 (10,54)	33,1 (64,83)	43,3 (8,12)	6,4 (10,65)	28,1 (52,69)
Median	46,0	6,0	13,3	45,5	5,0	13,0
Min; Max	11,0; 52,0	−12,0; 37,0	−50,0; 442,9	11,0; 52,0	−27,0; 34,0	−55,1; 250,0

Die absolute und die prozentuale Veränderung zur Baseline ist nur für Patienten dargestellt, von denen zur Baseline und zur jeweiligen Studienvisite Daten vorlagen.
Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.
Die Werte der FACIT-Fatigue-Skala reichen von 0 bis 52, wobei höhere Werte weniger Fatigue und eine höhere Lebensqualität anzeigen.

Tabelle 4-83: Ergebnisse der Analyse der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert bis Tag 365 (Woche 52) anhand des MMRM aus RCT ALXN1210-PNH-301 (Extensionsset) mit Ravulizumab

Statistik	Ravulizumab (N=124)	Eculizumab zu Ravulizumab (N=119)
Tag 8		
n	119	119
LS-Mittelwert (SEM)	2,60 (0,812)	3,35 (0,739)
95 %-KI	(1,00; 4,21)	(1,89; 4,82)
Tag 29		
n	124	118
LS-Mittelwert (SEM)	5,15 (0,912)	5,86 (0,781)
95 %-KI	(3,35; 6,95)	(4,31; 7,40)
Tag 71		
n	124	119
LS-Mittelwert (SEM)	5,96 (0,838)	5,65 (0,887)
95 %-KI	(4,30; 7,61)	(3,90; 7,40)
Tag 127		
n	124	119
LS-Mittelwert (SEM)	6,60 (0,886)	5,89 (0,908)
95 %-KI	(4,85; 8,35)	(4,10; 7,69)
Tag 183		
n	124	119
LS-Mittelwert (SEM)	6,34 (0,915)	7,02 (0,844)
95 %-KI	(4,53; 8,15)	(5,35; 8,69)
Tag 365		
n	118	–
LS-Mittelwert (SEM)	6,17 (0,911)	–
95 %-KI	(4,37; 7,97)	–

Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

Die Schätzer basieren auf einem MMRM, das die Behandlungsgruppe, die beobachteten Stratifizierungsmerkmale zur Randomisierung (Transfusionsvorgeschichte und Screening-LDH-Spiegel), den FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert zur Baseline und die Studienvisite beinhaltet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet.

Die Werte der FACIT-Fatigue-Skala reichen von 0 bis 52, wobei höhere Werte weniger Fatigue und eine höhere Lebensqualität anzeigen.

Die bis Tag 365 (Woche 52) beobachteten FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte sowie die absolute und prozentuale Veränderung zur Baseline sind in Tabelle 4-82 dargestellt. Tabelle

4-83 zeigt die mithilfe des MMRM geschätzte Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert bis Tag 365 (Woche 52). Nach 52 Wochen Behandlung mit Ravulizumab erreichten die Patienten einen mittleren (SD) FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert von 44,1 (7,8) Punkten. Damit war der Wert im Vergleich zur Baseline im Mittel (SD) um 7,5 (10,5) Punkte bzw. 33,1 % (64,8 %) gestiegen. Anhand der MMRM-Analyse ergab sich eine mittlere (SEM) Verbesserung der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte um 6,2 (0,9) Punkte (95 %-KI = [4,4; 8,0]). Die Patienten, die in der EP von einer Behandlung mit Eculizumab auf eine Behandlung mit Ravulizumab umgestellt worden waren, hatten im Mittel (SD) einen FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert von 43,3 (8,1) Punkten. Damit war der Wert dieser Patientengruppe im Vergleich zur Baseline im Durchschnitt (SD) um 6,4 (10,7) Punkte bzw. 28,1 % (52,7 %) gestiegen.

Tabelle 4-84: Ergebnisse der Responder-Analyse der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert bis Tag 365 (Woche 52) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (Extensionsset) mit Ravulizumab

Statistik	Ravulizumab (N=124)	Eculizumab zu Ravulizumab (N=119)
Tag 8		
Anzahl Responder (n)	56	52
Anteil an Respondern (%)	45,2	43,7
95 %-KI	(38,09; 56,03)	(34,79; 52,61)
Tag 29		
Anzahl Responder (n)	73	73
Anteil an Respondern (%)	58,9	61,3
95 %-KI	(50,21; 67,53)	(53,10; 70,63)
Tag 71		
Anzahl Responder (n)	78	69
Anteil an Respondern (%)	62,9	58,0
95 %-KI	(54,40; 71,41)	(49,11; 66,85)
Tag 127		
Anzahl Responder (n)	81	65
Anteil an Respondern (%)	65,3	54,6
95 %-KI	(56,95; 73,70)	(45,68; 63,57)
Tag 183		
Anzahl Responder (n)	76	71
Anteil an Respondern (%)	61,3	59,7
95 %-KI	(52,72; 69,86)	(50,85; 68,48)
Tag 365		
Anzahl Responder (n)	80	68

Statistik	Ravulizumab (N=124)	Eculizumab zu Ravulizumab (N=119)
Anteil an Respondern (%)	64,5	57,1
95 %-KI	(59,37; 76,23)	(52,20; 70,32)

Die prozentualen Anteile basieren auf der Gesamtzahl an Patienten in jeder Gruppe.

Das KI für die Differenz des prozentualen Anteils an Respondern zwischen den Behandlungsgruppen wurde mithilfe der stratifizierten Newcombe-Methode berechnet. Die Stratifizierungsmerkmale waren die beobachteten Stratifizierungsgruppen nach Transfusionsvorgeschichte (EK-Einheiten im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation) und Screening-LDH-Spiegel.

Responder waren alle Patienten, die zur jeweiligen Studienvisite eine Verbesserung der FACIT-Fatigue-Gesamtskala von mindestens 3 Punkten erreicht hatten.

Die Ergebnisse der Responder-Analyse der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert bis Tag 365 (Woche 52) sind in Tabelle 4-84 dargestellt. Nach 52 Wochen Behandlung mit Ravulizumab hatten 64,5 % (95 %-KI = [59,4; 76,2]) der Patienten eine Verbesserung im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert von mindestens 3 Punkten relativ zur Baseline und waren somit Responder. Von den Patienten, die in der EP von einer Behandlung mit Eculizumab auf eine Behandlung mit Ravulizumab umgestellt worden waren, zeigten an Tag 365 der Studie 57,1 % (95 %-KI = [52,2; 70,3]) eine Response.

Zusammenschau der Ergebnisse

Insgesamt zeigten sich in der Studie ALXN1210-PNH-301 in beiden Behandlungsarmen Verbesserungen der Fatigue. Dabei waren die absolute und die prozentuale Verbesserung der Fatigue unter der Behandlung mit Ravulizumab relativ zur Baseline zu allen Studienvisiten der PEP größer als unter der Behandlung mit Eculizumab. Die Analyse der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert an Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM bestätigte die geringfügige numerische Überlegenheit von Ravulizumab. Zudem war die untere Grenze des 95 %-KI der Differenz der Veränderung zur Baseline zwischen den Behandlungsgruppen größer als die a priori definierte NIM von −5, sodass die Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab statistisch demonstriert werden konnte. Auch der prozentuale Anteil an Patienten, die eine Response (Verbesserung der FACIT-Fatigue-Gesamtskala von mindestens 3 Punkten) zeigten, war in der Ravulizumab-Gruppe zu fast allen Studienvisiten der PEP höher als in der Eculizumab-Gruppe. An Tag 365 der Studie waren die absolute und die prozentuale Verbesserung der Fatigue bei den Patienten, die bis zu diesem Zeitpunkt insgesamt 52 Wochen mit Ravulizumab behandelt worden waren, höher als bei Patienten, die in der EP von einer Behandlung mit Eculizumab auf eine Behandlung mit Ravulizumab umgestellt worden waren. Diese numerische Überlegenheit von Ravulizumab spiegelte sich auch in einem höheren Anteil an Respondern bei den für 52 Wochen mit Ravulizumab behandelten Patienten wider (Ravulizumab: 64,5 %, Eculizumab zu Ravulizumab: 57,1 %).

ALXN1210-PNH-302

Primäre Evaluationsphase (PEP)

Tabelle 4-85: Beobachtete Werte und Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab

Statistik	Ravulizumab (N=97)			Eculizumab (N=98)		
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Prozentuale Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Prozentuale Veränderung zur Baseline
Baseline						
n	97	–	–	98	–	–
Mittelwert (SD)	42,54 (9,423)	–	–	40,69 (9,494)	–	–
Median	46,00	–	–	43,00	–	–
Min; Max	1; 52	–	–	16; 52	–	–
Tag 8						
n	96	96	96	91	91	91
Mittelwert (SD)	43,60 (8,987)	1,01 (7,864)	7,86 (39,912)	42,21 (8,793)	1,41 (5,041)	5,09 (18,820)
Median	46,00	1,00	2,00	44,00	1,00	2,00
Min; Max	2; 52	−45; 35	−91,8; 318,2	6; 52	−12; 19	−66,7; 82,6
Tag 29						
n	94	94	94	94	94	94
Mittelwert (SD)	44,50 (7,849)	2,14 (6,484)	14,55 (61,488)	41,73 (9,190)	1,12 (4,995)	4,30 (17,249)
Median	46,50	1,00	2,00	44,00	1,00	2,00
Min; Max	6; 52	−12; 29	−38,7; 500	12; 52	−13; 13	−44,8; 59,1
Tag 71						
n	95	95	95	95	95	95

Statistik	Ravulizumab (N=97)			Eculizumab (N=98)		
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Prozentuale Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Prozentuale Veränderung zur Baseline
Mittelwert (SD)	43,27 (9,320)	0,80 (6,477)	4,76 (24,181)	41,03 (9,820)	0,41 (6,634)	2,54 (19,864)
Median	46,00	0,00	0,00	44,00	0,00	0,00
Min; Max	2; 52	−15; 26	−48,4; 118,2	7; 52	−24; 16	−74,1; 72,7
Tag 127						
n	95	95	95	97	97	97
Mittelwert (SD)	44,00 (7,918)	1,36 (6,235)	10,77 (48,250)	41,34 (10,098)	0,52 (7,798)	3,66 (25,667)
Median	46,00	1,00	2,00	45,00	0,00	0,00
Min; Max	5; 52	−14; 26	−31,8; 400	7; 52	−33; 24	−82,5; 141,2
Tag 183						
n	96	96	96	95	95	95
Mittelwert (SD)	44,11 (8,493)	1,59 (6,433)	5,65 (24,796)	41,45 (10,194)	0,63 (6,116)	2,67 (20,048)
Median	47,00	2,00	4,10	45,00	0,00	0,00
Min; Max	0; 52	−19; 26	−100; 118,2	15; 52	−16; 20	−48,3; 87

Die absolute und die prozentuale Veränderung zur Baseline ist nur für Patienten dargestellt, von denen zur Baseline und zur jeweiligen Studienvisite Daten vorlagen.
Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.
Die Werte der FACIT−Fatigue−Skala reichen von 0 bis 52, wobei höhere Werte weniger Fatigue und eine höhere Lebensqualität anzeigen.

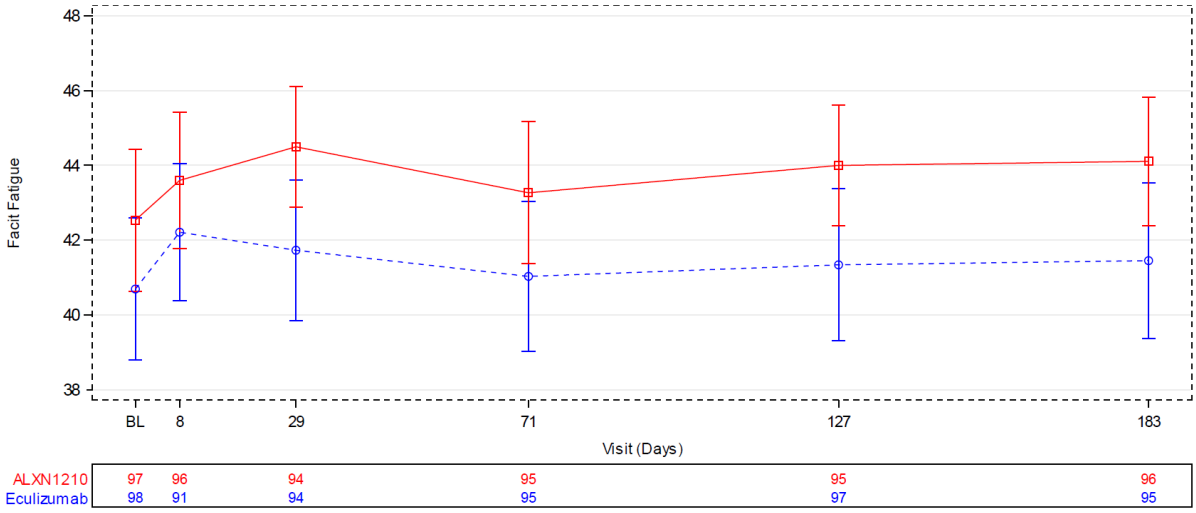


Abbildung 4-27: Mittlere FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte und 95 %-KI bis Tag 183 (Woche 26) der RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) unter der Behandlung mit Ravulizumab (rote durchgezogene Linie) und unter der Behandlung mit Eculizumab (blaue gestrichelte Linie). Die schwarzen Zahlen an der x-Achse geben den Tag der Studienvisite (*Visit (Days)*) an. Die roten Zahlen geben die Anzahl der Patienten (n) in der Ravulizumab-Gruppe an. Die blauen Zahlen geben die Anzahl der Patienten (n) in der Eculizumab-Gruppe an.

Abbildung 4-27 zeigt die mittleren FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte sowie die 95 %-KI im Zeitverlauf der PEP der Studie ALXN1210-PNH-302 bis Tag 183 (Woche 26). Die in der PEP beobachteten FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte sowie die absolute und prozentuale Veränderung zur Baseline sind in Tabelle 4-85 dargestellt. Zur Baseline betrug der mittlere (SD) FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert der Ravulizumab-Gruppe 42,5 (9,4). Für die Eculizumab-Gruppe ergab sich ein Mittelwert (SD) von 40,7 (9,5). Damit wiesen die Patienten in beiden Behandlungsgruppen vor dem Beginn der Behandlung mit Ravulizumab bzw. vor der Weiterführung der Therapie mit Eculizumab im Rahmen der Studie eine ähnliche Beeinträchtigung durch Fatigue auf. Im Vergleich zu den Komplementinhibitor-naiven Patienten der Studie ALXN1210-PNH-301 war diese Beeinträchtigung durch Fatigue zu Studienbeginn jedoch geringer, was durch die Vorbehandlung mit Eculizumab zu erklären ist.

Zu allen Studienvisiten war in beiden Behandlungsgruppen im Vergleich zur Baseline ein Anstieg der Werte und damit eine Verbesserung der Fatigue zu beobachten. Dabei war die durchschnittliche absolute Verbesserung der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte unter der Behandlung mit Ravulizumab relativ zur Baseline ab Tag 29 größer als unter der Behandlung mit Eculizumab (siehe Abbildung 4-28). Die durchschnittliche prozentuale Verbesserung der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte war in der Ravulizumab-Gruppe zu allen Studienvisiten größer als in der Eculizumab-Gruppe. An Tag 127 war der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert der Ravulizumab-Gruppe im Mittel (SD) um 1,4 (6,2) Punkte bzw. 10,8 % (48,3 %) gestiegen. In der Eculizumab-Gruppe war der Wert im Vergleich zur Baseline im Durchschnitt (SD) um 0,5 (7,8) Punkte bzw. 3,7 % (25,7 %) gestiegen. An Tag 183 war in der

Ravulizumab-Gruppe ein mittlerer (SD) Anstieg des FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwertes um 1,6 (6,4) Punkte bzw. 5,7 % (24,8 %) zu beobachten, während in der Eculizumab-Gruppe die mittlere (SD) Veränderung zur Baseline 0,6 (6,1) Punkte bzw. 2,7 % (20,0 %) betrug.

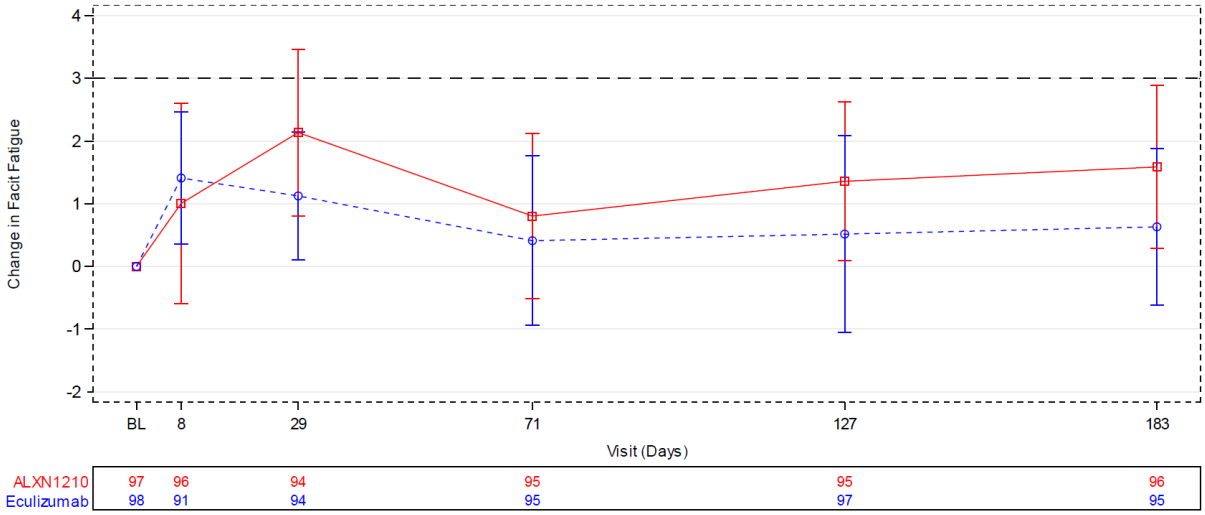


Abbildung 4-28: Mittlere Veränderung der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte und 95 %-KI bis Tag 183 (Woche 26) der RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) unter der Behandlung mit Ravulizumab (rote durchgezogene Linie) und unter der Behandlung mit Eculizumab (blaue gestrichelte Linie). Die schwarzen Zahlen an der x-Achse geben den Tag der Studienvisite (*Visit (Days)*) an. Die roten Zahlen geben die Anzahl der Patienten (n) in der Ravulizumab-Gruppe an. Die blauen Zahlen geben die Anzahl der Patienten (n) in der Eculizumab-Gruppe an. Die gestrichelte schwarze Linie gibt die Grenze für die klinisch relevante Veränderung mit einer Veränderung der FACIT-Fatigue-Skala von mehr als 3 Punkten an.

Tabelle 4-86: Ergebnisse der Analyse der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert an Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM aus RCT ALXN1210-PNH-302 mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab	Eculizumab	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
FAS			
N	97	98	–
LS-Mittelwert (SEM)	2,01 (0,697)	0,54 (0,704)	1,47 (0,853)
95 %-KI	(0,64; 3,39)	(−0,84; 1,93)	(−0,21; 3,15)
PP-Set			
N	93	93	–
LS-Mittelwert (SEM)	2,06 (0,741)	0,72 (0,745)	1,35 (0,888)
95 %-KI	(0,60; 3,52)	(−0,75; 2,19)	(−0,41; 3,10)

Variable	Ravulizumab	Eculizumab	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation. Die Schätzer basieren auf einem MMRM, das die Behandlungsgruppe, die beobachtete Transfusionsvorgeschichte (ja/nein im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation) und den FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert zur Baseline, die Studienvisite und die Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe beinhaltet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet. Die Werte der FACIT-Fatigue-Skala reichen von 0 bis 52, wobei höhere Werte weniger Fatigue und eine höhere Lebensqualität anzeigen.			

Die Ergebnisse der Analyse der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert an Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM sind in Tabelle 4-86 dargestellt. Für das FAS zeigte sich auch in der Studie ALXN1210-PNH-302 eine geringfügige numerische Überlegenheit von Ravulizumab (LS-Mittelwert = 2,0, SEM = 0,7, 95 %-KI = [0,6; 3,4]) gegenüber Eculizumab (LS-Mittelwert = 0,5, SEM = 0,7, 95 %-KI = [−0,8; 1,9]). Die Differenz zwischen den beiden Behandlungsgruppen betrug 1,5 Punkte (SEM = 0,9, 95 %-KI = [−0,2; 3,2]). Dabei war auch hier die untere Grenze des 95 %-KI dieser Differenz größer als die a priori definierte NIM von −3, sodass die Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab statistisch demonstriert werden konnte (siehe Abbildung 4-29). Auch für das PP-Set zeigte sich anhand des MMRM eine geringfügige numerische Überlegenheit von Ravulizumab und die Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab konnte demonstriert werden. Damit waren die Ergebnisse für das PP-Set konsistent mit den Ergebnissen der Analyse der Daten des FAS.

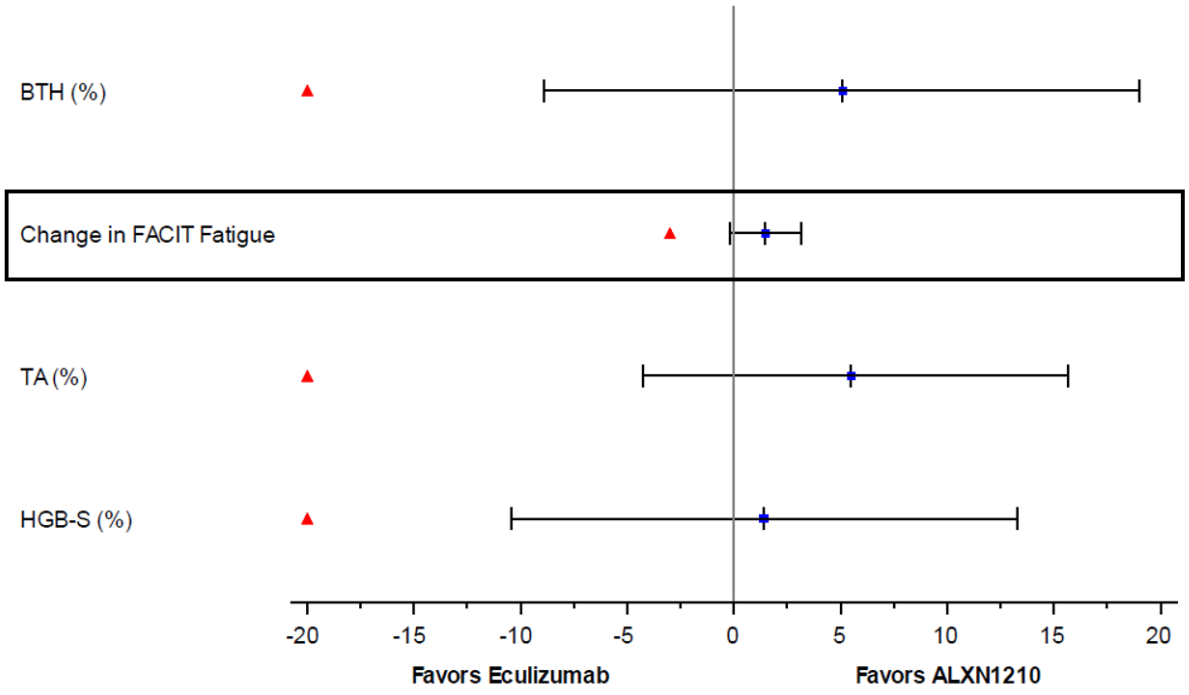


Abbildung 4-29: Punktschätzer (blaues Quadrat) und 95 %-KI der Differenz der Veränderung

der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte zwischen der Behandlung mit Ravulizumab und der Behandlung mit Eculizumab zum Ende der randomisierten Behandlungsphase (Woche 26) der RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) sind in dem schwarzen Kasten dargestllt. Die Differenz ist als Ravulizumab – Eculizumab dargestellt. Positive Werte zeigen numerische Überlegenheit von Ravulizumab an, negative Werte zeigen numerische Überlegenheit von Eculizumab an. Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab wurde demonstriert, da die untere Grenze des 95 %-KI der Differenz zwischen den Behandlungsarmen größer ist als die NIM von –3 (rotes Dreieck).

Tabelle 4-87: Ergebnisse der Responder-Analyse der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab

Statistik	Ravulizumab (N=97)	Eculizumab (N=98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Tag 8			
Anzahl Responder (n)	23	25	–
Anteil an Respondern (%)	23,7	25,5	−3,6
95 %-KI	(15,42; 32,50)	(18,30; 36,64)	(−16,05; 8,80)
Tag 29			
Anzahl Responder (n)	33	27	–
Anteil an Respondern (%)	34,0	27,6	6,4
95 %-KI	(25,46; 44,76)	(19,58; 37,87)	(−6,89; 19,37)
Tag 71			
Anzahl Responder (n)	31	31	–
Anteil an Respondern (%)	32,0	31,6	0,0
95 %-KI	(23,20; 42,06)	(23,20; 42,06)	(−13,15; 13,16)
Tag 127			
Anzahl Responder (n)	28	31	–
Anteil an Respondern (%)	28,9	31,6	−2,6
95 %-KI	(20,31; 38,64)	(22,68; 41,24)	(−15,43; 10,33)
Tag 183			
Anzahl Responder (n)	36	33	–
Anteil an Respondern (%)	37,1	33,7	2,6
95 %-KI	(27,82; 47,18)	(25,16; 44,31)	(−10,83; 15,97)

Die prozentualen Anteile basieren auf der Gesamtzahl an Patienten in jeder Gruppe.

Das KI für die Differenz des prozentualen Anteils an Respondern zwischen den Behandlungsgruppen wurde mithilfe der stratifizierten Newcombe-Methode berechnet. Das Stratifizierungsmerkmal war die beobachtete Transfusionsvorgeschichte (ja/nein im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation).

Responder waren alle Patienten, die zur jeweiligen Studienvisite eine Verbesserung der FACIT-Fatigue-Gesamtskala von mindestens 3 Punkten erreicht hatten.

Tabelle 4-87 zeigt die Ergebnisse der Responder-Analyse der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert bis Tag 183 (Woche 26) der Studie ALXN1210-PNH-302. Dabei war im Hinblick auf den prozentualen Anteil an Respondern in den beiden Behandlungsgruppen im Studienverlauf keine eindeutige numerische Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Wirkstoffe auszumachen. An Tag 183 waren unter der Behandlung mit Ravulizumab 37,1 % (95 %-KI = [27,8; 47,2]) der Patienten Responder. Unter der Behandlung mit Eculizumab zeigten 33,7 % (95 %-KI = [25,2; 44,3]) der Patienten eine Response. Die Differenz des prozentualen Anteils an Respondern zwischen den Behandlungsarmen betrug 2,6 % (95 %-KI = [−10,8; 16,0]).

Extensionsphase (EP)

Tabelle 4-88: Beobachtete Werte und Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert bis Tag 365 (Woche 52) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (Extensionsset) mit Ravulizumab

Statistik	Ravulizumab (N = 96)			Eculizumab zu Ravulizumab (N = 95)		
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Prozentuale Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Prozentuale Veränderung zur Baseline
Baseline						
n	96	–	–	95	–	–
Mittelwert (SD)	42,5 (9,47)	–	–	40,8 (9,44)	–	–
Median	46,0	–	–	43,0	–	–
Min; Max	1,0; 52,0	–	–	16,0; 52,0	–	–
Tag 8						
n	95	95	95	90	90	90
Mittelwert (SD)	43,6 (9,03)	1,0 (7,90)	8,0 (40,11)	42,3 (8,78)	1,4 (5,06)	5,0 (18,90)
Median	46,0	1,0	2,0	44,0	1,0	2,0
Min; Max	2,0; 52,0	−45,0; 35,0	−91,8; 318,2	6,0; 52,0	−12,0; 19,0	−66,7; 82,6
Tag 29						
n	94	94	94	93	93	93
Mittelwert (SD)	44,5 (7,85)	2,1 (6,48)	14,5 (61,49)	41,7 (9,24)	1,0 (4,91)	4,0 (17,03)
Median	46,5	1,0	2,0	44,0	1,0	2,0
Min; Max	6,0; 52,0	−12,0; 29,0	−38,7; 500,0	12,0; 52,0	−13,0; 13,0	−44,8; 59,1
Tag 71						
n	95	95	95	93	93	93
Mittelwert (SD)	43,3 (9,32)	0,8 (6,48)	4,8 (24,18)	40,9 (9,86)	0,3 (6,59)	2,2 (19,72)

Statistik	Ravulizumab (N = 96)			Eculizumab zu Ravulizumab (N = 95)		
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Prozentuale Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Prozentuale Veränderung zur Baseline
Median	46,0	0,0	0,0	44,0	0,0	0,0
Min; Max	2,0; 52,0	−15,0; 26,0	−48,4; 118,2	7,0; 52,0	−24,0; 16,0	−74,1; 72,7
Tag 127						
n	95	95	95	95	95	95
Mittelwert (SD)	44,0 (7,92)	1,4 (6,23)	10,8 (48,25)	41,7 (9,85)	0,8 (7,56)	4,5 (25,16)
Median	46,0	1,0	2,0	45,0	0,0	0,0
Min; Max	5,0; 52,0	−14,0; 26,0	−31,8; 400,0	7,0; 52,0	−33,0; 24,0	−82,5; 141,2
Tag 183						
n	96	96	96	95	95	95
Mittelwert (SD)	44,1 (8,49)	1,6 (6,43)	5,6 (24,80)	41,5 (10,19)	0,6 (6,12)	2,7 (20,05)
Median	47,0	2,0	4,1	45,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 52,0	−19,0; 26,0	−100,0; 118,2	15,0; 52,0	−16,0; 20,0	−48,3; 87,0
Tag 365						
n	86	86	86	88	88	88
Mittelwert (SD)	43,3 (8,62)	1,0 (6,22)	8,9 (47,76)	40,7 (10,67)	−0,1 (8,66)	2,0 (29,54)
Median	45,0	0,0	0,0	45,0	0,0	0,0
Min; Max	5,0; 52,0	−16,0; 20,0	−42,1; 400,0	8,0; 52,0	−30,0; 33,0	−70,4; 183,3

Die absolute und die prozentuale Veränderung zur Baseline ist nur für Patienten dargestellt, von denen zur Baseline und zur jeweiligen Studienvisite Daten vorlagen.
Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.
Die Werte der FACIT-Fatigue-Skala reichen von 0 bis 52, wobei höhere Werte weniger Fatigue und eine höhere Lebensqualität anzeigen.

Tabelle 4-89: Ergebnisse der Analyse der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert bis Tag 365 (Woche 52) anhand des MMRM aus RCT ALXN1210-PNH-302 (Extensionsset) mit Ravulizumab

Statistik	Ravulizumab (N=96)	Eculizumab zu Ravulizumab (N = 95)
Tag 8		
n	95	90
LS-Mittelwert (SEM)	2,02 (0,873)	0,52 (0,679)
95 %-KI	(0,29; 3,75)	(−0,82; 1,87)
Tag 29		
n	94	93
LS-Mittelwert (SEM)	3,00 (0,750)	0,06 (0,665)
95 %-KI	(1,52; 4,49)	(−1,26; 1,38)
Tag 71		
n	95	93
LS-Mittelwert (SEM)	1,74 (0,807)	−0,64 (0,794)
95 %-KI	(0,14; 3,34)	(−2,21; 0,93)
Tag 127		
n	95	95
LS-Mittelwert (SEM)	2,22 (0,749)	−0,06 (0,877)
95 %-KI	(0,73; 3,70)	(−1,79; 1,68)
Tag 183		
n	96	95
LS-Mittelwert (SEM)	2,53 (0,773)	−0,26 (0,789)
95 %-KI	(1,00; 4,06)	(−1,82; 1,30)
Tag 365		
n	86	–
LS-Mittelwert (SEM)	1,83 (0,782)	–
95 %-KI	(0,28; 3,37)	–

Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

Die Schätzer basieren auf einem MMRM, das die Behandlungsgruppe, die beobachtete Transfusionsvorgeschichte (ja/nein im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation) und den FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert zur Baseline, die Studienvisite und die Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe beinhaltet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet.

Die Werte der FACIT-Fatigue-Skala reichen von 0 bis 52, wobei höhere Werte weniger Fatigue und eine höhere Lebensqualität anzeigen.

Die bis Tag 365 (Woche 52) beobachteten FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte sowie die absolute und prozentuale Veränderung zur Baseline sind in Tabelle 4-88 dargestellt. Tabelle

4-89 zeigt die mithilfe des MMRM geschätzte Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert bis Tag 365 (Woche 52). Nach 52 Wochen Behandlung mit Ravulizumab erreichten die Patienten einen mittleren (SD) FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert von 43,3 (8,6) Punkten. Damit war der Wert im Vergleich zur Baseline im Mittel (SD) um 1,0 (6,2) Punkte bzw. 8,9 % (47,8 %) gestiegen. Anhand der MMRM-Analyse ergab sich eine mittlere (SEM) Verbesserung der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte um 1,8 (0,8) Punkte (95 %-KI = [0,3; 3,4]). Bei den Patienten, die in der EP von einer Behandlung mit Eculizumab auf eine Behandlung mit Ravulizumab umgestellt worden waren, lag der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert an Tag 365 (Woche 52) im Mittel (SD) bei 40,7 (10,7) Punkten. Damit hatte sich der Wert dieser Patientengruppe im Vergleich zur Baseline im Durchschnitt (SD) um −0,1 (8,7) Punkte bzw. 2,0 % (29,5 %) verändert.

Tabelle 4-90: Ergebnisse der Responder-Analyse der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert bis Tag 365 (Woche 52) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (Extensionsset) mit Ravulizumab

Statistik	Ravulizumab (N = 124)	Eculizumab zu Ravulizumab (N = 95)
Tag 8		
Anzahl Responder (n)	23	24
Anteil an Respondern (%)	24,0	25,3
95 %-KI	(15,60; 32,82)	(17,53; 35,80)
Tag 29		
Anzahl Responder (n)	33	26
Anteil an Respondern (%)	34,4	27,4
95 %-KI	(25,46; 44,76)	(18,84; 37,08)
Tag 71		
Anzahl Responder (n)	31	30
Anteil an Respondern (%)	32,3	31,6
95 %-KI	(23,20; 42,06)	(22,76; 41,76)
Tag 127		
Anzahl Responder (n)	28	31
Anteil an Respondern (%)	29,2	32,6
95 %-KI	(20,31; 38,64)	(23,20; 42,06)
Tag 183		
Anzahl Responder (n)	36	33
Anteil an Respondern (%)	37,5	34,7
95 %-KI	(27,82; 47,18)	(25,16; 44,31)
Tag 365		
Anzahl Responder (n)	29	30

Statistik	Ravulizumab (N = 124)	Eculizumab zu Ravulizumab (N = 95)
Anteil an Respondern (%)	30,2	31,6
95 %-KI	(23,73; 43,71)	(24,19; 43,99)
Die prozentualen Anteile basieren auf der Gesamtzahl an Patienten in jeder Gruppe. Responder waren alle Patienten, die zur jeweiligen Studienvisite eine Verbesserung der FACIT-Fatigue-Gesamtskala von mindestens 3 Punkten erreicht hatten.		

Die Ergebnisse der Responder-Analyse der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert bis Tag 365 (Woche 52) sind in Tabelle 4-90 dargestellt. Nach 52 Wochen Behandlung mit Ravulizumab zeigten 30,2 % (95 %-KI = [23,7; 43,7]) der Patienten eine Verbesserung im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert von mindestens 3 Punkten relativ zur Baseline und waren somit Responder. Von den Patienten, die in der EP von einer Behandlung mit Eculizumab auf eine Behandlung mit Ravulizumab umgestellt worden waren, zeigten an Tag 365 (Woche 52) der Studie 31,6 % (95 %-KI = [24,2; 44,0]) eine Response.

Zusammenschau der Ergebnisse

Insgesamt war die Beeinträchtigung durch Fatigue bei den bereits mit Eculizumab behandelten Patienten der Studie ALXN1210-PNH-302 zu Studienbeginn erwartungsgemäß geringer als bei den Komplementinhibitor-naiven Patienten der Studie ALXN1210-PNH-301. Dennoch zeigten sich auch bei den bereits mit Eculizumab behandelten Patienten der Studie ALXN1210-PNH-302 in beiden Behandlungsarmen im Studienverlauf Verbesserungen der Fatigue. Dabei war die durchschnittliche absolute Verbesserung der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte relativ zur Baseline in der PEP unter der Behandlung mit Ravulizumab ab Tag 29 größer als unter der Behandlung mit Eculizumab. Die durchschnittliche prozentuale Verbesserung der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte war dagegen zu allen Studienvisiten in der Ravulizumab-Gruppe größer als in der Eculizumab-Gruppe. Die Analyse der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert an Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM bestätigte die geringfügige numerische Überlegenheit von Ravulizumab. Zudem war die untere Grenze des 95 %-KI der Differenz der Veränderung zur Baseline zwischen den Behandlungsgruppen größer als die a priori definierte NIM von −3, sodass auch in der Studie ALXN1210-PNH-302 die Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab statistisch demonstriert werden konnte. Auch an Tag 365 (Woche 52) zeigte sich relativ zur Baseline bei der mittleren absoluten und prozentualen Verbesserung der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte eine geringfügige numerische Überlegenheit bei den Patienten mit einer 52-wöchigen Ravulizumab-Behandlung gegenüber den Patienten, die erst in der EP in Studienwoche 26 auf eine Behandlung mit Ravulizumab umgestellt worden waren.

Im Hinblick auf den prozentualen Anteil an Respondern in den beiden Behandlungsgruppen zeigte sich im Studienverlauf keine eindeutige numerische Überlegenheit einer der beiden Wirkstoffe. Dies könnte durch die geringere Beeinträchtigung der bereits mit Eculizumab behandelten Patienten der Studie ALXN1210-PNH-302 bedingt sein. Am Ende der PEP an Tag 183 (Woche 26) war der prozentuale Anteil an Respondern unter der Behandlung mit Ravulizumab 2,6 % höher als unter der Behandlung mit Eculizumab, während an Tag 365 der

prozentuale Anteil an Respondern bei Patienten, die in der EP von einer Behandlung mit Eculizumab auf die Behandlung mit Ravulizumab umgestellt worden waren, um 1,4 % höher war als bei Patienten, die eine 52-wöchige Ravulizumab-Behandlung erhalten hatten.

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

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da die Krankheitscharakteristika zur Baseline der in Studie ALXN1210-PNH-301 untersuchten Komplementinhibitor-naiven Patienten nicht ausreichend mit den Krankheitscharakteristika der in Studie ALXN1210-PNH-302 untersuchten bereits mit Eculizumab behandelten Patienten vergleichbar waren.

4.3.1.3.6 Hämoglobin-Stabilisierung – RCT

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

Tabelle 4-91: Operationalisierung von Hämoglobin-Stabilisierung

Studie	Operationalisierung
Studien-über-greifend	Hämoglobin-Stabilisierung ist definiert als das Vermeiden eines Absinkens des Hämoglobin-Spiegels von ≥ 2 g/dL von der Baseline bei gleichzeitigem Fehlen von Transfusionen bis Tag 183 (Woche 26). Die Hämoglobinwerte, die erhaltenen Transfusionen und mit einem Transfusionsbedürfnis assoziierte Anzeichen oder Symptome wurden zum Zeitpunkt des Screenings sowie zu jeder Studienvisite der PEP sowie auch der EP erfasst. Eine Transfusion mit Erythrozytenkonzentrat wurde (gemäß der im Protokoll festgelegten Spezifikationen) verabreicht, wenn ein Patient einen Hb-Spiegel von ≤ 9 g/dL mit Anzeichen oder Symptomen ausreichender Schwere zeigte, um eine Transfusion zu rechtfertigen, oder wenn er einen Hb-Spiegel von ≤ 7 g/dL unabhängig von klinischen Anzeichen oder Symptomen zeigte. Patienten, die diesen Transfusionskriterien entsprachen, wurden in die Gruppe der Patienten mit Transfusionsbedarf gezählt, unabhängig davon, ob sie eine Transfusion erhielten oder nicht. Entsprach ein Patient während der Studie einem der beiden Kriterien, bestimmte der Prüfarzt die angemessene Anzahl an zu transfundierenden EK-Einheiten. Die Transfusion sollte innerhalb von 48 h nach der Bestimmung des Hämoglobinspiegels, die ausschlaggebend für die Transfusion war, verabreicht werden. Dokumentiert wurden die verabreichte Transfusion einschließlich der Ergebnisse der Hämoglobinmessung und (ggf.) der Symptome, welche zur Veranlassung der Transfusion geführt hatten, sowie auch die Anzahl transfundierter Erythrozytenkonzentrat (EK)-Einheiten. Der Hämoglobinspiegel der Patienten wurde vor der Randomisierung und innerhalb von 5 Tagen vor der ersten Behandlung mit der Studienmedikation an Tag 1 bestimmt. Entsprachen die Patienten den im Protokoll spezifizierten Transfusionskriterien (siehe oben), erfolgte eine Transfusion von Erythrozytenkonzentrat zur Erhöhung des Hämoglobin-

Studie	Operationalisierung
	Spiegels. Nach der Transfusion wurde vom Zentrallabor oder einem lokalen Labor bestätigt, dass sich der Hämoglobin-Spiegel oberhalb des im Studienprotokoll definierten Schwellenwerts befand. **Patientenanteil mit Hämoglobin-Stabilisierung** Für die PEP wurde für jede Behandlungsgruppe der prozentuale Anteil der Patienten, die bis Tag 183 (Woche 26) eine Hämoglobin-Stabilisierung erreichten, sowie das 95 %-KI berechnet. Außerdem wurde die Differenz dieses Anteils zwischen den Behandlungsarmen ermittelt. KI wurden mithilfe der stratifizierten Newcombe-Methode berechnet. Wenn mit dieser Methode die Schätzung der KI nicht möglich war, wurde die exakte Common Risk Difference-Methode für die Berechnung der KI angewendet. Die Analyse wurde zunächst für das FAS durchgeführt und im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse für das PP-Set wiederholt. Nicht-Unterlegenheit wurde für sekundäre Endpunkte hierarchisch nach einer Closed-Testing-Prozedur getestet. Der Endpunkt Hämoglobin-Stabilisierung stand hierbei an vierter Stelle. Wenn die untere Grenze des 95 %-KI der Differenz des prozentualen Anteils der Patienten mit Durchbruchhämolyse zwischen den Behandlungsarmen größer als die NIM von –20 % war, wurde Nicht-Unterlegenheit angenommen. Wenn für alle wichtigen sekundären Endpunkte Nicht-Unterlegenheit zugunsten Ravulizumabs demonstriert werden konnte, wurde Überlegenheit von Ravulizumab über Eculizumab hierarchisch nach einer Closed-Testing-Prozedur mit festgelegter Reihenfolge und einem zweiseitigen Test mit einem Signifikanzniveau von 0,05 getestet. Für den Fall einer Häufigkeit von Hämoglobin-Stabilisierung von 100 % in beiden Behandlungsarmen, sodass eine Schätzung der KI nicht möglich war, wurde für Ravulizumab Nicht-Unterlegenheit für diesen Parameter angenommen. Patienten, die aufgrund von mangelnder Wirksamkeit während der randomisierten Behandlungsphase aus der Studie ausschieden, wurden als Non-Responder gewertet und in die Gruppe der Patienten gezählt, die keine Hämoglobin-Stabilisierung erreichten. Für Patienten, die aus anderen Gründen vorzeitig aus der Studie ausschieden, wurden die bis zum Ausscheiden verfügbaren Daten verwendet. **Veränderung des Hämoglobin-Spiegels** Zusätzlich zum Anteil der Patienten, die Hämoglobin-Stabilisierung erreichten, wurden die Veränderungen des Hämoglobin-Spiegels relativ zur Baseline während Studienvisiten im Studienverlauf evaluiert. Im Rahmen der Analyse der Daten der EP wurde jeweils der Anteil der Patienten mit bzw. ohne Hämoglobin-Stabilisierung in der PEP bzw. der EP berechnet. Außerdem wurde der Anteil der Patienten berechnet, die in der EP 1) Hämoglobin-Stabilisierung beibehielten, 2) Hämoglobin-Stabilisierung verloren, 3) Hämoglobin-Stabilisierung erreichten oder 4) keine Hämoglobin-Stabilisierung beibehielten.
ALXN1210-PNH-301	Nicht-Unterlegenheit wurde für sekundäre Endpunkte hierarchisch nach einer Closed-Testing-Prozedur getestet. Der Endpunkt Hämoglobin-Stabilisierung stand hierbei an vierter Stelle nach dem Endpunkt Durchbruchhämolyse. Die NIM von –20 % für die Nicht-Unterlegenheitstestung anhand der hierarchischen Closed-Testing-Prozedur wurde auf Basis einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie gewählt (TRIUMPH, (48)), in welcher ein Nutzen von Eculizumab über Placebo im Anteil der Patienten, die eine Hämoglobin-Stabilisierung wie in diesem Protokoll definiert nach 26 Wochen Behandlung erreichten, mit einer Differenz von 39,5 % gezeigt wurde. Die herkömmlich gewählte NIM beträgt ≤ 50 % Nutzenverlust. Dies würde in einer NIM von etwa –20 % resultieren. Während eine konservativere NIM auf der Untergrenze des 95 %-KIs der Differenz basieren würde, wäre die resultierende Stichprobengröße und somit notwendige Anzahl der Studienteilnehmer im Angesicht der Seltenheit der Erkrankung PNH sowie der niedrigen Anzahl von Eculizumab-behandlungsnaiven Patienten nicht realisierbar. Für den Anteil der Patienten, die eine Hämoglobin-Stabilisierung erreichten, wurde Überlegenheit getestet, sofern für alle wichtigen sekundären Endpunkte Nicht-Unterlegenheit

Studie	Operationalisierung
	demonstriert worden war. Der Endpunkt Hämoglobin-Stabilisierung stand hierbei an 5. Stelle der Testungshierarchie nach Überlegenheit. Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab hinsichtlich des Anteils der Patienten, die eine Hämoglobin-Stabilisierung erreichten, wurde statistisch getestet, wenn zuvor Überlegenheit für die Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert demonstriert worden war.
ALXN1210-PNH-302	Nicht-Unterlegenheit wurde für sekundäre Endpunkte hierarchisch nach einer Closed-Testing-Prozedur getestet. Der Endpunkt Hämoglobin-Stabilisierung stand hierbei an 4. Stelle nach dem Endpunkt Transfusionsvermeidung (Anteil der Patienten, die Transfusionsvermeidung erreichten). Die NIM von –20 % wurde basierend auf Daten des PNH-Registers ausgewählt, in dem ein Nutzenverlust bei Patienten, die die Therapie mit Eculizumab abbrachen, verglichen wurde mit dem bei Patienten, die die Eculizumab-Behandlung fortsetzten. Der Anteil der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung betrug bei Patienten unter Eculizumab-Behandlung 91 % und für Patienten, die die Eculizumab-Behandlung abgebrochen hatten, 46 %. Unter Verwendung der herkömmlichen NIM, welche von einem Nutzenverlust von ≤ 50 % ausgeht, resultiert eine Grenze von –22,5 %. Die gewählte Grenze von –20 % ist klinisch konservativer. Für den Anteil der Patienten, die eine Hämoglobin-Stabilisierung erreichten, wurde Überlegenheit getestet, sofern für alle wichtigen sekundären Endpunkte Nicht-Unterlegenheit demonstriert worden war. Der Endpunkt Hämoglobin-Stabilisierung stand hierbei an 4. Stelle der Testungshierarchie nach Überlegenheit. Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab hinsichtlich des Anteils der Patienten, die eine Hämoglobin-Stabilisierung erreichten, wurde statistisch getestet, wenn zuvor Überlegenheit für den Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse demonstriert worden war.

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

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

Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hämoglobin-Stabilisierung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ALXN1210-PNH-301						
PEP	hoch	nein	nein	ja	ja	hoch
EP	hoch	nein	nein	ja	nein	hoch
ALXN1210-PNH-302						
PEP	hoch	nein	nein	ja	ja	hoch
EP	hoch	nein	nein	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die randomisierten kontrollierten Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 sind beide offene Studien ohne Verblindung der Patienten und Endpunkterheber. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingeschätzt. Auch für die Erhebung des Endpunkts Hämoglobin-Stabilisierung waren die Endpunkterheber nicht verblindet. In der Analyse wurden die Daten aller in den Studien eingeschlossenen Patienten berücksichtigt, auch wenn diese vorzeitig aus der jeweiligen Studie ausschieden. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es wurden alle a priori definierten Analysen durchgeführt und berichtet. Daher kann eine ergebnisabhängige Berichterstattung ausgeschlossen werden. Für die PEP konnten keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, identifiziert werden. Während der EP wurden alle Patienten mit Ravulizumab behandelt, sodass für diese Phase kein Kontrollarm mehr gegeben war. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Hämoglobin-Stabilisierung als hoch eingeschätzt.

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

ALXN1210-PNH-301

Patientenanteil mit Hämoglobin-Stabilisierung

Primäre Evaluationsphase (PEP)

Tabelle 4-93: Anteil der Patienten, die Hämoglobin-Stabilisierung erreichten, bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab	Eculizumab	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
FAS			
N	125	121	–
Anzahl der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung (n)	85	78	–
Prozentualer Anteil der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung (%)	68,0	64,5	2,9
95 %-KI	(59,82; 76,18)	(55,93; 72,99)	(–8,80; 14,64)
PP-Set			
N	124	120	–
Anzahl der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung (n)	84	77	–
Prozentualer Anteil der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung (%)	67,7	64,2	3,3
95 %-KI	(59,51; 75,97)	(55,59; 72,75)	(–8,54; 15,03)
Der prozentuale Anteil basiert auf der Gesamtzahl der Patienten in jeder Gruppe. Prozentualer Anteil und KI der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung für die Differenz des prozentualen Anteils zwischen den Behandlungsgruppen wurde mithilfe der stratifizierten Newcombe-Methode berechnet. Die Stratifizierungsfaktoren sind beobachtete Tranfusionsvorgeschichte (verabreichte EK-Einheiten im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation) und Screening-LDH-Spiegel.			

Tabelle 4-93 zeigt den Anteil der Patienten auf Basis des FAS bzw. PP-Sets, die in Studie ALXN1210-PNH-301 bis Woche 26 der randomisierten Behandlungsphase eine Hämoglobin-Stabilisierung erreichten. Unter der Behandlung mit Ravulizumab erreichten 68,0 % (95 %-KI = [59,8; 76,2], n = 85) der Patienten des FAS eine Hämoglobin-Stabilisierung. Von den Patienten, die mit Eculizumab behandelt wurden, erreichten dagegen nur 64,5 % (95 %-KI = [55,9; 73,0)], n = 78) eine Hämoglobin-Stabilisierung. Die Differenz zwischen den Behandlungsarmen betrug 2,9 % (95 %-KI = [–8,8; 14,6]). Damit erreichte unter der Behandlung mit Ravulizumab ein höherer Anteil der Patienten eine Hämoglobin-

Stabilisierung als unter der Behandlung mit Eculizumab. Die Analyse der Daten des PP-Sets bestätigte diese geringfügige numerische Überlegenheit von Ravulizumab.

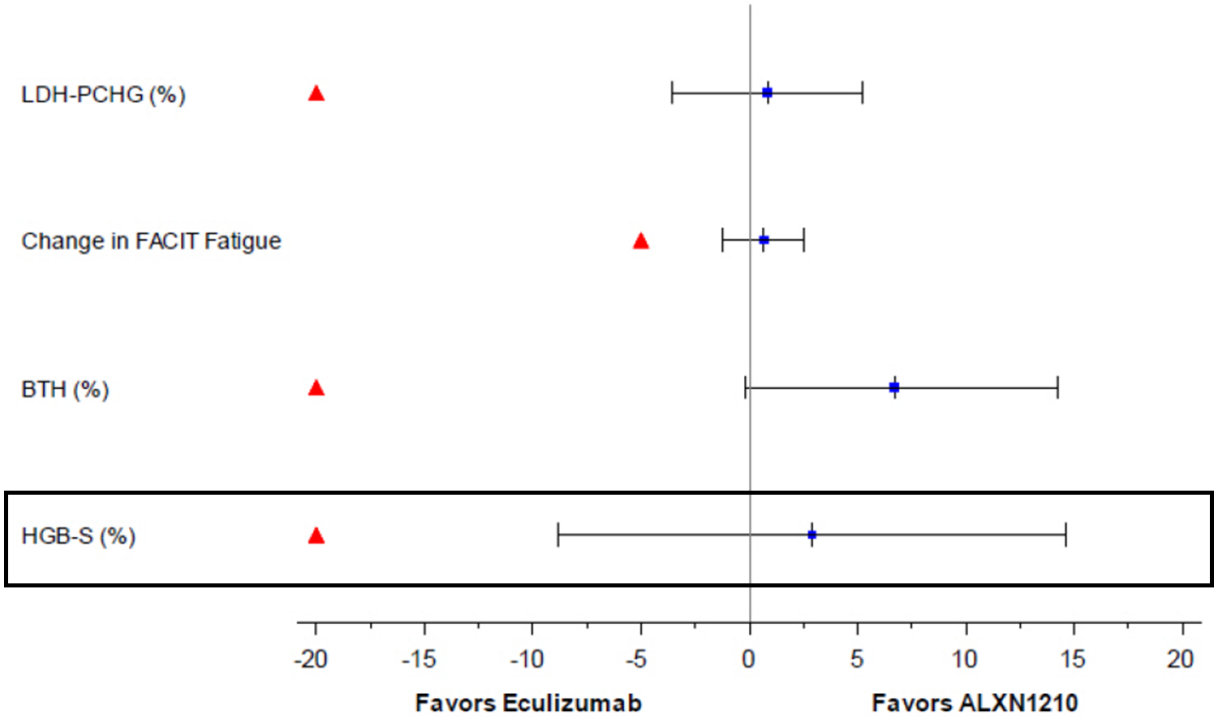


Abbildung 4-30: Punktschätzer (blaues Quadrat) und 95 %-KI der Differenz des prozentualen Anteils der Patienten, die Hämoglobin-Stabilisierung erreichten, zwischen der Behandlung mit Ravulizumab und der Behandlung mit Eculizumab zum Ende der randomisierten Behandlungsphase (Tag 183, Woche 26) der Studie ALXN1210-PNH-301 (FAS) sind in dem schwarzen Kasten dargestellt. Positive Werte zeigen numerische Überlegenheit von Ravulizumab an, negative Werte zeigen numerische Überlegenheit von Eculizumab an. Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab hinsichtlich des Anteils der Patienten, die Hämoglobin-Stabilisierung erreichten, wurde demonstriert, da die untere Grenze des 95 %-KI der Differenz zwischen den Behandlungsarmen größer ist als die NIM von –20 % (rotes Dreieck).

Die untere Grenze des 95 %-KI der Differenz des prozentualen Anteils der Patienten, die Hämoglobin-Stabilisierung erreichten, zwischen der Ravulizumab- und der Eculizumab-Behandlungsgruppe war, mit –8,8 % zudem größer als die a priori definierte NIM von –20 %. Somit konnte im Hinblick auf den prozentualen Anteil der Patienten, die Hämoglobin-Stabilisierung erreichten, die Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab demonstriert werden (siehe Tabelle 4-93 und Abbildung 4-30Abbildung 4-14).

Extensionsphase (EP)

Tabelle 4-94: Anteil der Patienten, die Hämoglobin-Stabilisierung erreichten, bis Tag 365 (Woche 52) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (Extensionsset) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 124)				Eculizumab zu Ravulizumab (N = 119)			
	J1J2	**J1N2**	**N1J2**	**N1N2**	**J1J2**	**J1N2**	**N1J2**	**N1N2**
Patienten, die Hämoglobin-Stabilisierung erreichten								
Anzahl der Patienten (n)	76	9	15	24	66	11	12	30
Prozentualer Anteil (%)	61,3	7,3	12,1	19,4	55,5	9,2	10,1	25,2
	Response beibehalten	**Response verloren**	**Response erreicht**	**keine Response beibehalten**	**Response beibehalten**	**Response verloren**	**Response erreicht**	**keine Response beibehalten**
Vergleich der Zeiträume Woche 27–52 mit Woche 1–26								
Prozentualer Anteil (%)	89,4	10,6	38,5	61,5	85,7	14,3	28,6	71,4
95 %-KI	(82,9; 96,0)	(4,0; 17,1)	(23,2; 53,7)	(46,3; 76,8)	(77,9; 93,5)	(6,5; 22,1)	(14,9; 42,2)	(57,8; 85,1)

Der prozentuale Anteil basiert auf der Gesamtzahl der Patienten in der Extensionsphase (Extensionsset) in der jeweiligen Behandlungsgruppe.

J (Ja) gibt an, dass für den jeweiligen Zeitraum Response (Hämoglobin-Stabilisierung) erreicht wurde. N (Nein) gibt an, dass für den jeweiligen Zeitraum keine Response erreicht wurde. Die Ziffern beschreiben die Bezugszeiträume der randomisierten primären Evaluationsphase (1) bzw. der ersten 26 Wochen der Extensionsphase (2).

Die Anteile der Patienten hinsichtlich der Unterschiede zwischen den Zeiträumen Woche 27–52 mit Woche 1–26 wurden wie folgt berechnet: Response beibehalten = J1J2 / (J1J2 + J1N2); Response verloren = J1N2 / (J1J2 + J2N2); Response erreicht = N1J2 / (N1J2 + N1N2); keine Response beibehalten = N1N2 / (N1J2 + N1N2)

Die Ergebnisse der Responder-Analyse des Anteils der Patienten, die bis Tag 365 (Woche 52) Hämoglobin-Stabilisierung erreichten, sind für Studie ALXN1210-PNH-301 in Tabelle 4-94 dargestellt.

Es erreichten unter der durchgehenden Behandlung mit Ravulizumab (während der randomisierten Behandlungsphase sowie während den ersten 26 Wochen der Extensionsphase) 61,3 % der Patienten (n = 76) Hämoglobin-Stabilisierung, d.h. die Patienten zeigten ausgehend von der Baseline bis einschließlich Woche 52 kein Absinken des Hämoglobin-Spiegels von ≥ 2 g/dL und erhielten außerdem bis zu diesem Zeitpunkt keine Transfusion. Von allen Patienten, die während der PEP unter Ravulizumab-Behandlung Hämoglobin-Stabilisierung erreicht hatten, hatten somit 89,4 % (95 %-KI = [82,9; 96,0]) die Response auch während der EP beibehalten. Bei Patienten, die während der randomisierten Behandlungsphase Eculizumab erhalten hatten und während der Extensionsphase auf die Behandlung mit Ravulizumab umgestellt wurden (Eculizumab zu Ravulizumab-Behandlungsgruppe), erreichte mit 55,5 % (n = 66) ein um 5,8 % geringerer Anteil der Patienten bis Woche 52 Hämoglobin-Stabilisierung. Von allen Patienten, die während der PEP unter Eculizumab-Behandlung Hämoglobin-Stabilisierung erreicht hatten, hatte mit 85,7 % (95 %-KI = [77,9; 93,5]) außerdem ein niedrigerer Anteil der Patienten die Response auch während der EP beibehalten als unter der Behandlung mit Ravulizumab.

Von allen Patienten, die während der PEP unter Ravulizumab-Behandlung keine Hämoglobin-Stabilisierung erreicht hatten, hatten nur 61,5 % (95 %-KI = [46,3; 76,8]) auch während der EP unter fortgeführter Ravulizumab-Behandlung keine Hämoglobin-Stabilisierung erreicht. Dies entsprach einem Anteil von 19,4 % (n = 24) der Patienten in der gesamten Ravulizumab-Behandlungsgruppe. Von allen Patienten, die während der PEP unter Eculizumab-Behandlung keine Hämoglobin-Stabilisierung erreicht hatten, hatten dagegen 71,4 % (95 %-KI = [57,8; 85,1]) auch während der EP nach Umstellung auf eine Behandlung mit Ravulizumab keine Hämoglobin-Stabilisierung erreicht. Dies entsprach einem um 10 % höheren Anteil an Patienten als bei durchgehender Behandlung mit Ravulizumab und einem Anteil von 25,2 % (n = 30) an der gesamten Eculizumab-zu-Ravulizumab-Behandlungsgruppe.

Unter durchgehender Ravulizumab-Behandlung hatten von allen Patienten, die während der PEP Hämoglobin-Stabilisierung erreicht hatten, nur 10,6 % (95 %-KI = [4,0; 17,1]) der Patienten während der EP die Response verloren. Dies entsprach einem Anteil von 7,3 % (n = 9) aller Patienten in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe. Es hatten zudem in der Ravulizumab-Gruppe von allen Patienten, die während der PEP keine Response zeigten, 38,5 % (95 %-KI = [23,2; 53,7]) der Patienten in der EP Hämoglobin-Stabilisierung erreicht. Dies entsprach einem Gesamtanteil von 12,1 % (n = 15) der Ravulizumab-Behandlungsgruppe.

In der Eculizumab-zu-Ravulizumab-Gruppe hatten von allen Patienten, die während der PEP Hämoglobin-Stabilisierung erreicht hatten, 14,3 % (95 %-KI = [6,5; 22,1]) der Patienten während der EP nach Umstellung auf eine Behandlung mit Ravulizumab die Hämoglobin-Stabilisierung verloren. Dies entsprach einem Anteil von 9,2 % (n = 11) der Patienten dieser

Behandlungsgruppe. Es hatten in der Eculizumab-zu-Ravulizumab-Gruppe von allen Patienten, die während der PEP keine Response zeigten, außerdem nur 28,6 % (95 %-KI = [14,9; 42,2]) der Patienten und somit ein um fast 10 % geringerer Anteil als in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe in der EP Hämoglobin-Stabilisierung erreicht. Dies entsprach einem Gesamtanteil von 10,1 % (n = 12) der Eculizumab-zu-Ravulizumab-Behandlungsgruppe.

Somit hatte unter der durchgehenden Behandlung mit Ravulizumab insgesamt ein deutlich höherer Anteil der Patienten bis Tag 365 Hämoglobin-Stabilisierung erreicht als unter der initialen Behandlung mit Eculizumab und anschließenden Umstellung auf Ravulizumab während der EP, was einer deutlichen numerischen Überlegenheit von durchgehender Behandlung mit Ravulizumab gegenüber Eculizumab-Behandlung mit Umstellung auf Ravulizumab-Behandlung entspricht. Zudem hatte unter der durchgehenden Behandlung mit Ravulizumab von allen Patienten, die während der PEP keine Response zeigten, ein deutlich höherer Anteil der Patienten in der EP Hämoglobin-Stabilisierung erreicht als in der Eculizumab-zu-Ravulizumab-Behandlungsgruppe. Dass auch nach einer Dauer von 52 Wochen ein hoher Anteil der Patienten unter der durchgehenden Behandlung mit Ravulizumab Hämoglobin-Stabilisierung erreichte, bestätigt die Ergebnisse der PEP und die Wirksamkeit von Ravulizumab unter Langzeit-Bedingungen.

Veränderung des Hämoglobin-Spiegels

Primäre Evaluationsphase (PEP)

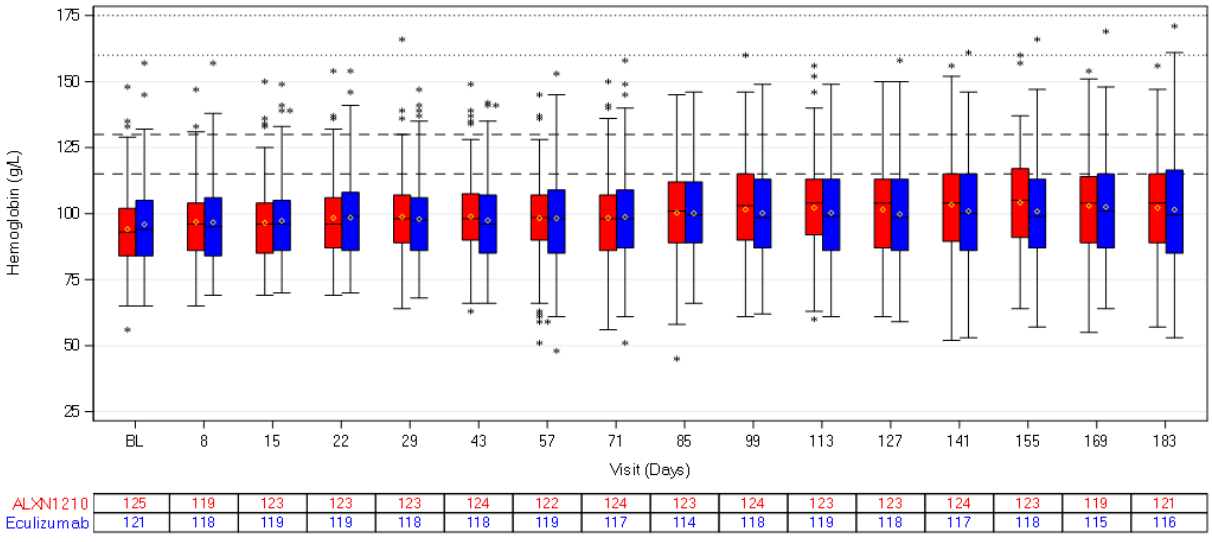


Abbildung 4-31: Boxplot des Hämoglobinspiegels (g/L) im Studienverlauf von der Baseline und zu den Studienvisiten bis Ende der randomisierten Behandlungsphase (Tag 183, Woche 26) der Studie ALXN1210-PNH-301 (Safety Set). Die Baseline (BL) ist definiert als der letzte vorliegende vom Zentrallabor bestimmte Hämoglobin-Spiegel vor Gabe der ersten Dosis Studienmedikation. Die horizontale Linie in der Mitte einer jeden Box gibt die Lage des Medians an, die gelbe Raute zeigt den arithmetischen Mittelwert, und das obere sowie

untere Ende der Box zeigen die 75 %- bzw. 25 %-Perzentile. Die Whisker geben den 1,5-Interquartilsabstand des unteren sowie oberen Quartils an. Ausreißer sind durch Sternchen außerhalb der Whisker gekennzeichnet. Gestrichelte Linien zeigen die Untergrenze des Normalbereichs für Hämoglobin an, gepunktete Linien zeigen die entsprechende Obergrenze (die Referenzbereiche sind jeweils geschlechterspezifisch). Rote Boxplots: Ravulizumab. Blaue Boxplots: Eculizumab. Der mittlere Hämoglobin-Spiegel stieg von der Baseline bis Tag 183 in beiden Behandlungsgruppen (Ravulizumab: von 94,2 g/L bis 102,2 g/L; Eculizumab: von 95,3 g/L bis 101,5 g/L). Die Höhe des Anstiegs von der Baseline war zu jeder post-Baseline-Studienvisite war generell in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe höher als in der Eculizumab-Behandlungsgruppe.

Tabelle 4-95: Beobachtete Werte und Veränderung zur Baseline des Hämoglobin-Spiegels bis Tag 183 (Woche 26) der randomisierten Behandlungsphase aus RCT ALXN1210-PNH-301 mit Ravulizumab (Safety Set)

	Ravulizumab (N = 125)			**Eculizumab (N = 121)**		
Studienvisite	**Baseline**	**Aktueller Wert**	**Veränderung von der Baseline**	**Baseline**	**Aktueller Wert**	**Veränderung von der Baseline**
Baseline						
n	–	125	–	–	121	–
Mittelwert (SD)	–	94,1 (14,56)	–	–	95,9 (17,07)	–
Median	–	93,0	–	–	94,0	–
Min; Max	–	56; 148	–	–	65; 157	–
Tag 8						
n	119	119	119	118	118	118
Mittelwert (SD)	94,1 (14,72)	96,8 (14,00)	2,7 (8,28)	96,3 (16,94)	96,7 (15,87)	0,4 (7,92)
Median	93,0	96,0	3,0	94,5	95,0	0,0
Min; Max	56; 148	65; 147	–15; 36	65; 157	69; 157	–26; 27
Tag 15						
n	123	123	123	119	119	119
Mittelwert (SD)	93,9 (14,60)	96,5 (14,82)	2,6 (10,57)	96,3 (17,00)	97,3 (15,77)	1,0 (10,27)
Median	93,0	96,0	2,0	95,0	96,0	2,0
Min; Max	56; 148	69; 150	–32; 38	65; 157	70; 149	–30; 37
Tag 22						
n	123	123	123	119	119	119
Mittelwert (SD)	94,3 (14,55)	98,4 (15,00)	4,0 (11,70)	96,2 (17,02)	98,5 (16,48)	2,3 (10,92)
Median	94,0	96,0	4,0	95,0	99,0	2,0
Min; Max	56; 148	69; 154	–37; 49	65; 157	70; 154	–36; 43

Tag 29						
n	123	123	123	118	118	118
Mittelwert (SD)	94,2 (14,41)	98,8 (15,29)	4,6 (11,91)	96,0 (17,03)	97,9 (16,59)	1,9 (13,11)
Median	93,0	98,0	4,0	94,0	97,5	2,0
Min; Max	56; 148	64; 166	–40; 38	65; 157	68; 147	–37; 47
Tag 43						
n	124	124	124	118	118	118
Mittelwert (SD)	94,1 (14,62)	98,9 (15,88)	4,8 (14,27)	96,0 (16,78)	97,4 (16,59)	1,4 (14,68)
Median	93,5	98,0	5,0	94,5	96,0	1,0
Min; Max	56; 148	63; 149	–41; 41	65; 157	66; 142	–44; 40
Tag 57						
n	122	122	122	119	119	119
Mittelwert (SD)	94,0 (14,71)	98,3 (16,89)	4,3 (16,56)	96,2 (17,10)	98,2 (19,07)	2,0 (17,51)
Median	93,0	98,5	6,0	95,0	98,0	5,0
Min; Max	56; 148	51; 145	–48; 51	65; 157	48; 153	–63; 47
Tag 71						
n	124	124	124	117	117	117
Mittelwert (SD)	94,2 (14,59)	98,4 (17,66)	4,2 (17,08)	95,9 (16,91)	98,7 (18,97)	2,8 (16,72)
Median	93,5	98,0	4,5	94,0	98,0	4,0
Min; Max	56; 148	56; 150	–47; 55	65; 157	51; 158	–60; 46
Tag 85						
n	123	123	123	114	114	114
Mittelwert (SD)	94,3 (14,62)	100,3 (18,19)	6,0 (18,33)	95,6 (16,06)	100,1 (16,91)	4,6 (16,70)
Median	94,0	101,0	7,0	94,0	99,5	3,5
Min; Max	56; 148	45; 145	–54; 58	65; 145	66; 146	–42; 43

Tag 99						
n	124	124	124	118	118	118
Mittelwert (SD)	94,1 (14,62)	101,5 (18,88)	7,4 (17,91)	95,7 (16,12)	100,2 (17,97)	4,5 (17,77)
Median	93,5	103,0	9,5	94,5	98,5	4,0
Min; Max	56; 148	61; 160	–46; 59	65; 145	62; 149	–38; 46
Tag 113						
n	123	123	123	119	119	119
Mittelwert (SD)	94,2 (14,43)	102,2 (18,36)	8,0 (17,31)	95,7 (16,07)	100,3 (18,84)	4,6 (19,96)
Median	93,0	104,0	8,0	94,0	99,0	5,0
Min; Max	56; 148	60; 156	–36; 66	65; 145	61; 149	–59; 48
Tag 127						
n	123	123	123	118	118	118
Mittelwert (SD)	94,3 (14,57)	101,5 (18,30)	7,2 (17,91)	95,8 (16,09)	99,8 (19,55)	4,0 (19,75)
Median	94,0	104,0	7,0	94,5	98,5	3,0
Min; Max	56; 148	61; 150	–44; 63	65; 145	59; 158	–45; 51
Tag 141						
n	124	124	124	117	117	117
Mittelwert (SD)	94,0 (14,60)	103,4 (18,97)	9,3 (18,94)	95,6 (16,19)	100,9 (19,72)	5,3 (20,10)
Median	93,0	104,0	8,5	94,0	100,0	4,0
Min; Max	56; 148	52; 156	–59; 70	65; 145	53; 161	–48; 52
Tag 155						
n	123	123	123	118	118	118
Mittelwert (SD)	94,1 (14,49)	104,2 (19,20)	10,1 (17,84)	95,8 (16,09)	100,9 (19,12)	5,1 (19,68)
Median	93,0	105,0	11,0	94,5	99,0	3,5
Min; Max	56; 148	64; 160	–29; 74	65; 145	57; 166	–50; 53

Tag 169						
n	119	119	119	115	115	115
Mittelwert (SD)	93,7 (14,30)	103,0 (18,49)	9,3 (18,40)	95,9 (16,21)	102,5 (19,86)	6,6 (20,26)
Median	93,0	104,0	9,0	94,0	101,0	5,0
Min; Max	56; 148	55; 154	–50; 68	65; 145	64; 169	–63; 60
Tag 183						
n	121	121	121	116	116	116
Mittelwert (SD)	94,2 (14,65)	102,2 (18,83)	8,0 (18,23)	95,3 (16,01)	101,5 (21,32)	6,2 (21,60)
Median	94,0	104,0	8,0	94,0	99,5	4,5
Min; Max	56; 148	57; 156	–49; 61	65; 145	53; 171	–43; 81

Für Laborwerte, die ober- oder unterhalb des Messbereichs lagen (z.B. als Ergebnis von „< x „oder „> x“), wird das numerische Ergebnis ohne Angabe von „<“ oder „>“ für die Analyse verwendet.

Eine Veränderung des Hämoglobin-Spiegels wurde nur für die Patienten zusammengefasst, für die die Messwerte zur Baseline sowie zum spezifizierten Zeitpunkt der Studienvisite vorlagen.

Die Baseline ist definiert als der letzte vorliegende vom Zentrallabor bestimmte Hämoglobin-Spiegel vor Gabe der ersten Dosis Studienmedikation.

Abbildung 4-31 und Tabelle 4-95 zeigen die Entwicklung des Hämoglobin-Spiegels ausgehend von der Baseline bis Tag 183 (Woche 26) der randomisierten Behandlungsphase aus RCT ALXN1210-PNH-301 auf Basis des Safety Sets. Für den mittleren Hämoglobin-Spiegel wurde in beiden Behandlungsgruppen von der Baseline bis Tag 183 ein Anstieg beobachtet. Unter der Behandlung mit Ravulizumab stieg der Hämoglobin-Spiegel von 94,2 g/L auf 102,2 g/L und die minimale sowie maximale Veränderung des Hämoglobin-Spiegels relativ zur Baseline über den gesamten Zeitraum betrug –59 g/L bzw. +74 g/L. Unter der Behandlung mit Eculizumab stieg der Hämoglobin-Spiegel von 95,3 g/L auf 101,5 g/L. Minimum und Maximum der Veränderung des Hämoglobin-Spiegels relativ zur Baseline über den gesamten Zeitraum betrugen –63 g/L bzw. +81 g/L. Die Höhe des Anstiegs von der Baseline war hierbei zu jeder Post-Baseline-Studienvisite in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe höher als in der Eculizumab-Behandlungsgruppe. Somit zeigte sich hinsichtlich der Veränderung des Hämoglobin-Spiegels zur Baseline eine geringfügige numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab.

ALXN1210-PNH-302

Patientenanteil mit Hämoglobin-Stabilisierung

Primäre Evaluationsphase (PEP)

Tabelle 4-96: Anteil der Patienten, die Hämoglobin-Stabilisierung erreichten, bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-302 mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab	Eculizumab	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
FAS			
N	97	98	–
Anzahl der Patienten (n)	74	74	–
Prozentualer Anteil der Patienten (%)	76,3	75,5	1,4
95 %-KI	(67,82; 84,75)	(67,00; 84,02)	(–10,41; 13,31)
PP-Set			
N	93	93	–
Anzahl der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung (n)	72	72	–
Prozentualer Anteil der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung (%)	77,4	77,4	0,0
95 %-KI	(68,92; 85,92)	(68,92; 85,92)	(–11,85; 11,93)

Der prozentuale Anteil basiert auf der Gesamtzahl der Patienten in jeder Gruppe.

Prozentualer Anteil und KI der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung für die Differenz des prozentualen Anteils zwischen den Behandlungsgruppen wurde mithilfe der stratifizierten Newcombe-Methode berechnet. Stratifizierungsfaktor ist die beobachtete Tranfusionsvorgeschichte (Transfusion erhalten im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation, ja oder nein).

Tabelle 4-96 zeigt den Anteil der Patienten auf Basis des FAS bzw. PP-Sets, die in Studie ALXN1210-PNH-302 bis Tag 183 (Woche 26) der randomisierten Behandlungsphase eine Hämoglobin-Stabilisierung erreichten. Unter der Behandlung mit Ravulizumab erreichten 76,3 % (95 %-KI = [67,8; 84,8], n = 74) der Patienten des FAS eine Hämoglobin-Stabilisierung. Von den Patienten, die mit Eculizumab behandelt wurden, erreichten 75,5 % (95 %-KI = [67,0; 84,0], n = 74) der Patienten Hämoglobin-Stabilisierung. Die Differenz zwischen den Behandlungsarmen betrug 1,4 % (95 %-KI = [–10,4; 13,3]). Damit erreichte unter der Behandlung mit Ravulizumab ein höherer Anteil der Patienten eine Hämoglobin-Stabilisierung als unter der Behandlung mit Eculizumab.

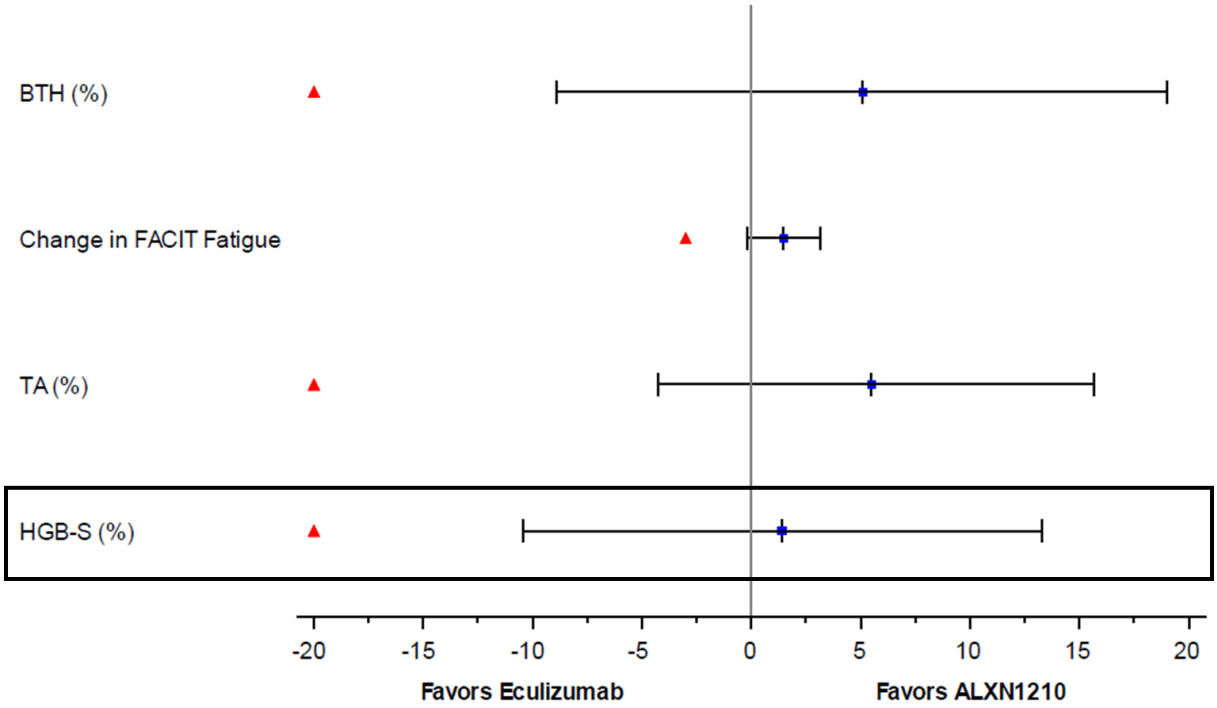


Abbildung 4-32: Punktschätzer (blaues Quadrat) und 95 %-KI der Differenz des prozentualen Anteils der Patienten, die Hämoglobin-Stabilisierung erreichten, zwischen der Behandlung mit Ravulizumab und der Behandlung mit Eculizumab zum Ende der randomisierten Behandlungsphase (Tag 183, Woche 26) der Studie ALXN1210-PNH-302 (FAS) sind in dem schwarzen Kasten dargestellt. Positive Werte zeigen numerische Überlegenheit von Ravulizumab an, negative Werte zeigen numerische Überlegenheit von Eculizumab an. Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab hinsichtlich des Anteils der Patienten, die Hämoglobin-Stabilisierung erreichten, wurde demonstriert, da die untere Grenze des 95 %-KI der Differenz zwischen den Behandlungsarmen größer ist als die NIM von –20 % (rotes Dreieck).

Die untere Grenze des 95 %-KI der Differenz des prozentualen Anteils der Patienten, die Hämoglobin-Stabilisierung erreichten, zwischen der Ravulizumab- und der Eculizumab-Behandlungsgruppe war mit –10,4 % zudem größer als die a priori definierte NIM von –20 %. Somit konnte im Hinblick auf den prozentualen Anteil der Patienten, die Hämoglobin-

Stabilisierung erreichten, die Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab demonstriert werden (siehe Tabelle 4-96 und Abbildung 4-32). Die Analyse der Daten des PP-Sets zeigte keinen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen und bestätigte die Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab (siehe Tabelle 4-96).

Extensionsphase (EP)

Tabelle 4-97: Anteil der Patienten, die Hämoglobin-Stabilisierung erreichten, bis Tag 365 (Woche 52) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (Extensionsset) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 96)				Eculizumab zu Ravulizumab (N = 95)			
	J1J2	**J1N2**	**N1J2**	**N1N2**	**J1J2**	**J1N2**	**N1J2**	**N1N2**
Patienten, die Hämoglobin-Stabilisierung erreichten								
Anzahl der Patienten (n)	65	7	13	11	66	6	11	12
Prozentualer Anteil (%)	67,7	7,3	13,5	11,5	69,5	6,3	11,6	12,6
	Response beibehalten	**Response verloren**	**Response erreicht**	**keine Response beibehalten**	**Response beibehalten**	**Response verloren**	**Response erreicht**	**keine Response beibehalten**
Vergleich der Zeiträume Woche 27–52 mit Woche 1–26								
Prozentualer Anteil (%)	90,3	9,7	54,2	45,8	91,7	8,3	47,8	52,2
95 %-KI	(83,4; 97,1)	(2,9; 16,6)	(34,2; 74,1)	(25,9; 65,8)	(85,3; 98,1)	(1,9; 14,7)	(27,4; 68,2)	(31,8; 72,6)

Der prozentuale Anteil basiert auf der Gesamtzahl der Patienten in der Extensionsphase (Extensionsset) in der jeweiligen Behandlungsgruppe.

J (Ja) gibt an, dass für den jeweiligen Zeitraum Response (Hämoglobin-Stabilisierung) erreicht wurde. N (Nein) gibt an, dass für den jeweiligen Zeitraum keine Response erreicht wurde. Die Ziffern beschreiben die Bezugszeiträume der randomisierten primären Evaluationsphase (1) bzw. der ersten 26 Wochen der Extensionsphase (2).

Die Anteile der Patienten hinsichtlich der Unterschiede zwischen den Zeiträumen Woche 27–52 mit Woche 1–26 wurden wie folgt berechnet: Response beibehalten = J1J2 / (J1J2 + J1N2); Response verloren = J1N2 / (J1J2 + J2N2); Response erreicht = N1J2 / (N1J2 + N1N2); keine Response beibehalten = N1N2 / (N1J2 + N1N2)

Die Ergebnisse der Responder-Analyse des Anteils der Patienten, die bis Tag 365 (Woche 52) Hämoglobin-Stabilisierung erreichten, sind für Studie ALXN1210-PNH-302 in Tabelle 4-97 dargestellt.

Es erreichten unter der durchgehenden Behandlung mit Ravulizumab (während der randomisierten Behandlungsphase sowie während den ersten 26 Wochen der Extensionsphase) 67,7 % der Patienten (n = 65) eine Hämoglobin-Stabilisierung, d.h. die Patienten zeigten ausgehend von der Baseline bis einschließlich Woche 52 kein Absinken des Hämoglobin-Spiegels von ≥ 2 g/dL und erhielten außerdem bis zu diesem Zeitpunkt keine Transfusion. Von allen Patienten, die während der PEP unter Ravulizumab-Behandlung eine Hämoglobin-Stabilisierung erreicht hatten, hatten somit 90,3 % (95 %-KI = [83,4; 97,1]) die Response auch während der EP beibehalten. Bei Patienten, die während der randomisierten Behandlungsphase Eculizumab erhalten hatten und während der Extensionsphase auf die Behandlung mit Ravulizumab umgestellt wurden (Eculizumab zu Ravulizumab-Behandlungsgruppe), erreichten 69,5 % (n = 66) und somit im Vergleich zur Ravulizumab 2,1 % Patienten mehr bis Woche 52 Hämoglobin-Stabilisierung. Von allen Patienten, die während der PEP unter Eculizumab-Behandlung Hämoglobin-Stabilisierung erreicht hatten, hatte mit 91,7 % (95 %-KI = [85,3; 98,1]) ein höherer Anteil der Patienten die Response auch während der EP beibehalten als unter der durchgehenden Behandlung mit Ravulizumab.

Von allen Patienten, die während der PEP unter Ravulizumab-Behandlung keine Hämoglobin-Stabilisierung erreicht hatten, hatten hierbei nur 45,8 % (95 %-KI = [25,9; 65,8]) auch während der EP unter fortgeführter Ravulizumab-Behandlung keine Response erreicht. Dies entsprach einem Anteil von 11,5 % (n = 11) der Patienten in der gesamten Ravulizumab-Behandlungsgruppe. Von allen Patienten, die während der PEP unter Eculizumab-Behandlung keine Hämoglobin-Stabilisierung erreicht hatten, hatten dagegen 52,2 % (95 %-KI = [31,8; 72,6]) auch während der EP nach Umstellung auf eine Behandlung mit Ravulizumab keine Response erreicht. Dies entsprach einem um 6 % höheren Anteil Patienten als bei durchgehender Behandlung mit Ravulizumab und einem Anteil von 12,6 % (n = 12) an der gesamten Eculizumab-zu-Ravulizumab-Behandlungsgruppe.

Unter durchgehender Ravulizumab-Behandlung hatten von allen Patienten, die während der PEP Hämoglobin-Stabilisierung erreicht hatten, nur 9,7 % (95 %-KI = [2,9; 16,6]) der Patienten während der EP die Response verloren. Dies entsprach einem Anteil von 7,3 % (n = 7) aller Patienten in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe. Es hatten zudem in der Ravulizumab-Gruppe von allen Patienten, die während der PEP keine Response zeigten, 54,2 % (95 %-KI = [34,2; 74,1]) der Patienten in der EP Hämoglobin-Stabilisierung erreicht. Dies entsprach einem Gesamtanteil von 13,5 % (n = 13) der Ravulizumab-Behandlungsgruppe.

In der Eculizumab-zu-Ravulizumab-Gruppe hatten von allen Patienten, die während der PEP Hämoglobin-Stabilisierung erreicht hatten, 8,3 % (95 %-KI = [1,9; 14,7]) der Patienten während der EP nach Umstellung auf eine Behandlung mit Ravulizumab die Response verloren. Dies entsprach einem Anteil von 6,3 % (n = 6) der Patienten dieser Behandlungsgruppe. Es hatten in der Eculizumab-zu-Ravulizumab-Gruppe von allen

Patienten, die während der PEP keine Response zeigten, außerdem nur 47,8 % (95 %-KI = [27,4; 68,2]) der Patienten und somit ein um 6 % geringerer Anteil als in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe in der EP Hämoglobin-Stabilisierung erreicht. Dies entsprach einem Gesamtanteil von 11,6 % (n = 11) der Eculizumab-zu-Ravulizumab-Behandlungsgruppe.

Somit hatte unter der durchgehenden Behandlung mit Ravulizumab insgesamt ein geringerer Anteil der Patienten bis Tag 365 Hämoglobin-Stabilisierung erreicht als unter der initialen Behandlung mit Eculizumab und der anschließenden Umstellung auf Ravulizumab während der EP. Jedoch hatte unter der durchgehenden Behandlung mit Ravulizumab von allen Patienten, die während der PEP keine Hämoglobin-Stabilisierung erreichten, ein höherer Anteil der Patienten in der EP Hämoglobin-Stabilisierung erreicht als in der Eculizumab-zu-Ravulizumab-Behandlungsgruppe. Dies könnte auf positive Langzeiteffekte einer Behandlung mit Ravulizumab hindeuten. Dass auch nach einer Dauer von 52 Wochen ein hoher Anteil der Patienten unter der durchgehenden Behandlung mit Ravulizumab Hämoglobin-Stabilisierung erreichte, bestätigt zudem die Ergebnisse der PEP und die Wirksamkeit von Ravulizumab unter Langzeit-Bedingungen.

Veränderung des Hämoglobin-Spiegels

Primäre Evaluationsphase (PEP)

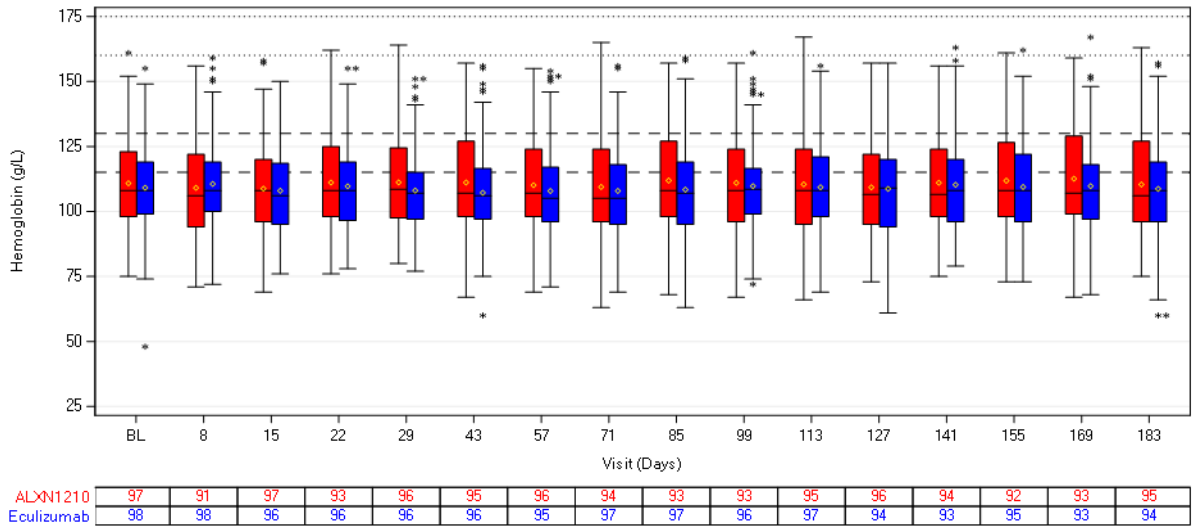


Abbildung 4-33: Boxplot des Hämoglobinspiegels (g/L) im Studienverlauf von der Baseline und zu den Studienvisiten bis Ende der randomisierten Behandlungsphase (Tag 183, Woche 26) der Studie ALXN1210-PNH-302 (Safety Set). Die Baseline (BL) ist definiert als der letzte vorliegende vom Zentrallabor bestimmte Hämoglobin-Spiegel vor Gabe der ersten Dosis Studienmedikation. Die horizontale Linie in der Mitte einer jeden Box gibt die Lage des Medians an, die gelbe Raute zeigt den arithmetischen Mittelwert, und das obere sowie untere Ende der Box zeigen die 75 %- bzw. 25 %-Perzentile. Die Whisker geben den 1,5-Interquartilsabstand des unteren sowie oberen Quartils an. Ausreißer sind durch Sternchen außerhalb der Whisker gekennzeichnet. Gestrichelte Linien zeigen die Untergrenze des

Normalbereichs für Hämoglobin an, gepunktete Linien zeigen die entsprechende Obergrenze (die Referenzbereiche sind jeweils geschlechterspezifisch). Rote Boxplots: Ravulizumab. Blaue Boxplots: Eculizumab. Es zeigte sich in beiden Behandlungsgruppen keine Veränderung des mittleren Hämoglobin-Spiegels über die Zeit, und die Ergebnisse waren konsistent zwischen der Ravulizumab- und der Eculizumab-Behandlungsgruppe.

Tabelle 4-98: Beobachtete Werte und Veränderung zur Baseline des Hämoglobin-Spiegels bis Tag 183 (Woche 26) der randomisierten Behandlungsphase aus RCT ALXN1210-PNH-302 mit Ravulizumab (Safety Set)

Studienvisite	Ravulizumab (N = 97)			Eculizumab (N = 98)		
	Baseline	Aktueller Wert	Veränderung von der Baseline	Baseline	Aktueller Wert	Veränderung von der Baseline
Baseline						
n	–	97	–	–	98	–
Mittelwert (SD)	–	110,8 (18,44)	–	–	109,1 (18,38)	–
Median	–	108,0	–	–	108,0	–
Min; Max	–	75; 161	–	–	48; 155	–
Tag 8						
n	91	91	91	98	98	98
Mittelwert (SD)	110,4 (18,22)	109,1 (19,08)	–1,3 (8,18)	109,1 (18,38)	110,6 (18,23)	1,5 (6,47)
Median	108,0	106,0	–1,0	108,0	108,0	1,0
Min; Max	75; 161	71; 156	–36; 19	48; 155	72; 159	–17; 30
Tag 15						
n	97	97	97	96	96	96
Mittelwert (SD)	110,8 (18,44)	108,8 (18,09)	–2,1 (8,72)	109,4 (18,38)	108,0 (18,02)	–1,4 (6,62)
Median	108,0	108,0	–2,0	108,0	106,0	–2,0
Min; Max	75; 161	69; 158	–42; 20	48; 155	76; 150	–14; 28
Tag 22						
n	93	93	93	96	96	96
Mittelwert (SD)	110,8 (18,56)	111,1 (18,72)	0,3 (8,80)	109,1 (18,19)	109,7 (17,68)	0,6 (7,62)
Median	108,0	108,0	0,0	108,0	108,0	–0,5
Min; Max	75; 161	76; 162	–38; 19	48; 155	78; 155	–14; 37

Tag 29						
n	96	96	96	96	96	96
Mittelwert (SD)	110,8 (18,53)	111,2 (18,16)	0,4 (8,52)	109,6 (18,28)	108,1 (17,15)	–1,5 (7,99)
Median	108,0	108,5	1,0	108,0	107,0	–2,0
Min; Max	75; 161	80; 164	–34; 29	48; 155	77; 151	–20; 40
Tag 43						
n	95	95	95	96	96	96
Mittelwert (SD)	111,1 (18,32)	111,1 (18,69)	0,0 (8,98)	109,0 (17,99)	107,2 (18,50)	–1,8 (9,22)
Median	108,0	107,0	0,0	108,0	106,0	–1,5
Min; Max	75; 161	67; 157	–38; 21	48; 155	60; 156	–38; 28
Tag 57						
n	96	96	96	95	95	95
Mittelwert (SD)	110,8 (18,53)	110,1 (19,17)	–0,7 (10,46)	109,2 (18,39)	107,9 (18,64)	–1,4 (8,64)
Median	108,0	107,0	0,0	108,0	105,0	–2,0
Min; Max	75; 161	69; 155	–38; 25	48; 155	71; 154	–21; 28
Tag 71						
n	94	94	94	97	97	97
Mittelwert (SD)	110,8 (18,67)	109,4 (19,76)	–1,4 (10,21)	109,4 (18,28)	107,9 (18,83)	–1,5 (9,40)
Median	108,0	105,0	–0,5	108,0	105,0	–3,0
Min; Max	75; 161	63; 165	–40; 19	48; 155	69; 156	–37; 28
Tag 85						
n	93	93	93	97	97	97
Mittelwert (SD)	110,6 (18,51)	111,9 (19,60)	1,3 (10,00)	109,4 (18,28)	108,4 (19,53)	–1,0 (8,82)
Median	108,0	108,0	1,0	108,0	107,0	–1,0
Min; Max	75; 161	68; 157	–32; 25	48; 155	63; 159	–24; 30

Tag 99						
n	93	93	93	96	96	96
Mittelwert (SD)	110,5 (18,56)	111,0 (19,96)	0,5 (10,27)	109,4 (18,37)	109,8 (17,69)	0,3 (9,39)
Median	108,0	108,0	2,0	108,0	108,5	0,0
Min; Max	75; 161	67; 157	–33; 19	48; 155	72; 161	–35; 35
Tag 113						
n	95	95	95	97	97	97
Mittelwert (SD)	110,6 (18,54)	110,5 (19,56)	–0,1 (10,54)	109,4 (18,28)	109,3 (19,08)	–0,1 (9,46)
Median	108,0	108,0	2,0	108,0	108,0	0,0
Min; Max	75; 161	66; 167	–43; 20	48; 155	69; 156	–38; 24
Tag 127						
n	96	96	96	94	94	94
Mittelwert (SD)	110,8 (18,53)	109,3 (19,13)	–1,5 (10,55)	109,2 (18,41)	108,7 (19,75)	–0,5 (9,92)
Median	108,0	106,5	0,0	108,0	109,0	–0,5
Min; Max	75; 161	73; 157	–40; 19	48; 155	61; 157	–29; 35
Tag 141						
n	94	94	94	93	93	93
Mittelwert (SD)	110,4 (17,94)	111,0 (18,29)	0,6 (8,90)	109,8 (18,48)	110,3 (19,23)	0,4 (9,39)
Median	108,0	106,5	1,5	109,0	108,0	0,0
Min; Max	75; 152	75; 156	–34; 23	48; 155	79; 163	–24; 39
Tag 155						
n	92	92	92	95	95	95
Mittelwert (SD)	111,2 (18,61)	111,8 (20,42)	0,7 (10,56)	109,6 (18,37)	109,4 (18,66)	–0,2 (9,13)
Median	108,0	108,0	1,0	108,0	108,0	0,0
Min; Max	75; 161	73; 161	–53; 25	48; 155	73; 162	–20; 33

Tag 169						
n	93	93	93	93	93	93
Mittelwert (SD)	111,5 (18,30)	112,6 (20,06)	1,1 (10,16)	109,4 (18,43)	109,8 (18,01)	0,3 (9,67)
Median	108,0	107,0	2,0	108,0	108,0	–1,0
Min; Max	75; 161	67; 159	–30; 28	48; 155	68; 167	–27; 32
Tag 183						
n	95	95	95	94	94	94
Mittelwert (SD)	110,9 (18,58)	110,4 (20,29)	–0,5 (9,80)	109,6 (18,46)	108,7 (19,71)	–0,9 (9,67)
Median	108,0	106,0	1,0	108,0	108,0	0,0
Min; Max	75; 161	75; 163	–36; 16	48; 155	60; 157	–33; 27

Für Laborwerte, die ober- oder unterhalb des Messbereichs lagen (z.B. als Ergebnis von „< x „oder „> x“), wird das numerische Ergebnis ohne Angabe von „<“ oder „>“ für die Analyse verwendet.

Eine Veränderung des Hämoglobin-Spiegels wurde nur für die Patienten zusammengefasst, für die die Messwerte zur Baseline sowie zum spezifizierten Zeitpunkt der Studienvisite vorlagen.

Die Baseline ist definiert als der letzte vorliegende vom Zentrallabor bestimmte Hämoglobin-Spiegel vor Gabe der ersten Dosis Studienmedikation.

Abbildung 4-33 und Tabelle 4-98 zeigen die Entwicklung des Hämoglobin-Spiegels ausgehend von der Baseline bis Tag 183 (Woche 26) der randomisierten Behandlungsphase aus RCT ALXN1210-PNH-302 auf Basis des Safety Sets. Es zeigte sich in beiden Behandlungsgruppen keine Veränderung des mittleren Hämoglobin-Spiegels über die Zeit, und die Ergebnisse waren konsistent zwischen der Ravulizumab- und der Eculizumab-Behandlungsgruppe. Unter der Behandlung mit Ravulizumab betrug die minimale und maximale Veränderung des Hämoglobin-Spiegels relativ zur Baseline über den gesamten Zeitraum –53 g/L bzw. +29 g/L. Unter der Behandlung mit Eculizumab betrug die minimale und maximale Veränderung des Hämoglobin-Spiegels relativ zur Baseline über den gesamten Zeitraum –38 g/L bzw. +40 g/L. Es zeigten sich somit in Studie ALXN1210-PNH-302 hinsichtlich der Veränderung des Hämoglobin-Spiegels im Studienverlauf keine Unterschiede zwischen der Behandlung mit Ravulizumab und der Behandlung mit Eculizumab.

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

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da die Krankheitscharakteristika zur Baseline der in Studie ALXN1210-PNH-301 untersuchten Komplementinhibitor-naiven Patienten nicht ausreichend mit den Krankheitscharakteristika der in Studie ALXN1210-PNH-302 untersuchten bereits mit Eculizumab behandelten Patienten vergleichbar waren.

4.3.1.3.7 Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-99: Operationalisierung von schweren unerwünschten vaskulären Ereignissen

Studie	Operationalisierung
Studien-übergreifend (ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302)	Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (*Major Adverse Vascular Events*, MAVE) wurden im Rahmen der Erhebung unerwünschter Ereignisse dokumentiert. Dabei wurden Informationen zu Diagnosemethode (z.B. Magnetresonanztomographie, Ultraschall oder Angiografie), Datum der Diagnose und Datum des Verschwindens des Ereignisses (oder Kennzeichnung als noch bestehend). Ein MAVE wurde als eines der folgenden Ereignisse definiert: • Thrombophlebitis/tiefe Venenthrombose • Pulmonaler Embolus (Lungenembolie) • Myokardinfarkt (Herzinfarkt) • Transitorische ischämische Attacke (TIA)

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

Die Anzahl an während der Behandlung aufgetretenen MAVE sowie die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten, die ein MAVE erlitten, wurden für die PEP und für die EP für jede Behandlungsgruppe ermittelt.

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

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

Tabelle 4-100: Bewertung des Verzerrungspotenzials für schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse in RCT mit Ravulizumab

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ALXN1210-PNH-301						
PEP	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
EP	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch
ALXN1210-PNH-302						
PEP	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
EP	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die randomisierten kontrollierten Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 sind beide offene Studien ohne Verblindung der Patienten und Endpunkterheber. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingeschätzt. Auch für die Erhebung des Endpunkts schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Für die Erfassung von MAVE wurden alle Studienteilnehmer berücksichtigt. Es wurden alle a priori definierten Analysen durchgeführt und berichtet. Daher kann eine ergebnisabhängige Berichterstattung ausgeschlossen werden. Für die PEP konnten keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, identifiziert werden. Während der EP wurden alle Patienten mit Ravulizumab behandelt, sodass für diese Phase kein Kontrollarm mehr gegeben war. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse als hoch eingeschätzt.

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

ALXN1210-PNH-301

Primäre Evaluationsphase (PEP)

Tabelle 4-101: Auftreten von schweren unerwünschten vaskulären Ereignissen nach SOC und PT bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 mit Ravulizumab

Systemorganklassen (SOC)	**Ravulizumab (N= 125)**		**Eculizumab (N= 121)**		**Gesamt (N=246)**	
Bevorzugte Bezeichnung (PT)	**Patienten n (%)**	**Ereignisse n**	**Patienten n (%)**	**Ereignisse n**	**Patienten n (%)**	**Ereignisse n**
Patienten mit schweren unerwünschten vaskulären Ereignissen	**2 (1,6)**	**2**	**1 (0,8)**	**1**	**3 (1,2)**	**3**
Gefäßerkrankungen	**2 (1,6)**	**2**	**1 (0,8)**	**1**	**3 (1,2)**	**3**
Thrombose	1 (0,8)	1	1 (0,8)	1	2 (0,8)	2
Tiefe Venenthrombose	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1

Die Häufigkeit von MAVE während der PEP der Studie ALXN1210-PNH-301 ist in Tabelle 4-101 dargestellt. Bei insgesamt drei Patienten kam es während der PEP zu je einem schweren unerwünschten vaskulären Ereignis. Davon traten zwei Ereignisse unter der Behandlung mit Ravulizumab und ein Ereignis unter der Behandlung mit Eculizumab auf, wobei alle MAVE vom Prüfarzt als nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend beurteilt wurden.

Bei Patientin 0272-303 trat unter der Behandlung mit Ravulizumab an Tag 83 der Studie eine tiefe Venenthrombose auf. Die Patientin stellte sich mit Dyspnoe vor und klagte über

Schmerzen im rechten Unterschenkel. Anhand eines Duplex-Ultraschalls und einer Blutuntersuchung konnte die Diagnose bestätigt werden. Das aufgrund der PNH gegebene Risiko einer tiefen Venenthrombose war durch Anwendung von oraler Kontrazeption (Kombination von Östrogen und Desogestrel) zusätzlich erhöht. Darüber hinaus erhielt die Patientin zum Zeitpunkt des Ereignisses eine Begleitmedikation mit Cyanocobalamin, eine Substitution mit Eisen und Levothyroxin. Eine Therapie der tiefen Venenthrombose erfolgte zunächst bis zu Tag 237 mit Rivaroxaban und anschließend mit Apixaban. Es wurden keine weiteren Maßnahmen ergriffen und die Patientin wurde weiter mit Ravulizumab behandelt. Zum Zeitpunkt der Ergebnisdarstellung ist die Berichterstattung über dieses Ereignis noch nicht abgeschlossen gewesen. Das Ereignis wurde vom Prüfarzt als nicht im Zusammenhang mit Ravulizumab stehend bewertet.

Ebenfalls unter der Behandlung mit Ravulizumab wurde bei Patient 0426-301 eine Thrombose im rechten Unterschenkel festgestellt. Dieser Patient klagte bereits vor Studienbeginn am 26. August 2016 über Schmerzen in der rechten Wade. Am 28. Oktober 2016 wurde eine orale Antikoagulationstherapie zur Prophylaxe mit Rivaroxaban begonnen. Des Weiteren wurde am 08. Dezember bei dem Patienten ein Ödem an den unteren Extremitäten diagnostiziert. Drei Wochen nach der ersten Dosis der Studienmedikation wurde an Studientag 21 die Antikoagulation mit Rivaroxaban abgesetzt. Anschließend traten an Tag 49 die Wadenschmerzen erneut auf. Unter der Behandlung mit Ravulizumab trat an Tag 65 die Thrombose im rechten Unterschenkel auf. Diese manifestierte sich als eine schmerzhafte Schwellung und wurde durch einen Duplex-Ultraschall bestätigt. Zum Zeitpunkt des Ereignisses erhielt der Patient Eisen und Folsäure als ergänzende Begleitmedikation. Die Therapie der Thrombose umfasste eine Behandlung mit Rivaroxaban sowie eine Kompressionstherapie. An Tag 84 war die Thrombose vollständig nicht mehr vorhanden. Es wurden keine weiteren Maßnahmen ergriffen und der Patient wurde weiter mit Ravulizumab behandelt. Bei PNH ist von einem generell erhöhten Risiko einer Thrombose auszugehen. Die Thrombose wurde vom Prüfarzt als nicht im Zusammenhang mit der Ravulizumab-Behandlung stehend bewertet.

Der Patient 0422-302 erlitt unter der Behandlung mit Eculizumab eine mesenteriale Thrombose bei einer gleichzeitig erneut auftretenden neutropenischen Kolitis. An Studientag 142 wurde der Patient aufgrund eines Wiederauftretens der bereits an Tag 122 erstmalig aufgetretenen neutropenischen Kolitis mit Bauchschmerzen, Durchfall, einer erhöhten Körpertemperatur von 38,0 °C und einer erhöhten Herzfrequenz von 107 Schlägen/Minute erneut ins Krankenhaus eingewiesen. Die Sigmoidoskopie zeigte eine aktive Kolitis mit konsistenten Ulzerationen und ischämischen Veränderungen, die im Einklang mit einer mesenterialen Venenthrombose waren. An Tag 143 zeigte eine CT-Untersuchung des Abdomens und des Beckens eine Verbesserung der neutropenischen Kolitis. Die Kolitis wurde zunächst mit Cefepim, Metronidazol und Tramadol sowie im weiteren Verlauf an Tag 144 mit Morphin, Tiropramid, Piperacillin-Natrium, Tranexamsäure und Ranitidin behandelt. An Tag 148 zeigte eine 3D-CT-Untersuchung der unteren Extremitäten und der Lungenarterie keine signifikante Lungenthromboembolie und es gab keinen Hinweis auf eine tiefe Venenthrombose. Der Patient erhielt daraufhin Primaxin, Pantoprazol, Albis und Dalteparin.

Eine Röntgenuntersuchung der Brust zeigte an Tag 160 keine Lungenkonsolidierung. Daraufhin erfolgte an Studientag 162 ein CT-Scan des Abdomens und des Beckens, in dem entzündliche Veränderungen des terminalen Ileums und des Ileozökalklappe mit einer reaktiven Lymphadenopathie im ileokolischen Bereich sowie eine reaktive Aszites und Peritonitis erkennbar waren. Es erfolgte eine zusätzliche Behandlung mit Almagat, Ornithin, Ursodesoxycholsäure, Trimebutin-Maleat, Beszyme, Mosaprid und Diosmektit. Nach einer unauffälligen Röntgenaufnahme des Abdomens sowie eines unauffälligen Leber- und Nierenultraschalls an Tag 183 zeigte eine Koloskopie an Tag 190 ein Darmgeschwür ohne Blutung. Andere Begleitmedikation zum Zeitpunkt des Eintretens des Ereignisses umfassten Acetylcystein, Caspofungin, Calcium, Hustensirup, Östrogen NOS mit Gestoden, Chlorpheniramin, Cyclosporin, Cefepim, Filgrastim, Lansoprazol, Magnesium, Metoclopramid, Paracetamol, Tramadol und Vitamine. Die neutropenische Kolitis wurde an Tag 190 und die Thrombose an Tag 230 als ausgeheilt beurteilt. Der Patient wurde an Tag 321 aus dem Krankenhaus entlassen. Es wurden keine weiteren Maßnahmen als Reaktion auf diese Ereignisse ergriffen und der Patient wurde weiter mit Eculizumab behandelt. Die Neutropenie des Patienten war das Ergebnis einer Verschlechterung der aplastischen Anämie. Beide Ereignisse wurden vom Prüfarzt als nicht im Zusammenhang mit der Eculizumab-Behandlung stehend bewertet.

Extensionsphase (EP)

Tabelle 4-102: Auftreten von schweren unerwünschten vaskulären Ereignissen nach SOC und PT in der EP aus RCT ALXN1210-PNH-301 mit Ravulizumab

Systemorganklassen (SOC)	**≤ 6. Monat der EP**		**7. – 12. Monat der EP**		**> 12. Monat der EP**	
Bevorzugte Bezeichnung (PT)	**Patienten n (%)**	**Ereignisse n**	**Patienten n (%)**	**Ereignisse n**	**Patienten n (%)**	**Ereignisse n**
Ravulizumab						
N	124		121		13	
Patienten mit mindestens einem MAVE	**0 (0,0)**	**0**	**1 (0,8)**	**1**	**0 (0,0)**	**0**
Gefäßerkrankungen	**0 (0,0)**	**0**	**1 (0,8)**	**1**	**0 (0,0)**	**0**
Tiefe Venenthrombose	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0
Thrombose	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0
Jugularvenenthrombose	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0
Eculizumab zu Ravulizumab						
N	119		116		16	
Patienten mit mindestens einem MAVE	**1 (0,8)**	**1**	**0 (0,0)**	**0**	**0 (0,0)**	**0**
Gefäßerkrankungen	**1 (0,8)**	**1**	**0 (0,0)**	**0**	**0 (0,0)**	**0**
Thrombose	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0
Arterielle Embolie	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0

Tabelle 4-102 zeigt die Häufigkeit von MAVE in der EP. Dabei wurde in beiden Behandlungsgruppen bei jeweils einem Patienten ein MAVE festgestellt. In der Ravulizumab-Gruppe erlitt ein Patient während des 7. – 12. Monates der EP eine Jugularvenenthrombose. Bei den Patienten, die in der EP von einer Behandlung mit Eculizumab auf eine Behandlung mit Ravulizumab umgestellt wurden (Eculizumab-zu-Ravulizumab-Gruppe), wurde bei einem Patienten eine arterielle Embolie festgestellt. Dieses Ereignis trat in den ersten 6 Monaten der EP auf.

ALXN1210-PNH-302

Primäre Evaluationsphase (PEP)

Tabelle 4-103: Auftreten von schweren unerwünschten vaskulären Ereignissen nach SOC und PT bis Tag 365 (Woche 52) RCT ALXN1210-PNH-302 mit Ravulizumab

Systemorganklassen (SOC)	**PEP**		**≤ 6. Monat der EP**		**7. – 12. Monat der EP**	
Bevorzugte Bezeichnung (PT)	**Patienten n (%)**	**Ereignisse n**	**Patienten n (%)**	**Ereignisse n**	**Patienten n (%)**	**Ereignisse n**
Ravulizumab						
N	97		96		95	
Patienten mit mindestens einem MAVE	**0 (0,0)**	**0**	**1 (1,0)**	**1**	**0 (0,0)**	**0**
Gefäßerkrankungen	**0 (0,0)**	**0**	**1 (1,0)**	**1**	**0 (0,0)**	**0**
Thrombophlebitis	0 (0,0)	0	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0
Eculizumab zu Ravulizumab						
N	98		95		94	
Patienten mit mindestens einem MAVE	**0 (0,0)**	**0**	**1 (1,1)**	**1**	**0 (0,0)**	**0**
Erkrankungen des Nervensystems	**0 (0,0)**	**0**	**1 (1,1)**	**1**	**0 (0,0)**	**0**
Hirninfarkt	0 (0,0)	0	1 (1,1)	1	0 (0,0)	0

Die Häufigkeit von MAVE in der Studie ALXN1210-PNH-302 sind in Tabelle 4-103 dargestellt. In der PEP sind keine MAVE aufgetreten. In den ersten 6 Monaten der EP trat in beiden Behandlungsgruppen bei jeweils einem Patienten ein MAVE auf. Dabei erlitt ein Patient unter der Behandlung mit Ravulizumab eine Thrombophlebitis. Ein Patient der Eculizumab-zu-Ravulizumab-Gruppe erlitt einen Hirninfarkt.

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

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

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da die Krankheitscharakteristika zur Baseline der in Studie ALXN1210-PNH-301 untersuchten Komplementinhibitor-naiven Patienten nicht ausreichend mit den Krankheitscharakteristika der in Studie ALXN1210-PNH-302 untersuchten bereits mit Eculizumab behandelten Patienten vergleichbar waren.

4.3.1.3.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

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

Tabelle 4-104: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität

<table>
<tr><th>Studie</th><th>Operationalisierung</th></tr>
<tr><td>Studien-übergreifend</td><td>
Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 erfasst. Es wurde die Veränderung im EORTC QLQ-C30 von der Baseline bis Tag 183 (Woche 26) der PEP bzw. bis Tag 365 (Woche 52) der EP gemessen.

Der EORTC QLQ-C30 (Version 3.0) besteht aus Single und Multi-Item-Skalen und umfasst unterschiedliche Subskalen, deren Inhalte vom Patienten selbst berichtet werden: 5 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion), eine Skala, die der Erfassung des globalen Gesundheitsstatus und der Lebensqualität dient, drei Symptomskalen (Fatigue, Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen) sowie einzelne Items zur Bewertung weiterer Symptome (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö) sowie finanzieller Schwierigkeiten.

Der Fragebogen beinhaltet eine Anzahl von insgesamt 30 Fragen (Items) mit Bezug zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Patienten bewerten jedes der ersten 28 Items auf Basis einer 4-Punkte-Likert-Skala von 1 (überhaupt nicht) bis 4 (sehr). Die Bewertung der letzten beiden Items, die die allgemeine Gesundheit und Lebensqualität eines Patienten erfassen, erfolgt anhand einer Skala von 1 (sehr schlecht) bis 7 (ausgezeichnet).

Es wurden Rohwerte für jede Skala berechnet, indem die Einzel-Punktzahlen der betreffenden Items aufsummiert und anschließend durch die Anzahl aller beantworteten Items dividiert wurde.

Das Punktebewertungsverfahren des EORTC QLQ-C30 zur Berechnung der Rohwerte der Einzelskalen ist in der untenstehenden Tabelle dargestellt:

<table>
<tr><th></th><th>Skala</th><th>Spanne [a]</th><th>Anzahl an Items</th></tr>
<tr><td>Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität</td><td>QL2</td><td>6</td><td>2</td></tr>
<tr><td>Funktionsskalen</td><td colspan="3"></td></tr>
<tr><td>Körperliche Funktion</td><td>PF2</td><td>3</td><td>5</td></tr>
<tr><td>Rollenfunktion</td><td>RF2</td><td>3</td><td>2</td></tr>
<tr><td>Emotionale Funktion</td><td>EF</td><td>3</td><td>4</td></tr>
<tr><td>Kognitive Funktion</td><td>CF</td><td>3</td><td>2</td></tr>
<tr><td>Soziale Funktion</td><td>SF</td><td>3</td><td>2</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

Symptomskalen			
Fatigue	FA	3	3
Übelkeit und Erbrechen	NV	3	2
Schmerzen	PA	3	2
Dyspnoe	DY	3	1
Schlaflosigkeit	SL	3	1
Appetitverlust	AP	3	1
Obstipation	CO	3	1
Diarrhö	DI	3	1
Finanzielle Schwierigkeiten	FI	3	1

a: Die Spanne gibt die Differenz zwischen der möglichen maximalen und minimalen Antwort einzelner Items an. Für Multi-Item-Skalen wurde ein Mittelwert aus allen Items für diese Skala ermittelt.

Nach Berechnung der Rohwerte für jede Skala wurde eine lineare Transformation auf 0–100 (%) angewendet, um jeweils folgende Punktzahlen zu erhalten:

Für Funktionsskalen: Punktzahl = {1 – (Rohwert – 1) / Spanne} * 100

Für alle anderen Skalen / Items: Punktzahl = {(Rohwert – 1) / Spanne} * 100

Jede Skala hatte somit eine Spanne von 0–100 %. Ein höherer Skalen-Wert gibt einen höheren Grad einer Response an. Für Funktionsskalen zeigt ein hoher Wert einen hohen Funktionsgrad an, für Symptomskalen stehen hohe Werte für einen hohen Grad der Symptomatik bzw. der Schwierigkeit.

Fehlte ein Item in den Multi-Item-Skalen, konnten die Rohwerte dennoch auf Basis der vervollständigten Items berechnet werden, solange mehr als 50 % der Items der Skala beantwortet wurden. Fehlte beispielsweise F10 der Fatigue-Skala, konnte der Mittelwert von F12 und F18 zur Berechnung der Rohwerte herangezogen werden. Für Maße, die auf einem einzelnen Item basierten, wurde die Punktzahl in diesem Fall als fehlend angenommen.

Der EORTC QLQ-C30 wurde zum Screening und an Tag 1 sowie an den Tagen 8, 29, 71, 127 und 183 (jeweils in einem Zeitfenster von ± 2 Tagen) der randomisierten Behandlungsphase erhoben. In der Extensionsphase füllten die Patienten den Fragebogen an den Tagen 351, 575, 743 und 911 bzw. zum Ende der Studie oder zum Zeitpunkt des vorzeitigen Ausscheidens aus der Studie (jeweils in einem Zeitfenster von ±7 Tagen) aus. Zu jeder der eben genannten Studienvisiten wurde der EORTC QLQ-C30 von den Patienten vor der Gabe der Studienmedikation ausgefüllt.

Sowohl für die in der PEP als auch für die in der EP erhobenen Daten des EORTC QLQ-C30 wurden die absoluten Werte sowie die absolute Veränderung zur Baseline für jede Stratifizierungs- und Behandlungsgruppe für die Baseline und für alle Studienvisiten, an denen die entsprechenden Daten erhoben wurden, bis Tag 183 (Woche 26) bzw. bis Tag 265 (Woche 52) deskriptiv für alle Subskalen zusammengefasst.

Für die PEP wurde außerdem die Veränderung zur Baseline für alle Studienvisiten, an denen die entsprechenden Daten erhoben wurden, bis Tag 183 (Woche 26) mithilfe eines gemischten Modells für wiederholte Messungen (MMRM) dargestellt mit den fixen, kategorialen Effekten der Behandlung, der Stratifizierungsmerkmale, der Studienvisite sowie der Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe als auch dem EORTC QLQ-C30-Skalenwert zur Baseline als kontinuierliche fixe Kovariate. Es wurden zudem die Differenz zwischen der Ravulizumab- und der Eculizumab-Behandlungsgruppe sowie das 95 %-ige Konfidenzintervall (KI) berechnet. Fehlende Werte für einen Patienten zu einer bestimmten

	Studienvisite wurde nicht imputiert. Außerdem wurde für die Daten der PEP und für die Daten der EP im Rahmen einer Responder-Analyse für jede Studienvisite und Behandlungsgruppe für die 3 Subskalen *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität*, *Rollenfunktion* und *Fatigue* des EORTC QLQ-C30 der Anteil an Patienten berechnet, die eine Verbesserung von mindestens 10 Punkten gegenüber dem Baseline-Wert erreicht hatten. Es wurde jeweils der prozentuale Anteil an Respondern sowie das 95 %-KI, und für die PEP zusätzlich die Differenz des prozentualen Anteils an Respondern zwischen den Behandlungsarmen berechnet. Die Konfidenzintervalle wurden mithilfe der stratifizierten Newcombe-Methode ermittelt.
ALXN1210-PNH-301	Die Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität war in beiden Studien identisch, und es gab keine studienspezifischen Merkmale.
ALXN1210-PNH-302	Die Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität war in beiden Studien identisch, und es gab keine studienspezifischen Merkmale.

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

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

Tabelle 4-105: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) in RCT ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 mit Ravulizumab

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
ALXN1210-PNH-301						
PEP	hoch	nein	nein	ja	ja	hoch
EP	hoch	nein	nein	ja	nein	hoch
ALXN1210-PNH-302						
PEP	hoch	nein	nein	ja	ja	hoch
EP	hoch	nein	nein	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei beiden randomisierten kontrollierten Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 handelt es sich um offene Studien ohne Verblindung der Patienten und

Endpunkterheber. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingeschätzt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt, da fehlende Werte im EORTC QLQ-C30 gemäß des Testmanuals berücksichtigt wurden. Es wurden alle a priori definierten Analysen durchgeführt und berichtet. Daher kann eine ergebnisabhängige Berichterstattung ausgeschlossen werden. Für die PEP konnten keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, identifiziert werden. Während der EP wurden alle Patienten mit Ravulizumab behandelt, sodass für diese Phase kein Kontrollarm mehr gegeben war. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) als hoch eingeschätzt.

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

ALXN1210-PNH-301

Primäre Evaluationsphase (PEP)

Deskriptive Analysen

Tabelle 4-106: Beobachtete Werte und Veränderung zur Baseline in der Subskala *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität* des EORTC QLQ-C30 bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Statistik	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Baseline				
n	125	–	121	–
Mittelwert (SD)	56,13 (20,282)	–	57,51 (20,310)	–
Median	50,00	–	58,30	–
Min; Max	8,3; 100,0	–	8,3; 100,0	–
Tag 8				
n	120	120	121	121
Mittelwert (SD)	62,78 (19,019)	6,67 (16,514)	62,68 (17,712)	5,17 (17,121)
Median	66,70	0,00	66,70	0,00
Min; Max	16,7; 100,0	–33,3; 66,6	16,7; 100,0	–50,0; 66,7
Tag 29				
n	125	125	120	120
Mittelwert (SD)	68,06 (20,013)	11,93 (19,810)	68,47 (16,136)	11,18 (18,630)
Median	66,70	16,60	66,70	8,35
Min; Max	16,7; 100,0	–33,3; 83,3	25,0; 100,0	–25,0; 66,7
Tag 71				

Statistik	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
n	125	125	119	119
Mittelwert (SD)	66,67 (18,718)	10,54 (19,697)	67,44 (18,215)	10,22 (22,110)
Median	66,70	16,60	66,70	8,30
Min; Max	16,7; 100,0	–33,4; 83,3	33,3; 100,0	–50,0; 75,0
Tag 127				
n	125	125	117	117
Mittelwert (SD)	69,07 (19,363)	12,93 (20,093)	67,45 (18,980)	10,54 (22,512)
Median	66,70	16,60	66,70	8,30
Min; Max	8,3; 100,0	–33,4; 83,3	16,7; 100,0	–66,6; 75,0
Tag 183				
n	124	124	118	118
Mittelwert (SD)	69,49 (20,071)	13,17 (21,441)	69,84 (16,939)	12,85 (21,831)
Median	66,70	16,60	66,70	8,30
Min; Max	16,7; 100,0	–41,7; 83,3	16,7; 100,0	–41,7; 75,0

Die absolute und die prozentuale Veränderung zur Baseline ist nur für Patienten dargestellt, von denen zur Baseline und zur jeweiligen Studienvisite Daten vorlagen.

Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

Die Werte jeder Subskala des EORTC QLQ-C30 reichen von 0 bis 100 %, wobei höhere Werte einen höheren Grad einer Response anzeigen. Somit zeigt ein hoher Wert in einer Funktionsskala einen höheren Funktionsgrad an, gleichzeitig zeigt ein hoher Wert in einer Symptomskala auch einen höheren Grad der Symptomatik/der Schwierigkeit an.

Tabelle 4-106 zeigt die in der PEP beobachteten Werte sowie die absolute Veränderung der Werte zur Baseline der Subskala *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität* des EORTC QLQ-C30. Zur Baseline betrug der mittlere (SD) Wert der EORTC-Subskala *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität* der Ravulizumab- bzw. der Eculizumab-Behandlungsgruppe 56,1 (20,3) bzw. 57,5 (20,3) Punkte. Damit zeigte die Patienten in beiden Behandlungsgruppen vor Behandlungsbeginn einen ähnlichen Gesundheitszustand bzw. eine ähnliche Lebensqualität. Zu allen Studienvisiten war in beiden Behandlungsgruppen im Vergleich zur Baseline ein Anstieg der Werte und damit eine Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus und der Lebensqualität zu beobachten. Dabei war die durchschnittliche absolute Verbesserung der EORTC-Subskala *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität* unter der Behandlung mit Ravulizumab relativ zur Baseline zu allen Zeitpunkten numerisch größer als unter der Behandlung mit Eculizumab (siehe Tabelle 4-106). An Tag 127 war die Punktzahl der EORTC-Subskala *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität* der Ravulizumab-Behandlungsgruppe im Mittel (SD) um 12,9 (20,1) Punkte gestiegen. In der Eculizumab-Behandlungsgruppe war der Wert im Vergleich zur Baseline im Durchschnitt

(SD) um 10,5 (22,5) Punkte gestiegen. An Tag 183 war in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe ein mittlerer (SD) Anstieg der Punktzahl der EORTC-Subskala *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität* um 13,2 (21,4) Punkte zu beobachten. In der Eculizumab-Behandlungsgruppe betrug die mittlere (SD) Veränderung zur Baseline 12,9 (21,8) Punkte.

Tabelle 4-107: Beobachtete Werte und Veränderung zur Baseline in den Funktionsskalen (*Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion, Soziale Funktion*) des EORTC QLQ-C30 bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Statistik	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Körperliche Funktion				
Baseline				
n	125	–	121	–
Mittelwert (SD)	76,59 (17,050)	–	76,36 (17,618)	–
Median	80,00	–	80,00	–
Min; Max	26,7; 100,0	–	20,0; 100,0	–
Tag 8				
n	120	120	121	121
Mittelwert (SD)	83,34 (14,481)	6,79 (13,204)	81,65 (15,944)	5,29 (13,797)
Median	86,70	6,60	86,70	0,00
Min; Max	46,7; 100,0	–20,0; 53,3	20,0; 100,0	–40,0; 60,0
Tag 29				
n	125	125	120	120
Mittelwert (SD)	88,16 (13,829)	11,57 (15,199)	85,67 (15,376)	9,39 (14,217)
Median	93,30	6,70	86,70	6,70
Min; Max	33,3; 100,0	–26,7; 66,7	20,0; 100,0	–20,0; 66,7
Tag 71				
n	125	125	120	120
Mittelwert (SD)	89,23 (12,404)	12,64 (15,420)	85,95 (15,283)	9,61 (16,884)
Median	93,30	6,70	86,70	6,70
Min; Max	60,0; 100,0	–13,4; 66,7	20,0; 100,0	–53,3; 66,7
Tag 127				
n	125	125	119	119
Mittelwert (SD)	90,35 (12,683)	13,76 (15,699)	86,78 (16,557)	10,70 (17,725)
Median	93,30	13,30	93,30	6,70

Statistik	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Min; Max	46,7; 100,0	–6,7; 66,7	6,7; 100,0	–53,3; 66,7
Tag 183				
n	125	125	119	119
Mittelwert (SD)	89,81 (13,376)	13,22 (15,725)	87,62 (14,161)	11,54 (17,609)
Median	93,30	6,70	93,30	6,70
Min; Max	33,3; 100,0	–13,3; 66,7	26,7; 100,0	–46,6; 73,3
Rollenfunktion				
Baseline				
n	125	–	121	–
Mittelwert (SD)	72,00 (25,187)	–	73,00 (25,480)	–
Median	66,70	–	83,30	–
Min; Max	0,0; 100,0	–	0,0; 100,0	–
Tag 8				
n	120	120	121	121
Mittelwert (SD)	78,89 (23,835)	6,81 (22,077)	77,69 (23,521)	4,69 (19,029)
Median	83,30	0,00	83,30	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–50,0; 66,7	0,0; 100,0	–50,0; 66,7
Tag 29				
n	125	125	120	120
Mittelwert (SD)	87,20 (19,757)	15,19 (23,755)	83,34 (20,377)	10,56 (24,627)
Median	100,00	0,00	100,00	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–33,4; 66,7	16,7; 100,0	–50,0; 100,0
Tag 71				
n	125	125	120	120
Mittelwert (SD)	91,87 (15,352)	19,86 (22,267)	83,61 (22,964)	10,70 (26,265)
Median	100,00	16,70	100,00	16,60
Min; Max	33,3; 100,0	–33,3; 83,3	16,7; 100,0	–83,3; 83,3
Tag 127				
n	125	125	119	119
Mittelwert (SD)	89,06 (19,299)	17,06 (24,173)	83,06 (24,540)	10,51 (26,019)
Median	100,00	16,60	100,00	0,00
Min; Max	33,3; 100,0	–50,0; 83,3	0,0; 100,0	–83,3; 100,0
Tag 183				
n	125	125	119	119

Statistik	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Mittelwert (SD)	89,20 (19,542)	17,20 (25,123)	88,24 (17,267)	15,69 (24,380)
Median	100,00	16,70	100,00	16,70
Min; Max	0,0; 100,0	–33,4; 83,3	33,3; 100,0	–66,7; 83,3
Emotionale Funktion				
Baseline				
n	125	–	121	–
Mittelwert (SD)	73,47 (23,462)	–	75,21 (20,427)	–
Median	75,00	–	75,00	–
Min; Max	0,0; 100,0	–	8,3; 100,0	–
Tag 8				
n	120	120	121	121
Mittelwert (SD)	82,87 (19,747)	9,33 (17,582)	82,37 (18,670)	7,17 (16,651)
Median	91,70	8,30	83,30	8,30
Min; Max	33,3; 100,0	–25,0; 100,0	0,0; 100,0	–58,3; 58,4
Tag 29				
n	125	125	120	120
Mittelwert (SD)	87,80 (17,113)	14,33 (20,180)	86,39 (17,617)	11,32 (18,170)
Median	100,00	8,30	91,70	8,30
Min; Max	8,3; 100,0	–33,3; 100,0	8,3; 100,0	–50,0; 66,7
Tag 71				
n	125	125	119	119
Mittelwert (SD)	88,34 (17,864)	14,86 (19,447)	86,21 (18,424)	11,14 (19,901)
Median	100,00	8,30	91,70	8,30
Min; Max	8,3; 100,0	–33,4; 91,7	0,0; 100,0	–50,0; 83,3
Tag 127				
n	125	125	117	117
Mittelwert (SD)	90,14 (14,599)	16,67 (20,629)	86,97 (17,829)	11,90 (20,810)
Median	100,00	8,40	91,70	8,40
Min; Max	33,3; 100,0	–16,7; 100,0	33,3; 100,0	–66,7; 75,0
Tag 183				
n	124	124	118	118
Mittelwert (SD)	90,12 (16,131)	16,53 (20,131)	88,42 (15,371)	13,35 (20,478)
Median	100,00	8,40	100,00	8,30
Min; Max	33,3; 100,0	–25,0; 100,0	33,3; 100,0	–50,0; 83,4

Statistik	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Kognitive Funktion				
Baseline				
n	125	–	121	–
Mittelwert (SD)	80,39 (22,206)	–	78,51 (24,000)	–
Median	83,30	–	83,30	–
Min; Max	0,0; 100,0	–	0,0; 100,0	–
Tag 8				
n	120	120	121	121
Mittelwert (SD)	84,44 (19,051)	3,89 (17,517)	84,43 (19,452)	5,92 (15,638)
Median	83,30	0,00	83,30	0,00
Min; Max	33,3; 100,0	–50,0; 66,7	16,7; 100,0	–16,7; 66,6
Tag 29				
n	125	125	120	120
Mittelwert (SD)	87,46 (17,793)	7,07 (19,545)	88,47 (18,932)	10,14 (18,870)
Median	100,00	0,00	100,00	0,00
Min; Max	33,3; 100,0	–33,4; 100,0	0,0; 100,0	–16,7; 83,3
Tag 71				
n	125	125	119	119
Mittelwert (SD)	88,66 (15,495)	8,27 (20,147)	87,81 (19,127)	9,53 (18,984)
Median	100,00	0,00	100,00	0,00
Min; Max	33,3; 100,0	–33,3; 66,7	0,0; 100,0	–66,7; 66,7
Tag 127				
n	125	125	117	117
Mittelwert (SD)	89,86 (15,394)	9,47 (20,554)	88,17 (18,707)	10,11 (22,096)
Median	100,00	0,00	100,00	0,00
Min; Max	33,3; 100,0	–33,3; 100,0	0,0; 100,0	–50,0; 83,3
Tag 183				
n	124	124	118	118
Mittelwert (SD)	89,24 (17,027)	8,74 (22,232)	89,83 (16,164)	11,73 (20,708)
Median	100,00	0,00	100,00	0,00
Min; Max	16,7; 100,0	–50,0; 100,0	33,3; 100,0	–33,3; 83,3
Soziale Funktion				
Baseline				
n	125	–	121	–

Statistik	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Mittelwert (SD)	76,53 (24,325)	–	74,80 (25,829)	–
Median	83,30	–	83,30	–
Min; Max	0,0; 100,0	–	0,0; 100,0	–
Tag 8				
n	120	120	121	121
Mittelwert (SD)	85,28 (19,222)	8,75 (20,382)	80,44 (23,537)	5,64 (21,251)
Median	100,00	0,00	83,30	0,00
Min; Max	16,7; 100,0	–33,4; 66,7	0,0; 100,0	–66,7; 83,3
Tag 29				
n	125	125	119	119
Mittelwert (SD)	89,60 (17,012)	13,07 (22,052)	84,73 (22,292)	10,08 (22,674)
Median	100,00	0,00	100,00	0,00
Min; Max	16,7; 100,0	–50,0; 83,3	0,0; 100,0	–100,0; 100,0
Tag 71				
n	125	125	119	119
Mittelwert (SD)	91,06 (16,056)	14,53 (22,298)	86,83 (17,873)	12,18 (23,640)
Median	100,00	16,60	100,00	0,00
Min; Max	33,3; 100,0	–66,7; 100,0	33,3; 100,0	–50,0; 83,3
Tag 127				
n	125	125	117	117
Mittelwert (SD)	91,33 (15,349)	14,80 (22,019)	86,18 (19,605)	11,54 (23,413)
Median	100,00	0,00	100,00	0,00
Min; Max	33,3; 100,0	–16,7; 100,0	16,7; 100,0	–50,0; 100,0
Tag 183				
n	124	124	118	118
Mittelwert (SD)	90,72 (18,196)	14,11 (25,684)	86,30 (20,163)	11,30 (25,211)
Median	100,00	16,60	100,00	0,00
Min; Max	16,7; 100,0	–66,7; 100,0	16,7; 100,0	–33,4; 100,0

Die absolute und die prozentuale Veränderung zur Baseline ist nur für Patienten dargestellt, von denen zur Baseline und zur jeweiligen Studienvisite Daten vorlagen.

Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

Die Werte jeder Subskala des EORTC QLQ-C30 reichen von 0 bis 100 %, wobei höhere Werte einen höheren Grad einer Response anzeigen. Somit zeigt ein hoher Wert in einer Funktionsskala einen höheren Funktionsgrad an, gleichzeitig zeigt ein hoher Wert in einer Symptomskala auch einen höheren Grad der Symptomatik/der Schwierigkeit an.

Tabelle 4-107 zeigt die in der PEP beobachteten Werte sowie die absolute Veränderung der Werte zur Baseline der Funktionsskalen *Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion, Soziale Funktion* des EORTC QLQ-C30. Zur Baseline betrug der mittlere (SD) Wert der Ravulizumab- bzw. der Eculizumab-Behandlungsgruppe 76,6 (17,1) bzw. 76,4 (17,6) Punkte für die EORTC-Funktionsskala *Körperliche Funktion*, 72,0 (25,2) bzw. 73,0 (25,5) für die EORTC-Funktionsskala *Rollenfunktion*, 73,5 (23,5) bzw. 75,2 (20,4) Punkte für die EORTC-Funktionsskala *Emotionale Funktion*, 80,4 (22,2) bzw. 78,5 (24,0) Punkte für die EORTC-Funktionsskala *Kognitive Funktion* und 76,5 (24,3) bzw. 74,8 (25,8) Punkte für die EORTC-Funktionsskala *Soziale Funktion*. Damit zeigten die Patienten in beiden Behandlungsgruppen vor Behandlungsbeginn eine ähnliche Funktion in allen betrachteten Bereichen.

Zu allen Studienvisiten war in beiden Behandlungsgruppen im Vergleich zur Baseline ein Anstieg der Werte und damit eine Verbesserung aller betrachteten Funktionen zu beobachten. Dabei war die durchschnittliche absolute Verbesserung der Werte für die EORTC-Funktionsskalen *Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion* und *soziale Funktion* unter der Behandlung mit Ravulizumab relativ zur Baseline zu allen Zeitpunkten größer als unter der Behandlung mit Eculizumab. Lediglich für die EORTC-Funktionsskala *Kognitive Funktion* war die durchschnittliche absolute Verbesserung der Werte unter der Behandlung mit Ravulizumab relativ zur Baseline niedriger als unter der Behandlung mit Eculizumab.

An Tag 127 war die Punktzahl der EORTC-Subskala *Körperliche Funktion* der Ravulizumab-Behandlungsgruppe im Mittel (SD) um 13,8 (15,7) Punkte gestiegen. In der Eculizumab-Behandlungsgruppe war der Wert im Vergleich zur Baseline im Durchschnitt (SD) um 10,7 (17,7) Punkte gestiegen. An Tag 183 war in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe ein mittlerer (SD) Anstieg der Punktzahl der EORTC-Subskala *Körperliche Funktion* um 13,2 (15,7) Punkte zu beobachten. In der Eculizumab-Behandlungsgruppe betrug die mittlere (SD) Veränderung zur Baseline 11,5 (17,6) Punkte.

Zu Tag 71 stieg die mittlere (SD) Punktzahl der EORTC-Subskala *Rollenfunktion* der Ravulizumab-Behandlungsgruppe mit 19,9 (22,3) Punkten fast doppelt so stark wie in der Eculizumab-Behandlungsgruppe mit 10,7 (26,3) Punkten. An Tag 183 war in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe ein mittlerer (SD) Anstieg der Punktzahl der EORTC-Subskala *Rollenfunktion* um 17,2 (25,1) Punkte zu beobachten. In der Eculizumab-Behandlungsgruppe betrug die mittlere (SD) Veränderung zur Baseline 15,7 (24,4) Punkte.

An Tag 127 war die Punktzahl der EORTC-Subskala *Emotionale Funktion* der Ravulizumab-Behandlungsgruppe im Mittel (SD) um 16,67 (20,6) Punkte gestiegen. In der Eculizumab-Behandlungsgruppe war der Wert im Vergleich zur Baseline im Durchschnitt (SD) um 11,9 (20,8) Punkte gestiegen. An Tag 183 war in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe ein mittlerer (SD) Anstieg der Punktzahl der EORTC-Subskala *Emotionale Funktion* um 16,5 (20,1) Punkte zu beobachten. In der Eculizumab-Behandlungsgruppe betrug die mittlere (SD) Veränderung zur Baseline 13,4 (20,5) Punkte.

An Tag 127 war die Punktzahl der EORTC-Subskala *Kognitive Funktion* der Ravulizumab-Behandlungsgruppe im Mittel (SD) um 9,5 (20,6) Punkte gestiegen. In der Eculizumab-Behandlungsgruppe war der Wert im Vergleich zur Baseline im Durchschnitt (SD) um 10,1 (22,1) Punkte gestiegen. An Tag 183 war in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe ein mittlerer (SD) Anstieg der Punktzahl der EORTC-Subskala *Kognitive Funktion* um 8,7 (22,2) Punkte zu beobachten. In der Eculizumab-Behandlungsgruppe betrug die mittlere (SD) Veränderung zur Baseline 11,7 (20,7) Punkte.

An Tag 127 war die Punktzahl der EORTC-Subskala *Soziale Funktion* der Ravulizumab-Behandlungsgruppe im Mittel (SD) um 14,8 (22,0) Punkte gestiegen. In der Eculizumab-Behandlungsgruppe war der Wert im Vergleich zur Baseline im Durchschnitt (SD) um 11,5 (23,4) Punkte gestiegen. An Tag 183 war in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe ein mittlerer (SD) Anstieg der Punktzahl der EORTC-Subskala *Rollenfunktion* um 14,1 (25,7) Punkte zu beobachten. In der Eculizumab-Behandlungsgruppe betrug die mittlere (SD) Veränderung zur Baseline 11,3 (25,2) Punkte.

Insgesamt zeigten die Patienten der Ravulizumab-Behandlungsgruppe mit vereinzelten Ausnahmen gegenüber der Eculizumab-Behandlungsgruppe zu allen Zeitpunkten eine stärkere Verbesserung.

Tabelle 4-108: Beobachtete Werte und Veränderung zur Baseline in den Symptomskalen (*Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö)* und der Subskala *finanzielle Schwierigkeiten* des EORTC QLQ-C30 bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Statistik	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Fatigue				
Baseline				
n	125	–	121	–
Mittelwert (SD)	39,27 (22,746)	–	37,32 (23,420)	–
Median	33,30	–	33,30	–
Min; Max	0,0; 100,0	–	0,0; 100,0	–
Tag 8				
n	120	120	121	121
Mittelwert (SD)	29,43 (19,527)	–9,26 (18,743)	28,73 (20,119)	–8,59 (20,549)
Median	33,30	0,00	33,30	0,00
Min; Max	0,0; 77,8	–66,7; 33,3	0,0; 100,0	–66,7; 44,5
Tag 29				

Statistik	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
n	125	125	120	120
Mittelwert (SD)	22,92 (21,346)	–16,35 (21,294)	24,71 (18,190)	–12,74 (21,216)
Median	22,20	–11,10	22,20	–11,10
Min; Max	0,0; 88,9	–100,0; 33,4	0,0; 88,9	–88,9; 33,3
Tag 71				
n	125	125	120	120
Mittelwert (SD)	22,39 (20,059)	–16,88 (22,030)	25,27 (21,752)	–12,08 (27,707)
Median	22,20	–11,10	22,20	–11,10
Min; Max	0,0; 77,8	–88,9; 44,5	0,0; 88,9	–88,9; 88,9
Tag 127				
n	125	125	119	119
Mittelwert (SD)	20,08 (19,892)	–19,20 (22,775)	23,33 (22,321)	–14,43 (27,005)
Median	11,10	–22,20	22,20	–11,10
Min; Max	0,0; 88,9	–100,0; 33,4	0,0; 100,0	–88,9; 66,7
Tag 183				
n	125	125	119	119
Mittelwert (SD)	19,06 (21,333)	–20,22 (24,509)	19,13 (18,570)	–18,63 (24,490)
Median	11,10	–22,20	22,20	–11,20
Min; Max	0,0; 88,9	–100,0; 55,6	0,0; 88,9	–88,9; 55,6
Übelkeit und Erbrechen				
Baseline				
n	125	–	121	–
Mittelwert (SD)	6,54 (13,203)	–	7,31 (14,418)	–
Median	0,00	–	0,00	–
Min; Max	0,0; 66,7	–	0,0; 100,0	–
Tag 8				
n	120	120	121	121
Mittelwert (SD)	3,75 (8,771)	–3,06 (14,813)	6,20 (12,932)	–1,11 (15,626)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 50,0	–66,7; 50,0	0,0; 66,7	–100,0; 50,0

Statistik	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Tag 29				
n	125	125	120	120
Mittelwert (SD)	1,33 (5,439)	–5,20 (13,122)	2,78 (9,253)	–4,59 (14,967)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 33,3	–66,7; 33,3	0,0; 66,7	–100,0; 50,0
Tag 71				
n	124	124	120	120
Mittelwert (SD)	1,61 (6,166)	–4,84 (13,737)	2,23 (6,463)	–5,14 (15,552)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 33,3	–66,7; 33,3	0,0; 33,3	–100,0; 33,3
Tag 127				
n	125	125	119	119
Mittelwert (SD)	3,34 (11,002)	–3,20 (14,624)	1,96 (7,882)	–5,47 (16,546)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–66,7; 50,0	0,0; 66,7	–100,0; 66,7
Tag 183				
n	125	125	119	119
Mittelwert (SD)	2,00 (6,212)	–4,54 (13,619)	3,08 (10,168)	–4,35 (16,159)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 33,3	–66,7; 16,7	0,0; 50,0	–100,0; 50,0
Schmerzen				
Baseline				
n	125	–	121	–
Mittelwert (SD)	18,67 (23,436)	–	15,29 (20,924)	–
Median	16,70	–	0,00	–
Min; Max	0,0; 83,3	–	0,0; 100,0	–
Tag 8				
n	120	120	121	121
Mittelwert (SD)	18,20 (21,606)	–0,28 (22,344)	14,74 (19,386)	–0,55 (21,934)
Median	16,70	0,00	0,00	0,00

Statistik	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Min; Max	0,0; 83,3	–66,7; 66,7	0,0; 100,0	–100,0; 66,7
Tag 29				
n	125	125	120	120
Mittelwert (SD)	9,33 (16,583)	–9,34 (20,994)	10,56 (15,867)	–4,86 (21,101)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 83,3	–66,7; 33,3	0,0; 66,7	–100,0; 66,7
Tag 71				
n	125	125	119	119
Mittelwert (SD)	9,20 (17,513)	–9,47 (23,314)	9,39 (17,310)	–6,16 (25,567)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 83,3	–66,7; 83,3	0,0; 100,0	–100,0; 100,0
Tag 127				
n	125	125	117	117
Mittelwert (SD)	9,34 (17,887)	–9,33 (24,076)	10,40 (18,404)	–5,13 (24,703)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 66,7	–83,3; 66,7	0,0; 100,0	–100,0; 100,0
Tag 183				
n	124	124	117	117
Mittelwert (SD)	7,26 (15,932)	–11,29 (23,426)	8,12 (16,463)	–7,55 (23,410)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 83,3	–83,3; 66,6	0,0; 83,3	–100,0; 66,6
Dyspnoe				
Baseline				
n	125	–	121	–
Mittelwert (SD)	27,19 (25,538)	–	29,47 (25,893)	–
Median	33,30	–	33,30	–
Min; Max	0,0; 100,0	–	0,0; 100,0	–
Tag 8				
n	120	120	121	121
Mittelwert (SD)	20,27 (23,786)	–6,66 (18,128)	20,92 (22,411)	–8,54 (19,022)

Statistik	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Median	0,00	0,00	33,30	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–66,7; 33,4	0,0; 100,0	–66,7; 33,4
Tag 29				
n	125	125	120	120
Mittelwert (SD)	16,79 (22,247)	–10,40 (22,168)	17,77 (22,424)	–11,67 (23,131)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–66,7; 66,7	0,0; 100,0	–100,0; 33,4
Tag 71				
n	125	125	120	120
Mittelwert (SD)	14,93 (22,180)	–12,26 (25,234)	20,27 (24,930)	–9,45 (27,393)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–100,0; 100,0	0,0; 100,0	–66,7; 100,0
Tag 127				
n	125	125	119	119
Mittelwert (SD)	13,06 (20,692)	–14,13 (23,670)	16,24 (25,250)	–13,44 (27,558)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 66,7	–100,0; 33,4	0,0; 100,0	–100,0; 66,7
Tag 183				
n	125	125	119	119
Mittelwert (SD)	13,06 (19,802)	–14,13 (24,780)	12,59 (19,873)	–17,09 (25,988)
Median	0,00	0,00	0,00	–33,30
Min; Max	0,0; 100,0	–100,0; 66,7	0,0; 100,0	–66,7; 66,7
Schlaflosigkeit				
Baseline				
n	125	–	121	–
Mittelwert (SD)	27,19 (30,348)	–	25,61 (29,113)	–
Median	33,30	–	33,30	–
Min; Max	0,0; 100,0	–	0,0; 100,0	–
Tag 8				
n	120	120	121	121
Mittelwert	19,99 (24,973)	–7,50 (23,851)	16,52 (24,007)	–9,09 (28,221)

Statistik	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
(SD)				
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–100,0; 66,7	0,0; 100,0	–100,0; 100,0
Tag 29				
n	125	125	120	120
Mittelwert (SD)	16,26 (21,836)	–10,93 (26,698)	13,60 (21,384)	–11,94 (25,490)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–100,0; 33,4	0,0; 100,0	–100,0; 33,4
Tag 71				
n	125	125	120	120
Mittelwert (SD)	14,66 (24,095)	–12,53 (28,921)	14,99 (23,609)	–10,83 (25,625)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–100,0; 66,7	0,0; 100,0	–100,0; 100,0
Tag 127				
n	125	125	119	119
Mittelwert (SD)	14,13 (22,503)	–13,07 (26,402)	14,28 (22,784)	–11,48 (28,931)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–100,0; 33,4	0,0; 100,0	–100,0; 66,7
Tag 183				
n	125	125	119	119
Mittelwert (SD)	14,39 (23,313)	–12,80 (25,324)	12,88 (20,857)	–12,88 (29,788)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–100,0; 33,4	0,0; 100,0	–100,0; 66,7
Appetitverlust				
Baseline				
n	125	–	121	–
Mittelwert (SD)	13,06 (22,357)	–	15,42 (23,976)	–
Median	0,00	–	0,00	–
Min; Max	0,0; 100,0	–	0,0; 100,0	–
Tag 8				
n	119	119	121	121

Statistik	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Mittelwert (SD)	7,56 (15,295)	–5,88 (19,715)	9,09 (18,757)	–6,33 (22,074)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 66,7	–66,7; 33,3	0,0; 66,7	–66,7; 66,7
Tag 29				
n	125	125	120	120
Mittelwert (SD)	6,13 (13,632)	–6,93 (21,706)	4,44 (12,911)	–11,11 (22,593)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 66,7	–100,0; 66,7	0,0; 66,7	–100,0; 66,7
Tag 71				
n	124	124	120	120
Mittelwert (SD)	4,57 (12,981)	–8,33 (22,739)	6,94 (18,277)	–8,61 (28,169)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 66,7	–100,0; 66,7	0,0; 100,0	–100,0; 100,0
Tag 127				
n	125	125	119	119
Mittelwert (SD)	7,19 (15,592)	–5,87 (22,816)	6,16 (16,786)	–9,52 (24,601)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–100,0; 33,3	0,0; 100,0	–100,0; 100,0
Tag 183				
n	125	125	119	119
Mittelwert (SD)	5,33 (12,970)	–7,73 (23,235)	7,28 (19,484)	–8,40 (27,175)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 66,7	–100,0; 33,4	0,0; 100,0	–100,0; 100,0
Obstipation				
Baseline				
n	125	–	121	–
Mittelwert (SD)	9,06 (18,141)	–	11,84 (21,018)	–
Median	0,00	–	0,00	–
Min; Max	0,0; 100,0	–	0,0; 100,0	–
Tag 8				

Statistik	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
n	120	120	121	121
Mittelwert (SD)	6,39 (15,148)	–2,78 (12,650)	7,71 (19,130)	–4,13 (16,421)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 66,7	–33,4; 33,3	0,0; 100,0	–66,7; 66,7
Tag 29				
n	125	125	120	120
Mittelwert (SD)	7,20 (18,731)	–1,86 (17,605)	9,72 (19,987)	–2,22 (14,149)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–33,4; 100,0	0,0; 100,0	–33,4; 33,4
Tag 71				
n	125	125	120	120
Mittelwert (SD)	5,86 (14,694)	–3,20 (16,068)	7,22 (15,684)	–4,72 (16,896)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–66,7; 33,3	0,0; 66,7	–66,7; 33,4
Tag 127				
n	125	125	118	118
Mittelwert (SD)	4,80 (12,481)	–4,26 (14,016)	7,06 (17,348)	–5,08 (17,222)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 66,7	–33,4; 33,3	0,0; 100,0	–66,7; 33,4
Tag 183				
n	125	125	118	118
Mittelwert (SD)	6,13 (14,888)	–2,93 (18,453)	6,49 (17,016)	–5,65 (18,126)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–66,7; 66,7	0,0; 100,0	–66,7; 33,3
Diarrhö				
Baseline				
n	125	–	121	–
Mittelwert (SD)	9,86 (18,938)	–	8,81 (16,526)	–
Median	0,00	–	0,00	–
Min; Max	0,0; 100,0	–	0,0; 100,0	–

Statistik	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Tag 8				
n	120	120	121	121
Mittelwert (SD)	5,28 (14,326)	–5,00 (17,084)	8,26 (15,069)	–0,55 (13,583)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 66,7	–100,0; 33,3	0,0; 66,7	–33,3; 33,3
Tag 29				
n	125	125	120	120
Mittelwert (SD)	5,06 (15,293)	–4,80 (17,293)	6,11 (14,314)	–2,77 (14,697)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–100,0; 33,4	0,0; 66,7	–33,3; 66,7
Tag 71				
n	125	125	119	119
Mittelwert (SD)	4,26 (14,648)	–5,60 (17,311)	5,04 (14,146)	–3,92 (17,974)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–66,7; 33,4	0,0; 100,0	–66,7; 66,7
Tag 127				
n	125	125	117	117
Mittelwert (SD)	6,40 (19,256)	–3,46 (17,861)	6,55 (15,918)	–2,56 (18,638)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–66,7; 66,7	0,0; 100,0	–66,7; 66,7
Tag 183				
n	124	124	118	118
Mittelwert (SD)	4,30 (14,072)	–5,64 (17,372)	6,21 (16,272)	–2,82 (17,193)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–66,7; 33,3	0,0; 100,0	–66,7; 66,7
Finanzielle Schwierigkeiten				
Baseline				
n	125	–	121	–
Mittelwert (SD)	23,20 (31,462)	–	27,82 (32,020)	–
Median	0,00	–	33,30	–

Statistik	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Min; Max	0,0; 100,0	–	0,0; 100,0	–
Tag 8				
n	120	120	121	121
Mittelwert (SD)	17,50 (28,652)	–5,28 (19,805)	20,38 (27,345)	–7,44 (24,903)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–66,7; 66,7	0,0; 100,0	–100,0; 100,0
Tag 29				
n	125	125	120	120
Mittelwert (SD)	13,59 (22,035)	–9,60 (22,728)	18,88 (29,225)	–9,17 (22,023)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–66,7; 66,7	0,0; 100,0	–100,0; 33,4
Tag 71				
n	125	125	119	119
Mittelwert (SD)	11,46 (23,227)	–11,73 (26,525)	14,56 (24,019)	–13,17 (23,861)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–100,0; 66,7	0,0; 100,0	–66,7; 66,7
Tag 127				
n	125	125	117	117
Mittelwert (SD)	11,73 (22,898)	–11,47 (28,746)	16,23 (23,411)	–11,97 (24,161)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–100,0; 66,7	0,0; 100,0	–100,0; 33,4
Tag 183				
n	124	124	118	118
Mittelwert (SD)	11,82 (22,964)	–11,56 (28,209)	14,69 (23,690)	–13,28 (25,841)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–100,0; 66,7	0,0; 100,0	–100,0; 33,4

Die absolute und die prozentuale Veränderung zur Baseline ist nur für Patienten dargestellt, von denen zur Baseline und zur jeweiligen Studienvisite Daten vorlagen.

Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

Die Werte jeder Subskala des EORTC QLQ-C30 reichen von 0 bis 100 %, wobei höhere Werte einen höheren Grad einer Response anzeigen. Somit zeigt ein hoher Wert in einer Funktionsskala einen höheren Funktionsgrad an, gleichzeitig zeigt ein hoher Wert in einer Symptomskala auch einen höheren Grad der Symptomatik/der Schwierigkeit an.

Tabelle 4-108 zeigt die in der PEP beobachteten Werte sowie die absolute Veränderung der Werte zur Baseline der Symptomskalen *Fatigue*, *Übelkeit und Erbrechen*, *Schmerzen*, *Dyspnoe*, *Schlaflosigkeit*, *Appetitverlust*, *Obstipation*, *Diarrhö* sowie der Subskala *Finanzielle Schwierigkeiten* des EORTC QLQ-C30. Zur Baseline betrug der mittlere (SD) Wert der Ravulizumab- bzw. der Eculizumab-Behandlungsgruppe 39,3 (22,8) bzw. 37,3 (23,4) Punkte für die EORTC-Symptomskala *Fatigue*, 6,5 (13,2) bzw. 7,3 (14,4) Punkte für die EORTC-Symptomskala *Übelkeit und Erbrechen*, 18,7 (23,4) bzw. 15,3 (20,9) Punkte für die EORTC-Symptomskala *Schmerzen*, 27,2 (25,5) bzw. 29,5 (25,9) Punkte für die EORTC-Symptomskala *Dyspnoe*, 27,2 (30,4) bzw. 25,6 (29,1) Punkte für die EORTC-Symptomskala *Schlaflosigkeit*, 13,1 (22,4) bzw. 15,4 (24,0) Punkte für die EORTC-Symptomskala *Appetitverlust*, 9,1 (18,1) bzw. 11,8 (21,0) Punkte für die EORTC-Symptomskala *Obstipation*, 9,9 (18,9) bzw. 8,8 (16,5) Punkte für die EORTC-Symptomskala *Diarrhö* und 23,2 (31,5) bzw. 27,8 (32,0) Punkte für die EORTC-Symptomskala *Finanzielle Schwierigkeiten*. Damit zeigte die Patienten in beiden Behandlungsgruppen vor Behandlungsbeginn einen ähnlichen Schweregrad der Ausprägung der betrachteten Symptome bzw. Anzeichen.

Zu allen Studienvisiten war in beiden Behandlungsgruppen im Vergleich zur Baseline eine Verringerung der Werte und damit eine Verbesserung aller betrachteten Symptome bzw. Anzeichen zu beobachten. Die Symptome bzw. Anzeichen, bei denen sich mit einer Verringerung von mindestens 10 Punkten in mindestens einem Behandlungsarm zu mindestens einer Visite klinisch bedeutsame Verbesserungen zeigten, waren die direkt mit der PNH assoziierten Symptome *Fatigue*, *Schmerzen* und *Dyspnoe*, aber auch *Schlaflosigkeit*, *Appetitverlust* und *Finanzielle Schwierigkeiten*.

Von diesen Symptomen war die durchschnittliche absolute Verbesserung der Werte relativ zur Baseline unter der Behandlung mit Ravulizumab für die EORTC-Symptomskala *Fatigue* zu allen Zeitpunkten und für die Symptomskala *Schmerzen* ab Tag 29 größer als unter der Behandlung mit Eculizumab (siehe Tabelle 4-108). Für die Symptomskalen *Dyspnoe*, *Schlaflosigkeit* und *Finanzielle Schwierigkeiten* zeigten sich über den Zeitverlauf keine konsistenten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Lediglich für die EORTC-Symptomskala *Appetitverlust* war die durchschnittliche absolute Verbesserung der Werte relativ zur Baseline unter der Behandlung mit Ravulizumab stets niedriger als unter der Behandlung mit Eculizumab.

An Tag 127 hatte sich die Punktzahl der EORTC-Symptomskala *Fatigue* der Ravulizumab-Behandlungsgruppe im Mittel (SD) um –19,2 (22,8) Punkte verringert. In der Eculizumab-Behandlungsgruppe hatte sich der Wert im Vergleich zur Baseline im Durchschnitt (SD) um -14,4 (27,0) Punkte verringert. An Tag 183 war in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe eine mittlere (SD) Veränderung der Punktzahl der EORTC-Symptomskala *Fatigue* um –20,2 (24,5) Punkte zu beobachten. In der Eculizumab-Behandlungsgruppe betrug die mittlere (SD) Veränderung zur Baseline –18,6 (24,5) Punkte.

Bereits an Tag 29 hatte sich die Punktzahl der EORTC-Symptomskala *Schmerzen* der Ravulizumab-Behandlungsgruppe im Mittel (SD) um -9,3 (21,0) Punkte verringert. Zur

gleichen Zeit hatten sich die Schmerzen in der Eculizumab-Behandlungsgruppe lediglich um durchschnittlich (SD) -4,9 (21,1) Punkte im Vergleich zur Baseline verringert. Auch zu Tag 183 war in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe mit durchschnittlich (SD) –11,3 (23,4) Punkten zur Baseline eine deutlich stärkere Reduktion der Ausprägung der Symptome zu beobachten als in der Eculizumab-Behandlungsgruppe, in der die mittlere (SD) Veränderung zur Baseline –7,6 (23,4) lediglich Punkte betrug.

An Tag 71 hatte sich die Punktzahl der EORTC-Symptomskala *Dyspnoe* der Ravulizumab-Behandlungsgruppe im Mittel (SD) um -12,3 (25,2) Punkte verringert. In der Eculizumab-Behandlungsgruppe hatte sich der Wert im Vergleich zur Baseline im Durchschnitt (SD) hingegen lediglich um -9,5 (27,4) Punkte verringert. An Tag 183 war in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe eine mittlere (SD) Veränderung der Punktzahl der EORTC-Symptomskala *Dyspnoe* um –14,1 (24,8) Punkte zu beobachten. In der Eculizumab-Behandlungsgruppe betrug die mittlere (SD) Veränderung zur Baseline –17,1 (26,0) Punkte.

An Tag 71 hatte sich die Punktzahl der EORTC-Symptomskala *Schlaflosigkeit* der Ravulizumab-Behandlungsgruppe im Mittel (SD) um –12,5 (28,9) Punkte verringert. In der Eculizumab-Behandlungsgruppe hatte sich der Wert im Vergleich zur Baseline im Durchschnitt (SD) um nur –10,8 (25,6) Punkte verringert. An Tag 183 war in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe eine mittlere (SD) Veränderung der Punktzahl der EORTC-Symptomskala *Schlaflosigkeit* um –12,8 (25,3) Punkte zu beobachten. In der Eculizumab-Behandlungsgruppe betrug die mittlere (SD) Veränderung zur Baseline mit –12,9 (29,8) Punkten gleichauf.

In der EORTC-Symptomskala *Appetitverlust* zeigten beide Behandlungsgruppen eine vergleichbare Reduktion des Appetitverlusts an Studientag 71: –8,3 (22,7) Punkte unter Ravulizumab und –8,6 (28,2) Punkte unter Eculizumab. An Tag 183 war in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe eine mittlere (SD) Veränderung der Punktzahl der EORTC-Symptomskala *Appetitverlust* um –7,7 (23,2) Punkte zu beobachten. In der Eculizumab-Behandlungsgruppe betrug die mittlere (SD) Veränderung zur Baseline –8,4 (27,2) Punkte.

An Tag 29 hatte sich die Punktzahl der EORTC-Subskala *Finanzielle Schwierigkeiten* der Ravulizumab-Behandlungsgruppe im Mittel (SD) um –9,6 (22,7) Punkte verringert. In der Eculizumab-Behandlungsgruppe hatte sich der Wert im Vergleich zur Baseline im Durchschnitt (SD) um –9,2 (22,0) Punkte verringert. An Tag 183 war in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe eine mittlere (SD) Veränderung der Punktzahl der EORTC-Subskala *Finanzielle Schwierigkeiten* um –11,6 (28,2) Punkte zu beobachten. In der Eculizumab-Behandlungsgruppe betrug die mittlere (SD) Veränderung zur Baseline –13,3 (25,8) Punkte.

Insgesamt zeigte sich unter der Behandlung mit Ravulizumab und Eculizumab eine deutliche Reduktion in der Ausprägung aller beobachteter Symptomer und den finanziellen Schwierigkeiten. Für die Symptome Fatigue und Schmerzen. Die Behandlung mit Ravulizumab zeigte sich zu einigen Visiten in den Symptomen Fatigue und Schmerzen numerisch der Behandlung mit Eculizumab überlegen.

Behandlungseffekte

Tabelle 4-109: Ergebnisse der Analyse der Veränderung zur Baseline in der Subskala G*lobaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität* des EORTC QLQ-C30 bis Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Tag 8			
LS-Mittelwert (SEM)	6,16 (1,423)	5,61 (1,422)	0,55 (1,882)
95 %-KI	(3,35; 8,96)	(2,81; 8,41)	(–3,16; 4,26)
Tag 29			
LS-Mittelwert (SEM)	11,62 (1,504)	11,37 (1,523)	0,25 (2,018)
95 %-KI	(8,66; 14,58)	(8,37; 14,37)	(–3,72; 4,23)
Tag 71			
LS-Mittelwert (SEM)	10,23 (1,593)	10,56 (1,617)	–0,33 (2,154)
95 %-KI	(7,09; 13,36)	(7,37; 13,74)	(–4,57; 3,91)
Tag 127			
LS-Mittelwert (SEM)	12,63 (1,645)	10,44 (1,678)	2,19 (2,239)
95 %-KI	(9,39; 15,86)	(7,13; 13,74)	(–2,22; 6,60)
Tag 183			
LS-Mittelwert (SEM)	12,91 (1,639)	12,84 (1,665)	0,07 (2,224)
95 %-KI	(9,68; 16,14)	(9,56; 16,12)	(–4,31; 4,45)

Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

Die Schätzer basieren auf einem MMRM, das die Behandlungsgruppe, die beobachteten Stratifizierungsmerkmale zur Randomisierung (Transfusionsvorgeschichte und Screening-LDH-Spiegel) und das Level des EORTC QLQ-C30 zur Baseline, die Studienvisite und die Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe beinhaltet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet.

Die Werte jeder Subskala des EORTC QLQ-C30 reichen von 0 bis 100 %, wobei höhere Werte einen höheren Grad einer Response anzeigen. Somit zeigt ein hoher Wert in einer Funktionsskala einen höheren Funktionsgrad an, gleichzeitig zeigt ein hoher Wert in einer Symptomskala auch einen höheren Grad der Symptomatik/der Schwierigkeit an.

Tabelle 4-109 zeigt die Ergebnisse der Analyse der Veränderung zur Baseline in der Subskala *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität* des EORTC QLQ-C30 bis Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM auf Basis des FAS. Es zeigte sich mit Ausnahme von Tag 71 für alle Zeitpunkte eine geringfügige numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber

Eculizumab, so auch an Tag 127 (Ravulizumab: LS-Mittelwert = 12,6, SEM = 1,6, 95 %-KI = [9,4; 15,9]; Eculizumab: LS-Mittelwert = 10,4, SEM = 1,7, 95 %-KI = [7,1; 13,7]). Die Differenz zwischen den Behandlungsgruppen an Tag 127 betrug 2,2 Punkte (SEM = 2,2, 95 %-KI = [−2,2; 6,6]). Auch zum Ende der randomisierten Behandlungsphase an Tag 183 zeigte sich mit einer Behandlungsdifferenz von 0,1 Punkten (SEM = 2,2, 95 %-KI = [−4,3; 4,5]) eine geringfügige numerische Überlegenheit von Ravulizumab (Ravulizumab: LS-Mittelwert = 12,9, SEM = 1,6, 95 %-KI = [9,7; 16,1]; Eculizumab: LS-Mittelwert = 12,8, SEM = 1,7, 95 %-KI = [9,6; 16,1]). Für fast alle Visiten zeigte sich anhand des MMRM hinsichtlich des globalen Gesundheitsstatus und der Lebensqualität somit eine geringfügige numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab.

Tabelle 4-110: Ergebnisse der Analyse der Veränderung zur Baseline in den Funktionsskalen (*Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion, Soziale Funktion*) des EORTC QLQ-C30 bis Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Körperliche Funktion			
Tag 8			
LS-Mittelwert (SEM)	6,92 (1,122)	5,42 (1,123)	1,50 (1,487)
95 %-KI	(4,71; 9,13)	(3,21; 7,63)	(–1,43; 4,43)
Tag 29			
LS-Mittelwert (SEM)	11,81 (1,144)	9,28 (1,157)	2,53 (1,528)
95 %-KI	(9,56; 14,06)	(7,00; 11,56)	(–0,48; 5,54)
Tag 71			
LS-Mittelwert (SEM)	12,88 (1,167)	9,70 (1,181)	3,18 (1,563)
95 %-KI	(10,58; 15,18)	(7,37; 12,02)	(0,10; 6,26)
Tag 127			
LS-Mittelwert (SEM)	14,00 (1,241)	10,53 (1,259)	3,47 (1,677)
95 %-KI	(11,55; 16,44)	(8,05; 13,01)	(0,17; 6,77)
Tag 183			
LS-Mittelwert (SEM)	13,46 (1,193)	11,39 (1,210)	2,07 (1,604)
95 %-KI	(11,11; 15,81)	(9,01; 13,78)	(–1,09; 5,23)
Rollenfunktion			
Tag 8			
LS-Mittelwert (SEM)	6,99 (1,801)	5,64 (1,798)	1,35 (2,431)
95 %-KI	(3,44; 10,54)	(2,10; 9,18)	(–3,44; 6,14)
Tag 29			

Variable	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
LS-Mittelwert (SEM)	15,52 (1,683)	11,25 (1,705)	4,27 (2,273)
95 %-KI	(12,20; 18,83)	(7,89; 14,61)	(–0,21; 8,74)
Tag 71			
LS-Mittelwert (SEM)	20,19 (1,660)	11,58 (1,682)	8,61 (2,239)
95 %-KI	(16,92; 23,46)	(8,27; 14,89)	(4,20; 13,02)
Tag 127			
LS-Mittelwert (SEM)	17,38 (1,837)	11,06 (1,868)	6,32 (2,508)
95 %-KI	(13,77; 21,00)	(7,39; 14,74)	(1,38; 11,26)
Tag 183			
LS-Mittelwert (SEM)	17,52 (1,629)	16,27 (1,655)	1,25 (2,195)
95 %-KI	(14,31; 20,73)	(13,01; 19,53)	(–3,08; 5,57)
Emotionale Funktion			
Tag 8			
LS-Mittelwert (SEM)	8,98 (1,405)	7,91 (1,401)	1,07 (1,887)
95 %-KI	(6,21; 11,75)	(5,15; 10,67)	(–2,65; 4,79)
Tag 29			
LS-Mittelwert (SEM)	14,16 (1,374)	11,95 (1,390)	2,21 (1,854)
95 %-KI	(11,45; 16,86)	(9,21; 14,69)	(–1,44; 5,86)
Tag 71			
LS-Mittelwert (SEM)	14,69 (1,437)	11,86 (1,459)	2,83 (1,952)
95 %-KI	(11,86; 17,52)	(8,99; 14,73)	(–1,02; 6,67)
Tag 127			
LS-Mittelwert (SEM)	16,49 (1,413)	12,22 (1,440)	4,27 (1,920)
95 %-KI	(13,71; 19,28)	(9,38; 15,05)	(0,49; 8,06)
Tag 183			
LS-Mittelwert (SEM)	16,24 (1,375)	13,54 (1,397)	2,70 (1,859)
95 %-KI	(13,53; 18,94)	(10,78; 16,29)	(–0,96; 6,36)
Kognitive Funktion			
Tag 8			
LS-Mittelwert (SEM)	5,01 (1,351)	6,28 (1,352)	–1,27 (1,803)
95 %-KI	(2,35; 7,67)	(3,62; 8,94)	(–4,83; 2,28)
Tag 29			
LS-Mittelwert (SEM)	8,47 (1,399)	10,36 (1,419)	–1,89 (1,887)
95 %-KI	(5,72; 11,23)	(7,57; 13,16)	(–5,61; 1,83)
Tag 71			

Variable	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
LS-Mittelwert (SEM)	9,67 (1,358)	9,71 (1,379)	–0,04 (1,827)
95 %-KI	(7,00; 12,35)	(6,99; 12,43)	(–3,64; 3,56)
Tag 127			
LS-Mittelwert (SEM)	10,87 (1,441)	10,16 (1,471)	0,72 (1,957)
95 %-KI	(8,03; 13,71)	(7,26; 13,05)	(–3,14; 4,57)
Tag 183			
LS-Mittelwert (SEM)	10,28 (1,433)	11,67 (1,459)	–1,39 (1,942)
95 %-KI	(7,45; 13,10)	(8,79; 14,54)	(–5,22; 2,44)
Soziale Funktion			
Tag 8			
LS-Mittelwert (SEM)	9,39 (1,696)	5,73 (1,699)	3,66 (2,284)
95 %-KI	(6,05; 12,73)	(2,38; 9,08)	(–0,84; 8,16)
Tag 29			
LS-Mittelwert (SEM)	14,25 (1,599)	10,16 (1,625)	4,09 (2,156)
95 %-KI	(11,10; 17,40)	(6,96; 13,35)	(–0,15; 8,34)
Tag 71			
LS-Mittelwert (SEM)	15,71 (1,455)	12,27 (1,475)	3,44 (1,935)
95 %-KI	(12,85; 18,57)	(9,36; 15,17)	(–0,37; 7,26)
Tag 127			
LS-Mittelwert (SEM)	15,98 (1,473)	11,49 (1,503)	4,49 (1,970)
95 %-KI	(13,08; 18,88)	(8,53; 14,45)	(0,61; 8,37)
Tag 183			
LS-Mittelwert (SEM)	15,38 (1,694)	11,49 (1,723)	3,88 (2,300)
95 %-KI	(12,04; 18,71)	(8,10; 14,89)	(–0,65; 8,41)

Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

Die Schätzer basieren auf einem MMRM, das die Behandlungsgruppe, die beobachteten Stratifizierungsmerkmale zur Randomisierung (Transfusionsvorgeschichte und Screening-LDH-Spiegel) und das Level des EORTC QLQ-C30 zur Baseline, die Studienvisite und die Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe beinhaltet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet.

Die Werte jeder Subskala des EORTC QLQ-C30 reichen von 0 bis 100 %, wobei höhere Werte einen höheren Grad einer Response anzeigen. Somit zeigt ein hoher Wert in einer Funktionsskala einen höheren Funktionsgrad an, gleichzeitig zeigt ein hoher Wert in einer Symptomskala auch einen höheren Grad der Symptomatik/der Schwierigkeit an.

Tabelle 4-110 zeigt die Ergebnisse der Analyse der Veränderung zur Baseline in den Funktionsskalen *Körperliche Funktion*, *Rollenfunktion*, *Emotionale Funktion*, *Kognitive Funktion* und *Soziale Funktion* des EORTC QLQ-C30 bis Tag 183 (Woche 26) mittels MMRM-Analyse auf Basis des FAS.

In den meisten Funktionsskalen zeigte sich Ravulizumab für alle Zeitpunkte numerisch überlegen gegenüber Eculizumab. Darunter fielen die Funktionsskalen *Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion* und *Soziale Funktion*. Lediglich für die Funktionsskala *Kognitive Funktion* zeigte sich für die Mehrzahl der Zeitpunkte eine geringfügige numerische Überlegenheit von Eculizumab gegenüber Ravulizumab.

An Tag 127 betrug für die Funktionsskala *Körperliche Funktion* die mittlere Veränderung relativ zur Baseline anhand des MMRM unter der Behandlung mit Ravulizumab 14,0 (SEM = 1,2, 95 %-KI = [11,6; 16,4]) Punkte und unter der Behandlung mit Eculizumab 10,5 (SEM = 1,3, 95 %-KI = [8,1; 13,0]) Punkte. Die Differenz zwischen den Behandlungsgruppen an Tag 127 betrug 3,5 (SEM = 1,7, 95 %-KI = [0,2; 6,8]) Punkte zugunsten von Ravulizumab. Auch am letzten Tag der randomisierten Behandlungsphase, Tag 183, zeigte sich für die EORTC-Funktionsskala *Körperliche Funktion* eine geringfügige numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab (Ravulizumab: LS-Mittelwert = 13,5, SEM = 1,2, 95 %-KI = [11,1; 15,8]; Eculizumab: LS-Mittelwert = 11,4, SEM = 1,2, 95 %-KI = [9,0; 13,8]). Die Differenz zwischen der Behandlung mit Ravulizumab und Eculizumab an Tag 183 betrug 2,1 Punkte (SEM = 1,6, 95 %-KI = [−1,1; 5,2]).

Für die Funktionsskala *Rollenfunktion* betrug die mittlere Veränderung relativ zur Baseline anhand des MMRM an Tag 71 unter der Behandlung mit Ravulizumab 20,2 (SEM = 1,7, 95 %-KI = [16,9; 23,5]) Punkte und unter der Behandlung mit Eculizumab 11,6 (SEM = 1,7, 95 %-KI = [8,3; 14,9]) Punkte. Die Differenz zwischen den Behandlungsgruppen an Tag 71 betrug 8,6 (SEM = 2,2, 95 %-KI = [4,2; 13,0]) Punkte zugunsten von Ravulizumab. Auch an Tag 183 zeigte sich für die EORTC-Funktionsskala *Rollenfunktion* eine geringfügige numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab (Ravulizumab: LS-Mittelwert = 17,5, SEM = 1,6, 95 %-KI = [14,3; 20,7]; Eculizumab: LS-Mittelwert = 16,3, SEM = 1,7, 95 %-KI = [13,0; 19,5]). Die Differenz zwischen der Behandlung mit Ravulizumab und Eculizumab an Tag 183 betrug 1,3 Punkte (SEM = 2,2, 95 %-KI = [−3,1; 5,6]).

Für die Funktionsskala *Emotionale Funktion* betrug die mittlere Veränderung relativ zur Baseline an Tag 127 unter der Behandlung mit Ravulizumab 16,5 (SEM = 1,4, 95 %-KI = [13,7; 19,3]) Punkte und unter der Behandlung mit Eculizumab 12,2 (SEM = 1,4, 95 %-KI = [8,4; 15,1]) Punkte. Die Differenz zwischen den Behandlungsgruppen an Tag 127 betrug 4,3 (SEM = 1,9, 95 %-KI = [0,5; 8,1]) Punkte zugunsten von Ravulizumab. Auch an Tag 183 zeigte sich für die *Emotionale Funktion* eine geringfügige numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab (Ravulizumab: LS-Mittelwert = 16,2, SEM = 1,4, 95 %-KI = [13,5; 18,9]; Eculizumab: LS-Mittelwert = 13,5, SEM = 1,4, 95 %-KI = [10,8; 16,3]). Die Differenz zwischen der Behandlung mit Ravulizumab und Eculizumab an Tag 183 betrug 2,7 Punkte (SEM = 1,9, 95 %-KI = [−1,0; 6,4]).

Für die Funktionsskala *Kognitive Funktion* betrug die mittlere Veränderung relativ zur Baseline anhand des MMRM an Tag 127 unter der Behandlung mit Ravulizumab 10,9 (SEM = 1,4, 95 %-KI = [8,0; 13,7]) Punkte und unter der Behandlung mit Eculizumab 10,2 (SEM = 1,5, 95 %-KI = [7,3; 13,1]) Punkte. Die Differenz zwischen den Behandlungsgruppen

an Tag 127 betrug 0,7 (SEM = 2,0, 95 %-KI = [–3,1; 4,6]) Punkte zugunsten von Ravulizumab. Somit war an Tag 127 Ravulizumab Eculizumab numerisch leicht überlegen. An Tag 183 war die Skala für Ravulizumab leicht geringer als für Eculizmab (Ravulizumab: LS-Mittelwert = 10,3, SEM = 1,4, 95 %-KI = [7,5; 13,1]; Eculizumab: LS-Mittelwert = 11,7, SEM = 1,5, 95 %-KI = [8,8; 14,5]). Die Differenz zwischen der Behandlung mit Ravulizumab und Eculizumab an Tag 183 betrug –1,4 (SEM = 1,9, 95 %-KI = [−5,2; 2,4]) Punkte.

Für die Funktionsskala *Soziale Funktion* betrug die mittlere Veränderung relativ zur Baseline anhand des MMRM an Tag 127 unter der Behandlung mit Ravulizumab 16,0 (SEM = 1,5, 95 %-KI = [13,1; 18,9]) Punkte und unter der Behandlung mit Eculizumab 11,5 (SEM = 1,5, 95 %-KI = [8,5; 14,5]) Punkte. Die Differenz zwischen den Behandlungsgruppen an Tag 127 betrug 4,5 (SEM = 2,0, 95 %-KI = [0,6; 8,4]) Punkte zugunsten von Ravulizumab. Auch an Tag 183 zeigte sich für die EORTC-Funktionsskala *Soziale Funktion* eine geringfügige numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab (Ravulizumab: LS-Mittelwert = 15,4, SEM = 1,7, 95 %-KI = [12,0; 18,7]; Eculizumab: LS-Mittelwert = 11,5, SEM = 1,7, 95 %-KI = [8,1; 14,9]). Die Differenz zwischen den Behandlungsgruppen an Tag 183 betrug 3,9 Punkte (SEM = 2,3, 95 %-KI = [−0,7; 8,4]).

Insgesamt zeigte sich für fast alle Funktionsskalen somit für die PEP für alle Zeitpunkte eine geringfügige numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab.

Tabelle 4-111: Ergebnisse der Analyse der Veränderung zur Baseline in den Symptomskalen (*Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö)* und der Subskala *Finanzielle Schwierigkeiten* des EORTC QLQ-C30 bis Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Fatigue			
Tag 8			
LS-Mittelwert (SEM)	–8,73 (1,583)	–9,15 (1,583)	0,42 (2,095)
95 %-KI	(–11,85; –5,62)	(–12,27; –6,03)	(–3,71; 4,55)
Tag 29			
LS-Mittelwert (SEM)	–15,78 (1,637)	–13,01 (1,655)	–2,78 (2,188)
95 %-KI	(–19,01; –12,56)	(–16,27; –9,75)	(–7,09; 1,53)
Tag 71			
LS-Mittelwert (SEM)	–16,32 (1,853)	–12,69 (1,877)	–3,63 (2,515)
95 %-KI	(–19,97; –12,67)	(–16,39; –8,99)	(–8,58; 1,33)
Tag 127			
LS-Mittelwert (SEM)	–18,63 (1,869)	–14,41 (1,899)	–4,22 (2,542)

Variable	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
95 %-KI	(–22,31; –14,95)	(–18,15; –10,67)	(–9,23; 0,79)
Tag 183			
LS-Mittelwert (SEM)	–19,65 (1,794)	–18,62 (1,821)	–1,03 (2,429)
95 %-KI	(–23,18; –16,12)	(–22,21; –15,03)	(–5,82; 3,75)
Übelkeit und Erbrechen			
Tag 8			
LS-Mittelwert (SEM)	–3,31 (1,001)	–1,04 (1,001)	–2,27 (1,387)
95 %-KI	(–5,28; –1,34)	(–3,01; 0,93)	(–5,00; 0,46)
Tag 29			
LS-Mittelwert (SEM)	–5,85 (0,688)	–4,44 (0,699)	–1,41 (0,938)
95 %-KI	(–7,20; –4,49)	(–5,81; –3,06)	(–3,26; 0,44)
Tag 71			
LS-Mittelwert (SEM)	–5,58 (0,604)	–5,03 (0,610)	–0,55 (0,810)
95 %-KI	(–6,77; –4,39)	(–6,23; –3,82)	(–2,15; 1,04)
Tag 127			
LS-Mittelwert (SEM)	–3,85 (0,874)	–5,28 (0,892)	1,44 (1,216)
95 %-KI	(–5,57; –2,13)	(–7,04; –3,53)	(–0,96; 3,83)
Tag 183			
LS-Mittelwert (SEM)	–5,18 (0,767)	–4,12 (0,781)	–1,06 (1,057)
95 %-KI	(–6,69; –3,67)	(–5,65; –2,58)	(–3,15; 1,02)
Schmerzen			
Tag 8			
LS-Mittelwert (SEM)	1,12 (1,760)	–1,68 (1,755)	2,80 (2,395)
95 %-KI	(–2,34; 4,59)	(–5,13; 1,78)	(–1,92; 7,52)
Tag 29			
LS-Mittelwert (SEM)	–8,01 (1,402)	–5,79 (1,417)	–2,22 (1,879)
95 %-KI	(–10,77; –5,24)	(–8,58; –3,00)	(–5,92; 1,49)
Tag 71			
LS-Mittelwert (SEM)	–8,14 (1,596)	–7,19 (1,620)	–0,95 (2,174)
95 %-KI	(–11,28; –4,99)	(–10,38; –4,00)	(–5,23; 3,33)
Tag 127			
LS-Mittelwert (SEM)	–8,00 (1,634)	–6,18 (1,669)	–1,83 (2,238)
95 %-KI	(–11,22; –4,79)	(–9,46; –2,89)	(–6,24; 2,58)
Tag 183			
LS-Mittelwert (SEM)	–10,00 (1,479)	–8,24 (1,505)	–1,76 (2,002)

Variable	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
95 %-KI	(–12,91; –7,09)	(–11,21; –5,28)	(–5,70; 2,18)
Dyspnoe			
Tag 8			
LS-Mittelwert (SEM)	–7,28 (1,610)	–8,00 (1,606)	0,71 (2,149)
95 %-KI	(–10,46; –4,11)	(–11,16; –4,83)	(–3,52; 4,95)
Tag 29			
LS-Mittelwert (SEM)	–11,01 (1,745)	–10,96 (1,767)	–0,06 (2,366)
95 %-KI	(–14,45; –7,58)	(–14,44; –7,48)	(–4,72; 4,61)
Tag 71			
LS-Mittelwert (SEM)	–12,88 (1,995)	–8,79 (2,023)	–4,09 (2,739)
95 %-KI	(–16,80; –8,95)	(–12,77; –4,80)	(–9,48; 1,31)
Tag 127			
LS-Mittelwert (SEM)	–14,74 (1,946)	–12,41 (1,980)	–2,34 (2,672)
95 %-KI	(–18,58; –10,91)	(–16,31; –8,51)	(–7,60; 2,93)
Tag 183			
LS-Mittelwert (SEM)	–14,75 (1,784)	–16,06 (1,814)	1,31 (2,430)
95 %-KI	(–18,26; –11,23)	(–19,63; –12,48)	(–3,48; 6,10)
Schlaflosigkeit			
Tag 8			
LS-Mittelwert (SEM)	–6,73 (1,964)	–9,49 (1,962)	2,76 (2,649)
95 %-KI	(–10,60; –2,87)	(–13,36; –5,63)	(–2,46; 7,98)
Tag 29			
LS-Mittelwert (SEM)	–10,41 (1,759)	–12,25 (1,781)	1,84 (2,360)
95 %-KI	(–13,87; –6,94)	(–15,75; –8,74)	(–2,81; 6,49)
Tag 71			
LS-Mittelwert (SEM)	–12,00 (1,942)	–11,14 (1,969)	–0,87 (2,636)
95 %-KI	(–15,83; –8,18)	(–15,01; –7,26)	(–6,06; 4,32)
Tag 127			
LS-Mittelwert (SEM)	–12,54 (1,895)	–11,39 (1,928)	–1,14 (2,570)
95 %-KI	(–16,27; –8,81)	(–15,19; –7,60)	(–6,21; 3,92)
Tag 183			
LS-Mittelwert (SEM)	–12,27 (1,867)	–12,81 (1,899)	0,54 (2,528)
95 %-KI	(–15,95; –8,60)	(–16,55; –9,07)	(–4,44; 5,52)
Appetitverlust			
Tag 8			

Variable	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
LS-Mittelwert (SEM)	–6,14 (1,453)	–5,44 (1,447)	–0,69 (1,976)
95 %-KI	(–9,00; –3,28)	(–8,30; –2,59)	(–4,59; 3,20)
Tag 29			
LS-Mittelwert (SEM)	–7,89 (1,181)	–10,01 (1,200)	2,12 (1,590)
95 %-KI	(–10,22; –5,57)	(–12,37; –7,65)	(–1,02; 5,25)
Tag 71			
LS-Mittelwert (SEM)	–9,48 (1,464)	–7,63 (1,485)	–1,84 (2,010)
95 %-KI	(–12,36; –6,59)	(–10,56; –4,71)	(–5,80; 2,12)
Tag 127			
LS-Mittelwert (SEM)	–6,83 (1,440)	–8,16 (1,471)	1,33 (1,981)
95 %-KI	(–9,66; –3,99)	(–11,05; –5,26)	(–2,57; 5,23)
Tag 183			
LS-Mittelwert (SEM)	–8,69 (1,512)	–6,94 (1,544)	–1,76 (2,089)
95 %-KI	(–11,67; –5,71)	(–9,98; –3,89)	(–5,87; 2,36)
Obstipation			
Tag 8			
LS-Mittelwert (SEM)	–3,35 (1,208)	–3,74 (1,208)	0,39 (1,639)
95 %-KI	(–5,72; –0,97)	(–6,12; –1,36)	(–2,84; 3,62)
Tag 29			
LS-Mittelwert (SEM)	–2,83 (1,373)	–1,54 (1,397)	–1,30 (1,897)
95 %-KI	(–5,54; –0,13)	(–4,29; 1,22)	(–5,04; 2,44)
Tag 71			
LS-Mittelwert (SEM)	–4,17 (1,167)	–4,29 (1,187)	0,12 (1,591)
95 %-KI	(–6,47; –1,87)	(–6,62; –1,95)	(–3,01; 3,26)
Tag 127			
LS-Mittelwert (SEM)	–5,23 (1,115)	–4,52 (1,142)	–0,72 (1,519)
95 %-KI	(–7,43; –3,04)	(–6,76; –2,27)	(–3,71; 2,28)
Tag 183			
LS-Mittelwert (SEM)	–3,90 (1,310)	–5,07 (1,342)	1,17 (1,810)
95 %-KI	(–6,48; –1,32)	(–7,71; –2,43)	(–2,40; 4,74)
Diarrhö			
Tag 8			
LS-Mittelwert (SEM)	–4,65 (1,162)	–1,04 (1,159)	–3,61 (1,563)
95 %-KI	(–6,94; –2,36)	(–3,33; 1,24)	(–6,68; –0,53)
Tag 29			

Variable	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
LS-Mittelwert (SEM)	–4,69 (1,192)	–3,08 (1,209)	–1,60 (1,620)
95 %-KI	(–7,03; –2,34)	(–5,46; –0,70)	(–4,79; 1,59)
Tag 71			
LS-Mittelwert (SEM)	–5,48 (1,237)	–4,35 (1,258)	–1,13 (1,690)
95 %-KI	(–7,92; –3,05)	(–6,83; –1,88)	(–4,46; 2,20)
Tag 127			
LS-Mittelwert (SEM)	–3,35 (1,450)	–2,76 (1,487)	–0,59 (2,013)
95 %-KI	(–6,21; –0,50)	(–5,69; 0,17)	(–4,56; 3,37)
Tag 183			
LS-Mittelwert (SEM)	–5,47 (1,266)	–3,02 (1,289)	–2,45 (1,733)
95 %-KI	(–7,96; –2,97)	(–5,55; –0,48)	(–5,86; 0,97)
Finanzielle Schwierigkeiten			
Tag 8			
LS-Mittelwert (SEM)	–6,92 (1,908)	–7,04 (1,912)	0,11 (2,568)
95 %-KI	(–10,68; –3,16)	(–10,80; –3,27)	(–4,95; 5,17)
Tag 29			
LS-Mittelwert (SEM)	–11,45 (1,730)	–8,58 (1,755)	–2,88 (2,315)
95 %-KI	(–14,86; –8,05)	(–12,04; –5,12)	(–7,44; 1,69)
Tag 71			
LS-Mittelwert (SEM)	–13,59 (1,770)	–12,88 (1,800)	–0,70 (2,380)
95 %-KI	(–17,07; –10,10)	(–16,43; –9,34)	(–5,39; 3,99)
Tag 127			
LS-Mittelwert (SEM)	–13,32 (1,836)	–11,35 (1,874)	–1,97 (2,484)
95 %-KI	(–16,93; –9,70)	(–15,04; –7,66)	(–6,86; 2,92)
Tag 183			
LS-Mittelwert (SEM)	–13,32 (1,872)	–12,79 (1,908)	–0,53 (2,536)
95 %-KI	(–17,01; –9,63)	(–16,54; –9,03)	(–5,53; 4,46)

Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

Die Schätzer basieren auf einem MMRM, das die Behandlungsgruppe, die beobachteten Stratifizierungsmerkmale zur Randomisierung (Transfusionsvorgeschichte und Screening-LDH-Spiegel) und das Level des EORTC QLQ-C30 zur Baseline, die Studienvisite und die Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe beinhaltet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet.

Die Werte jeder Subskala des EORTC QLQ-C30 reichen von 0 bis 100 %, wobei höhere Werte einen höheren Grad einer Response anzeigen. Somit zeigt ein hoher Wert in einer Funktionsskala einen höheren Funktionsgrad an, gleichzeitig zeigt ein hoher Wert in einer Symptomskala auch einen höheren Grad der Symptomatik/der Schwierigkeit an.

Tabelle 4-111 zeigt die Ergebnisse der Analyse der Veränderung zur Baseline in den Symptomskalen *Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö* und der Subskala *Finanzielle Schwierigkeiten* des EORTC QLQ-C30 bis Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM auf Basis des FAS.

Die Ausprägung der Symptome bzw. Anzeichen, bei denen sich mit einer mittleren Verringerung anhand des MMRM von mindestens 10 Punkten in mindestens einem Behandlungsarm zu mindestens einer Visite klinisch bedeutsame Verbesserungen zeigten, waren die direkt mit der PNH assoziierten Symptome *Fatigue*, *Schmerzen* und *Dyspnoe*, aber auch *Schlaflosigkeit*, *Appetitverlust* und *Finanzielle Schwierigkeiten*. Von diesen Symptomen war die mittlere Verbesserung der Werte relativ zur Baseline anhand des MMRM unter der Behandlung mit Ravulizumab für die Symptomskala *Fatigue*, *Schmerzen* und die Subskala *Finanzielle Schwierigkeiten* ab Tag 29 größer als unter der Behandlung mit Eculizumab. Für die Symptomskalen *Dyspnoe*, *Schlaflosigkeit* und *Appetitverlust* zeigten sich über den Zeitverlauf keine konsistenten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Für die Symptomskala *Fatigue* betrug die mittlere Veränderung relativ zur Baseline an Tag 127 unter der Behandlung mit Ravulizumab –18,6 (SEM = 1,9, 95 %-KI = [–22,3; –15,0]) Punkte und unter der Behandlung mit Eculizumab –14,4 (SEM = 1,9, 95 %-KI = [–18,2; –10,7]) Punkte. Die Differenz zwischen den Behandlungsgruppen an Tag 127 betrug –4,2 (SEM = 2,5, 95 %-KI = [–9,2; 0,8]) Punkte zugunsten von Ravulizumab. Auch an Tag 183 zeigte sich für die EORTC-Symptomskala *Fatigue* eine geringfügige numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab (Ravulizumab: LS-Mittelwert = –19,7, SEM = 1,8, 95 %-KI = [–23,2; –16,1]; Eculizumab: LS-Mittelwert = –18,6, SEM = 1,8, 95 %-KI = [–22,2; –15,0]). Die Differenz zwischen der Behandlung mit Ravulizumab und Eculizumab an Tag 183 betrug –1,0 Punkte (SEM = 2,4, 95 %-KI = [−5,8; 3,8]).

Für die Symptomskala *Schmerzen* betrug die mittlere Veränderung relativ zur Baseline anhand des MMRM an Tag 29 unter der Behandlung mit Ravulizumab –8,0 (SEM = 1,4, 95 %-KI = [–10,8; –5,2]) Punkte und unter der Behandlung mit Eculizumab –5,8 (SEM = 1,4, 95 %-KI = [–8,6; –3,0]) Punkte. Die Differenz zwischen den Behandlungsgruppen an Tag 29 betrug –2,2 (SEM = 1,9, 95 %-KI = [–5,9; 1,5]) Punkte zugunsten von Ravulizumab. Auch an Tag 183 zeigte sich für die EORTC-Symptomskala *Schmerzen* eine geringfügige numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab (Ravulizumab: LS-Mittelwert = –10,0, SEM = 1,5, 95 %-KI = [–12,9; –7,1]; Eculizumab: LS-Mittelwert = –8,2, SEM = 1,5, 95 %-KI = [–11,2; –5,3]). Die Differenz zwischen der Behandlung mit Ravulizumab und Eculizumab an Tag 183 betrug –1,8 Punkte (SEM = 2,0, 95 %-KI = [−5,7; 2,2]).

Für die Symptomskala *Dyspnoe* betrug die mittlere Veränderung relativ zur Baseline anhand des MMRM an Tag 71 unter der Behandlung mit Ravulizumab –12,9 (SEM = 2,0, 95 %-KI = [–16,8; –9,0]) Punkte und unter der Behandlung mit Eculizumab –8,8 (SEM = 2,0, 95 %-KI = [–12,8; –4,8]) Punkte. Die Differenz zwischen den Behandlungsgruppen an Tag 71 betrug –4,1 (SEM = 2,7, 95 %-KI = [–9,5; 1,3]) Punkte zugunsten von Ravulizumab. An Tag

183 zeigte sich für die EORTC-Symptomskala *Dyspnoe* eine geringfügige numerische Überlegenheit von Eculizumab gegenüber Ravulizumab (Ravulizumab: LS-Mittelwert = –14,8, SEM = 1,8, 95 %-KI = [–18,3; –11,2]; Eculizumab: LS-Mittelwert = –16,1, SEM = 1,8, 95 %-KI = [–19,6; –12,5]). Die Differenz zwischen der Behandlung mit Ravulizumab und Eculizumab an Tag 183 betrug 1,3 Punkte (SEM = 2,4, 95 %-KI = [−3,5; 6,1]).

Für die Symptomskala *Schlaflosigkeit* betrug die mittlere Veränderung relativ zur Baseline an Tag 127 unter der Behandlung mit Ravulizumab –12,5 (SEM = 1,9, 95 %-KI = [–16,3; –8,8]) Punkte und unter der Behandlung mit Eculizumab –11,4 (SEM = 1,9, 95 %-KI = [–15,2; –7,6]) Punkte. Die Differenz zwischen den Behandlungsgruppen an Tag 127 betrug –1,14 (SEM = 2,6, 95 %-KI = [–6,2; 3,9]) Punkte zugunsten von Ravulizumab. An Tag 183 zeigte sich für die EORTC-Symptomskala *Schlaflosigkeit* eine geringfügige numerische Überlegenheit von Eculizumab gegenüber Ravulizumab (Ravulizumab: LS-Mittelwert = –12,3, SEM = 1,9, 95 %-KI = [–16,0; –8,6]; Eculizumab: LS-Mittelwert = –12,8, SEM = 1,9, 95 %-KI = [–16,6; –9,1]). Die Differenz zwischen der Behandlung mit Ravulizumab und Eculizumab an Tag 183 betrug 0,5 Punkte (SEM = 2,5, 95 %-KI = [–4,4; 5,5]).

Für die Symptomskala *Appetitverlust* betrug die mittlere Veränderung relativ zur Baseline an Tag 71 unter der Behandlung mit Ravulizumab –9,5 (SEM = 1,5, 95 %-KI = [–12,4; –6,6]) Punkte und unter der Behandlung mit Eculizumab –7,6 (SEM = 1,5, 95 %-KI = [–10,6; –4,7]) Punkte. Die Differenz zwischen den Behandlungsgruppen an Tag 71 betrug –1,8 (SEM = 2,0, 95 %-KI = [–5,8; 2,1]) Punkte zugunsten von Ravulizumab. Auch an Tag 183 zeigte sich für die EORTC-Symptomskala *Appetitverlust* eine geringfügige numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab (Ravulizumab: LS-Mittelwert = –8,7, SEM = 1,5, 95 %-KI = [–11,7; –5,7]; Eculizumab: LS-Mittelwert = –6,9, SEM = 1,5, 95 %-KI = [–10,0; –3,9]). Die Differenz zwischen der Behandlung mit Ravulizumab und Eculizumab an Tag 183 betrug –1,8 Punkte (SEM = 2,1, 95 %-KI = [−5,9; 2,4]).

Für die Symptomskala *Finanzielle Schwierigkeiten* betrug die mittlere Veränderung relativ zur Baseline an Tag 29 unter der Behandlung mit Ravulizumab –11,5 (SEM = 1,7, 95 %-KI = [–14,9; –8,1]) Punkte und unter der Behandlung mit Eculizumab –8,6 (SEM = 1,8, 95 %-KI = [–12,0; –5,1]) Punkte. Die Differenz zwischen den Behandlungsgruppen an Tag 29 betrug –2,9 (SEM = 2,3, 95 %-KI = [–7,4; 1,7]) Punkte zugunsten von Ravulizumab. Auch an Tag 183 zeigte sich für die EORTC-Symptomskala *Finanzielle Schwierigkeiten* eine geringfügige numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab (Ravulizumab: LS-Mittelwert = –13,3, SEM = 1,9, 95 %-KI = [–17,0; –9,6]; Eculizumab: LS-Mittelwert = –12,8, SEM = 1,9, 95 %-KI = [–16,5; –9,0]). Die Differenz zwischen der Behandlung mit Ravulizumab und Eculizumab an Tag 183 betrug –0,5 Punkte (SEM = 2,5, 95 %-KI = [−5,5; 4,5]).

Insgesamt konnte somit für die PEP anhand des MMRM für den globalen Gesundheitsstatus und die Lebensqualität für die Mehrzahl der Visiten, und für die Mehrzahl der Funktionsskalen für alle Zeitpunkte sowie auch für die Mehrzahl betrachteter PNH-

assoziierter Symptome ab Tag 29 eine geringfügige numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab gezeigt werden.

Responder-Analyse

Für die Ausprägung der Symptome bzw. Anzeichen, bei denen sich eine klinisch bedeutsame Verbesserung von mindestens 10 Punkten zeigte (*Fatigue*, *Schmerzen* und *Dyspnoe*, *Schlaflosigkeit*, *Appetitverlust*, *Finanzielle Schwierigkeiten*), wurde ab Tag 29 für die Symptome Fatigue und Schmerzen und somit der Mehrzahl der betrachteten PNH-assoziierten Symptome, sowie auch für finanzielle Schwierigkeiten eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab beobachtet.

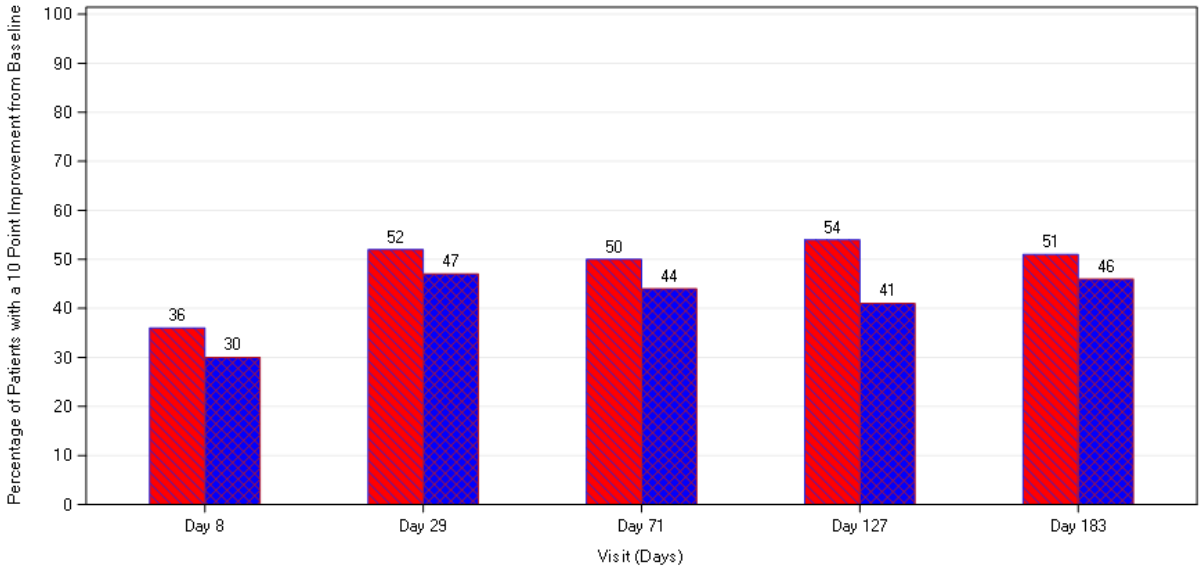


Abbildung 4-34: Ergebnisse der Responder-Analyse der Veränderung zur Baseline in der Subskala *Globaler Gesundheitsstatus* des EORTC QLQ-C30 bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab. Dargestellt ist der Anteil der Patienten, die zum Tag der betrachteten Studienvisite unter der Behandlung mit Ravulizumab (rote Füllung mit einfacher Schraffur) bzw. unter der Behandlung mit Eculizumab (blaue Füllung mit doppelter Schraffur) eine Verbesserung um mindestens 10 Punkte relativ zur Baseline und somit Response erreichten. Die schwarzen Zahlen an der x-Achse geben den Tag der Studienvisite (*Visit (Days)*) an.

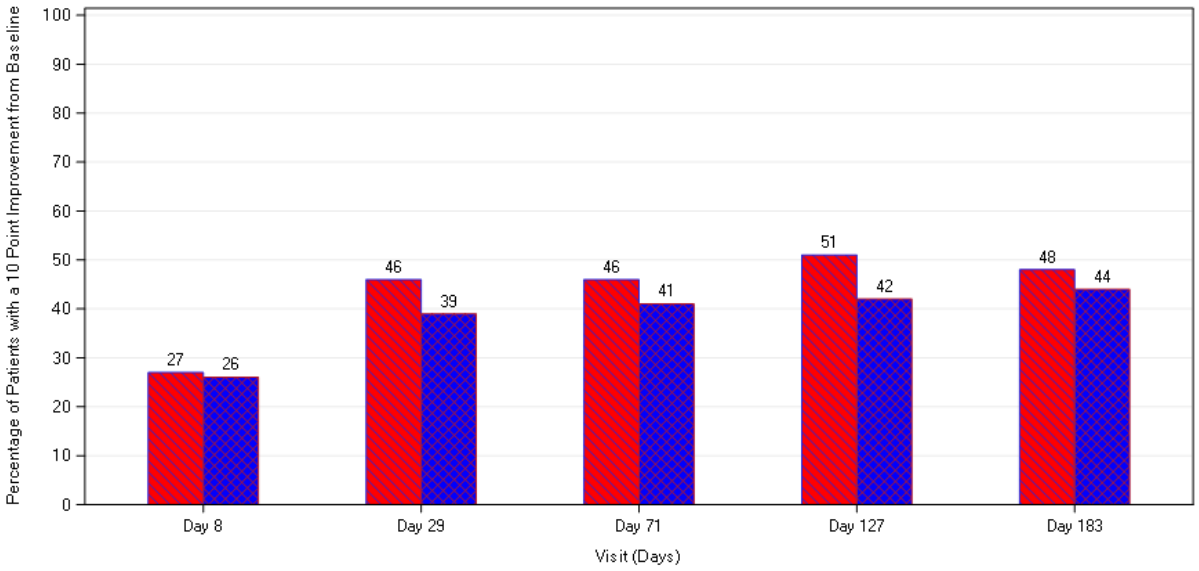


Abbildung 4-35: Ergebnisse der Responder-Analyse der Veränderung zur Baseline in der Subskala *Körperliche Funktion* des EORTC QLQ-C30 bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS). Dargestellt ist der Anteil der Patienten, die zum Tag der betrachteten Studienvisite unter der Behandlung mit Ravulizumab (rote Füllung mit einfacher Schraffur) bzw. unter der Behandlung mit Eculizumab (blaue Füllung mit doppelter Schraffur) eine Verbesserung um mindestens 10 Punkte relativ zur Baseline und somit Response erreichten. Die schwarzen Zahlen an der x-Achse geben den Tag der Studienvisite (*Visit (Days)*) an.

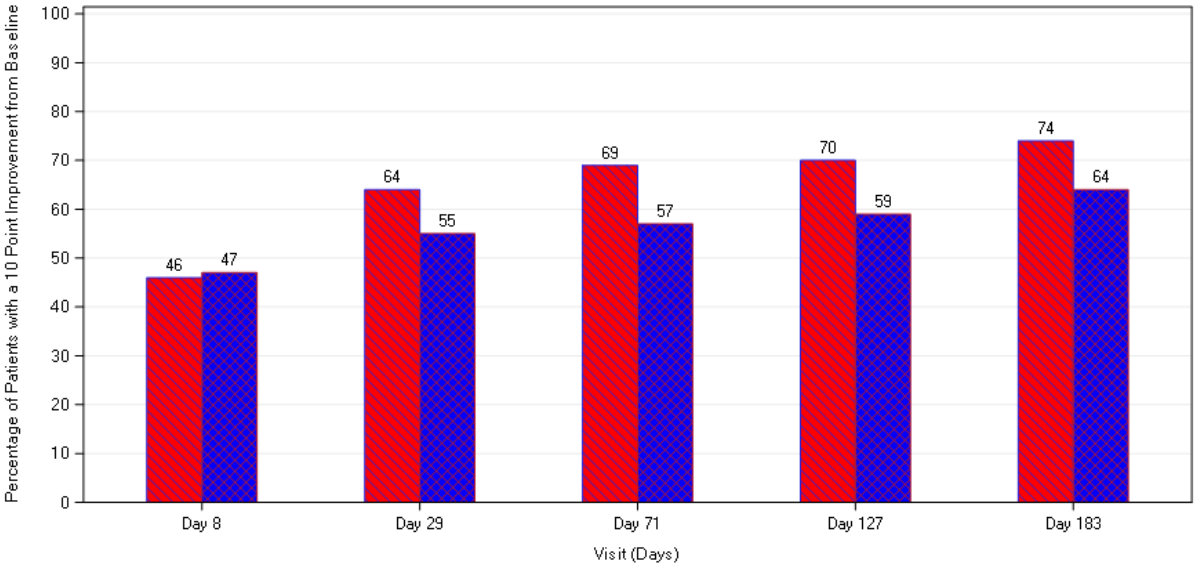


Abbildung 4-36: Ergebnisse der Responder-Analyse der Veränderung zur Baseline in der Subskala *Fatigue* des EORTC QLQ-C30 bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab. Dargestellt ist der Anteil der Patienten, die zum Tag der betrachteten Studienvisite unter der Behandlung mit Ravulizumab (rote Füllung mit einfacher Schraffur) bzw. unter der Behandlung mit Eculizumab (blaue Füllung mit doppelter

Schraffur) eine Verbesserung um mindestens 10 Punkte relativ zur Baseline und somit Response erreichten. Die schwarzen Zahlen an der x-Achse geben den Tag der Studienvisite (*Visit (Days)*) an.

Tabelle 4-112: Ergebnisse der Responder-Analyse der Veränderung zur Baseline in den drei Subskalen *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität, Körperliche Funktion, Fatigue* des EORTC QLQ-C30 bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab.

Statistik	Ravulizumab (N=125)	Eculizumab (N=121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität			
Tag 8			
Anzahl Responder (n)	45	36	–
Anteil an Respondern (%)	36,0	29,8	8,1
95 %-KI	(28,84; 46,16)	(21,61; 37,90)	(–3,80; 19,78)
Tag 29			
Anzahl Responder (n)	65	57	–
Anteil an Respondern (%)	52,0	47,1	4,4
95 %-KI	(43,24; 60,76)	(38,57; 56,43)	(–7,99; 16,70)
Tag 71			
Anzahl Responder (n)	63	53	–
Anteil an Respondern (%)	50,4	43,8	6,0
95 %-KI	(41,64; 59,16)	(35,61; 53,47)	(–6,43; 18,26)
Tag 127			
Anzahl Responder (n)	68	50	–
Anteil an Respondern (%)	54,4	41,3	11,7
95 %-KI	(45,67; 63,13)	(33,77; 51,70)	(–0,87; 23,83)
Tag 183			
Anzahl Responder (n)	64	55	–
Anteil an Respondern (%)	51,2	45,5	4,8
95 %-KI	(42,82; 60,41)	(37,61; 55,61)	(–7,70; 17,13)
Körperliche Funktion			
Tag 8			
Anzahl Responder (n)	34	32	–
Anteil an Respondern (%)	27,2	26,4	2,3
95 %-KI	(20,27; 36,40)	(18,59; 34,30)	(–8,97; 13,49)
Tag 29			
Anzahl Responder (n)	57	47	–

Statistik	Ravulizumab (N=125)	Eculizumab (N=121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Anteil an Respondern (%)	45,6	38,8	6,7
95 %-KI	(36,87; 54,33)	(30,43; 47,90)	(–5,60; 18,76)
Tag 71			
Anzahl Responder (n)	57	49	–
Anteil an Respondern (%)	45,6	40,5	4,8
95 %-KI	(36,87; 54,33)	(32,04; 49,63)	(–7,57; 16,90)
Tag 127			
Anzahl Responder (n)	64	51	–
Anteil an Respondern (%)	51,2	42,1	8,5
95 %-KI	(42,44; 59,96)	(33,97; 51,75)	(–4,03; 20,60)
Tag 183			
Anzahl Responder (n)	60	53	–
Anteil an Respondern (%)	48,0	43,8	3,7
95 %-KI	(39,24; 56,76)	(35,61; 53,47)	(–8,68; 16,00)
Fatigue			
Tag 8			
Anzahl Responder (n)	57	57	–
Anteil an Respondern (%)	45,6	47,1	0,8
95 %-KI	(38,57; 56,43)	(38,21; 56,00)	(–11,60; 13,26)
Tag 29			
Anzahl Responder (n)	80	67	–
Anteil an Respondern (%)	64,0	55,4	8,3
95 %-KI	(55,59; 72,41)	(46,95; 64,72)	(–3,90; 20,27)
Tag 71			
Anzahl Responder (n)	86	69	–
Anteil an Respondern (%)	68,8	57,0	11,4
95 %-KI	(60,68; 76,92)	(48,66; 66,34)	(–0,65; 23,09)
Tag 127			
Anzahl Responder (n)	88	71	–
Anteil an Respondern (%)	70,4	58,7	10,7
95 %-KI	(62,40; 78,40)	(50,85; 68,48)	(–1,25; 22,33)
Tag 183			
Anzahl Responder (n)	92	77	–
Anteil an Respondern (%)	73,6	63,6	9,1
95 %-KI	(65,87; 81,33)	(56,12; 73,29)	(–2,51; 20,46)

Statistik	Ravulizumab (N=125)	Eculizumab (N=121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Die prozentualen Anteile basieren auf der Gesamtzahl an Patienten in jeder Gruppe. Das KI für die Differenz des prozentualen Anteils an Respondern zwischen den Behandlungsgruppen wurde mithilfe der stratifizierten Newcombe-Methode berechnet. Die Stratifizierungsmerkmale waren die beobachteten Stratifizierungsgruppen nach Transfusionsvorgeschichte (EK-Einheiten im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation) und Screening-LDH-Spiegel. Responder waren alle Patienten, die zur jeweiligen Studienvisite eine Verbesserung der jeweiligen Subskala des EORTC QLQ-C30 von mindestens 10 Punkten erreicht hatten.			

Abbildung 4-34 bis Abbildung 4-36 sowie Tabelle 4-112 zeigen die Ergebnisse der Responder-Analyse der Veränderung zur Baseline bis Tag 183 (Woche 26) der Subskalen *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität, Körperliche Funktion* sowie *Fatigue* des EORTC QLQ-C30. Diese drei Subskalen wurden für die Responder-Analyse ausgewählt, da sie im Hinblick auf die Krankheitslast der Erkrankung PNH eine besondere Relevanz zeigen. Es waren alle Patienten Responder, die zur jeweiligen Studienvisite eine Verbesserung in der jeweiligen Subskala des EORTC QLQ-C30 von mindestens 10 Punkten erreicht hatten. Der prozentuale Anteil an Respondern war unter der Behandlung mit Ravulizumab für die Subskalen *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität* und *Körperliche Funktion* zu allen Studienvisiten und für die Subskala *Fatigue* ab Tag 29 jeweils größer als unter der Behandlung mit Eculizumab.

Für die Subskala *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität* zeigten an Tag 127 54,4 % (95 %-KI = [45,7; 63,1]) der Patienten der Ravulizumab-Behandlungsgruppe eine Response, während in der Eculizumab-Behandlungsgruppe lediglich 41,3 % (95 %-KI = [33,8; 51,7]) der Patienten Responder waren. Die Differenz zwischen den Behandlungsarmen betrug 11,7 % (95 %-KI = [−0,9; 23,8]). An Tag 183 waren unter der Behandlung mit Ravulizumab 51,2 % (95 %-KI = [42,8; 60,4]) der Patienten Responder. Unter der Behandlung mit Eculizumab zeigten 45,5 % (95 %-KI = [–37,6; 55,6]) der Patienten eine Response. Die Differenz des prozentualen Anteils an Respondern zwischen den Behandlungsarmen betrug am Ende der PEP an Tag 183 4,4 % (95 %-KI = [−7,7; 17,1]) zugunsten von Ravulizumab.

Für die Subskala *Körperliche Funktion* zeigten an Tag 127 51,2 % (95 %-KI = [42,4; 60,0]) der Patienten der Ravulizumab-Behandlungsgruppe eine Response, während in der Eculizumab-Behandlungsgruppe 42,1 % (95 %-KI = [34,0; 51,8]) der Patienten Responder waren. Die Differenz zwischen den Behandlungsarmen betrug 8,5 % (95 %-KI = [–4,0; 20,6]). An Tag 183 waren unter der Behandlung mit Ravulizumab 48,0 % (95 %-KI = [39,2; 56,8]) der Patienten Responder. Unter der Behandlung mit Eculizumab zeigten 43,8 % (95 %-KI = [35,6; 53,5]) der Patienten eine Response. Die Differenz des prozentualen Anteils an Respondern zwischen den Behandlungsarmen betrug am Ende der PEP an Tag 183 3,7 % (95 %-KI = [−8,7; 16,0]) zugunsten von Ravulizumab.

Für die Subskala *Fatigue* zeigten an Tag 71 68,8 % (95 %-KI = [60,7; 76,9]) der Patienten der Ravulizumab-Behandlungsgruppe eine Response, während in der Eculizumab-Behandlungsgruppe 57,0 % (95 %-KI = [48,7; 66,3]) der Patienten Responder waren. Die

Differenz zwischen den Behandlungsarmen betrug 11,4 % (95 %-KI = [–0,7; 23,1]). An Tag 183 waren unter der Behandlung mit Ravulizumab 73,6 % (95 %-KI = [65,9; 81,3]) der Patienten Responder. Unter der Behandlung mit Eculizumab zeigten 63,6 % (95 %-KI = [56,1; 73,3]) der Patienten eine Response. Die Differenz des prozentualen Anteils an Respondern zwischen den Behandlungsarmen betrug am Ende der PEP an Tag 183 9,1 % (95 %-KI = [–2,5; 20,5]) zugunsten von Ravulizumab.

Somit zeigte sich im Hinblick auf den Anteil der Patienten, die klinisch relevante Verbesserungen bei den für die Erkrankung PNH besonders relevanten Subskalen des EORTC QLQ-C30 zeigten, eine deutliche numerische Überlegenheit von Ravulizumab.

Extensionsphase (EP)

Deskriptive Analysen

Tabelle 4-113: Beobachtete Werte und Veränderung zur Baseline in der Subskala *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität* des EORTC QLQ-C30 bis Tag 365 (Woche 52) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (Extensionsset) mit Ravulizumab

Statistik	Ravulizumab (N = 124)		Eculizumab zu Ravulizumab (N = 119)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Baseline				
n	124	–	119	–
Mittelwert (SD)	56,3 (20,26)	–	56,9 (19,96)	–
Median	54,2	–	58,3	–
Min; Max	8,3; 100,0	–	8,3; 100,0	–
Tag 8				
n	119	119	119	119
Mittelwert (SD)	63,0 (18,90)	6,7 (16,57)	62,9 (17,65)	6,0 (16,10)
Median	66,7	0,0	66,7	0,0
Min; Max	16,7; 100,0	–33,3; 66,6	16,7; 100,0	–33,3; 66,7
Tag 29				
n	124	124	119	119
Mittelwert (SD)	68,3 (19,85)	12,0 (19,86)	68,3 (16,15)	11,4 (18,53)
Median	66,7	16,6	66,7	8,4
Min; Max	16,7; 100,0	–33,3; 83,3	25,0; 100,0	–25,0; 66,7
Tag 71				
n	124	124	117	117
Mittelwert (SD)	66,8 (18,73)	10,5 (19,77)	67,3 (18,31)	10,7 (21,91)

Statistik	Ravulizumab (N = 124)		Eculizumab zu Ravulizumab (N = 119)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Median	66,7	12,5	66,7	8,3
Min; Max	16,7; 100,0	–33,4; 83,3	33,3; 100,0	–50,0; 75,0
Tag 127				
n	124	124	117	117
Mittelwert (SD)	69,2 (19,36)	12,9 (20,17)	67,4 (18,98)	10,5 (22,51)
Median	66,7	16,6	66,7	8,3
Min; Max	8,3; 100,0	–33,4; 83,3	16,7; 100,0	–66,6; 75,0
Tag 183				
n	123	123	118	118
Mittelwert (SD)	69,8 (19,88)	13,3 (21,50)	69,8 (16,94)	12,8 (21,83)
Median	66,7	16,6	66,7	8,3
Min; Max	16,7; 100,0	–41,7; 83,3	16,7; 100,0	–41,7; 75,0
Tag 365				
n	118	118	111	111
Mittelwert (SD)	70,9 (21,32)	14,7 (22,85)	67,7 (18,77)	10,1 (21,68)
Median	75,0	16,6	66,7	8,3
Min; Max	0,0; 100,0	–66,7; 83,3	25,0; 100,0	–50,0; 75,0

Die absolute und die prozentuale Veränderung zur Baseline ist nur für Patienten dargestellt, von denen zur Baseline und zur jeweiligen Studienvisite Daten vorlagen.

Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

Die Werte jeder Subskala des EORTC QLQ-C30 reichen von 0 bis 100 %, wobei höhere Werte einen höheren Grad einer Response anzeigen. Somit zeigt ein hoher Wert in einer Funktionsskala einen höheren Funktionsgrad an, gleichzeitig zeigt ein hoher Wert in einer Symptomskala auch einen höheren Grad der Symptomatik/der Schwierigkeit an.

Die bis Tag 365 (Woche 52) beobachteten Werte der Subskala *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität* des EORTC QLQ-C30 sowie die absolute Veränderung zur Baseline sind in Tabelle 4-113 dargestellt. Nach 52 Wochen Behandlung mit Ravulizumab erreichten die Patienten in der Subskala *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität* eine mittlere Punktzahl (SD) von 70,9 (21,3) Punkten. Damit war der Wert im Vergleich zur Baseline im Mittel (SD) um 14,7 (22,9) Punkte gestiegen. Die Patienten, die in der EP von einer Behandlung mit Eculizumab auf eine Behandlung mit Ravulizumab umgestellt worden waren, hatten in der Subskala *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität* an Tag 365 im Mittel (SD) eine Punktzahl von 67,7 (18,8) Punkten. Damit war der Wert dieser Patientengruppe im Vergleich zur Baseline im Durchschnitt (SD) um 10,1 (21,7) Punkte gestiegen.

An Tag 365 der Studie war die absolute Verbesserung in der Subskala *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität* bei den Patienten, die bis zu diesem Zeitpunkt insgesamt 52 Wochen mit Ravulizumab behandelt worden waren, höher als bei Patienten, die in der EP von einer Behandlung mit Eculizumab auf eine Behandlung mit Ravulizumab umgestellt worden waren.

Tabelle 4-114: Beobachtete Werte und Veränderung zur Baseline in den Funktionsskalen (*Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion, Soziale Funktion* des EORTC QLQ-C30 bis Tag 365 (Woche 52) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (Extensionsset) mit Ravulizumab

Statistik	Ravulizumab (N = 124)		Eculizumab zu Ravulizumab (N = 119)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Körperliche Funktion				
Baseline				
n	124	–	119	–
Mittelwert (SD)	76,7 (17,05)	–	76,1 (17,61)	–
Median	80,0	–	80,0	–
Min; Max	26,7; 100,0	–	20,0; 100,0	–
Tag 8				
n	119	119	119	119
Mittelwert (SD)	83,4 (14,51)	6,7 (13,25)	81,8 (15,72)	5,8 (13,22)
Median	86,7	6,6	86,7	6,6
Min; Max	46,7; 100,0	–20,0; 53,3	20,0; 100,0	–20,0; 60,0
Tag 29				
n	124	124	119	119
Mittelwert (SD)	88,2 (13,88)	11,4 (15,20)	85,5 (15,38)	9,5 (14,25)
Median	93,3	6,7	86,7	6,7
Min; Max	33,3; 100,0	–26,7; 66,7	20,0; 100,0	–20,0; 66,7
Tag 71				
n	124	124	118	118
Mittelwert (SD)	89,2 (12,45)	12,5 (15,37)	85,9 (15,31)	9,9 (16,87)
Median	93,3	6,7	86,7	6,7
Min; Max	60,0; 100,0	–13,4; 66,7	20,0; 100,0	–53,3; 66,7
Tag 127				

Statistik	Ravulizumab (N = 124)		Eculizumab zu Ravulizumab (N = 119)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
n	124	124	119	119
Mittelwert (SD)	90,3 (12,70)	13,5 (15,58)	86,8 (16,56)	10,7 (17,72)
Median	93,3	13,3	93,3	6,7
Min; Max	46,7; 100,0	–6,7; 66,7	6,7; 100,0	–53,3; 66,7
Tag 183				
n	124	124	119	119
Mittelwert (SD)	89,8 (13,43)	13,1 (15,68)	87,6 (14,16)	11,5 (17,61)
Median	93,3	6,7	93,3	6,7
Min; Max	33,3; 100,0	–13,3; 66,7	26,7; 100,0	–46,6; 73,3
Tag 365				
n	118	118	111	111
Mittelwert (SD)	90,1 (14,23)	13,3 (17,61)	87,7 (16,01)	10,3 (16,81)
Median	93,3	6,7	93,3	6,7
Min; Max	20,0; 100,0	–40,0; 73,3	26,7; 100,0	–46,6; 60,0
Rollenfunktion				
Baseline				
n	124	–	119	–
Mittelwert (SD)	71,8 (25,16)	–	72,5 (25,45)	–
Median	66,7	–	66,7	–
Min; Max	0,0; 100,0	–	0,0; 100,0	–
Tag 8				
n	119	119	119	119
Mittelwert (SD)	79,0 (23,91)	7,1 (21,86)	77,6 (23,61)	5,0 (18,86)
Median	83,3	0,0	83,3	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–50,0; 66,7	0,0; 100,0	–50,0; 66,7
Tag 29				
n	124	124	119	119
Mittelwert (SD)	87,1 (19,80)	15,3 (23,81)	83,2 (20,41)	10,6 (24,71)
Median	100,0	8,3	100,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–33,4; 66,7	16,7; 100,0	–50,0; 100,0

Statistik	Ravulizumab (N = 124)		Eculizumab zu Ravulizumab (N = 119)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Tag 71				
n	124	124	118	118
Mittelwert (SD)	91,8 (15,40)	20,0 (22,28)	83,6 (23,06)	11,2 (26,15)
Median	100,0	16,7	100,0	16,6
Min; Max	33,3; 100,0	–33,3; 83,3	16,7; 100,0	–83,3; 83,3
Tag 127				
n	124	124	119	119
Mittelwert (SD)	89,0 (19,35)	17,2 (24,22)	83,1 (24,54)	10,5 (26,02)
Median	100,0	16,6	100,0	0,0
Min; Max	33,3; 100,0	–50,0; 83,3	0,0; 100,0	–83,3; 100,0
Tag 183				
n	124	124	119	119
Mittelwert (SD)	89,1 (19,60)	17,3 (25,18)	88,2 (17,27)	15,7 (24,38)
Median	100,0	16,7	100,0	16,7
Min; Max	0,0; 100,0	–33,4; 83,3	33,3; 100,0	–66,7; 83,3
Tag 365				
n	118	118	111	111
Mittelwert (SD)	90,3 (18,91)	18,2 (25,40)	87,5 (19,91)	14,3 (26,67)
Median	100,0	16,6	100,0	16,6
Min; Max	0,0; 100,0	–50,0; 83,3	0,0; 100,0	–66,7; 100,0
Emotionale Funktion				
Baseline				
n	124	–	119	–
Mittelwert (SD)	74,1 (22,60)	–	75,3 (20,41)	–
Median	75,0	–	75,0	–
Min; Max	0,0; 100,0	–	8,3; 100,0	–
Tag 8				
n	119	119	119	119
Mittelwert (SD)	82,7 (19,77)	8,6 (15,54)	82,4 (18,83)	7,1 (16,56)
Median	91,7	8,3	91,7	8,3

Statistik	Ravulizumab (N = 124)		Eculizumab zu Ravulizumab (N = 119)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Min; Max	33,3; 100,0	–25,0; 58,3	0,0; 100,0	–58,3; 58,4
Tag 29				
n	124	124	119	119
Mittelwert (SD)	87,7 (17,15)	13,6 (18,72)	86,3 (17,65)	11,0 (17,89)
Median	100,0	8,3	91,7	8,3
Min; Max	8,3; 100,0	–33,3; 66,7	8,3; 100,0	–50,0; 66,7
Tag 71				
n	124	124	117	117
Mittelwert (SD)	88,3 (17,93)	14,2 (18,24)	87,0 (16,75)	11,8 (19,15)
Median	100,0	8,3	91,7	8,3
Min; Max	8,3; 100,0	–33,4; 75,0	16,7; 100,0	–33,4; 83,3
Tag 127				
n	124	124	117	117
Mittelwert (SD)	90,1 (14,63)	16,0 (19,29)	87,0 (17,83)	11,9 (20,81)
Median	100,0	8,4	91,7	8,4
Min; Max	33,3; 100,0	–16,7; 75,0	33,3; 100,0	–66,7; 75,0
Tag 183				
n	123	123	118	118
Mittelwert (SD)	90,0 (16,17)	15,9 (18,74)	88,4 (15,37)	13,3 (20,48)
Median	100,0	8,4	100,0	8,3
Min; Max	33,3; 100,0	–25,0; 75,0	33,3; 100,0	–50,0; 83,4
Tag 365				
n	118	118	111	111
Mittelwert (SD)	87,9 (17,96)	13,8 (19,37)	88,1 (16,23)	11,7 (18,20)
Median	100,0	8,4	100,0	8,3
Min; Max	25,0; 100,0	–33,4; 75,0	33,3; 100,0	–33,4; 66,7
Kognitive Funktion				
Baseline				
n	124	–	119	–
Mittelwert (SD)	80,8 (21,88)	–	78,3 (24,12)	–

Statistik	Ravulizumab (N = 124)		Eculizumab zu Ravulizumab (N = 119)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Median	83,3	–	83,3	–
Min; Max	0,0; 100,0	–	0,0; 100,0	–
Tag 8				
n	119	119	119	119
Mittelwert (SD)	84,4 (19,13)	3,5 (17,07)	84,2 (19,51)	5,9 (15,73)
Median	83,3	0,0	83,3	0,0
Min; Max	33,3; 100,0	–50,0; 66,7	16,7; 100,0	–16,7; 66,6
Tag 29				
n	124	124	119	119
Mittelwert (SD)	87,5 (17,86)	6,7 (19,24)	88,4 (18,98)	10,1 (18,94)
Median	100,0	0,0	100,0	0,0
Min; Max	33,3; 100,0	–33,4; 100,0	0,0; 100,0	–16,7; 83,3
Tag 71				
n	124	124	117	117
Mittelwert (SD)	88,7 (15,55)	7,9 (19,87)	87,7 (19,25)	9,7 (18,98)
Median	100,0	0,0	100,0	0,0
Min; Max	33,3; 100,0	–33,3; 66,7	0,0; 100,0	–66,7; 66,7
Tag 127				
n	124	124	117	117
Mittelwert (SD)	89,9 (15,44)	9,1 (20,31)	88,2 (18,71)	10,1 (22,10)
Median	100,0	0,0	100,0	0,0
Min; Max	33,3; 100,0	–33,3; 100,0	0,0; 100,0	–50,0; 83,3
Tag 183				
n	123	123	118	118
Mittelwert (SD)	89,3 (17,09)	8,4 (22,01)	89,8 (16,16)	11,7 (20,71)
Median	100,0	0,0	100,0	0,0
Min; Max	16,7; 100,0	–50,0; 100,0	33,3; 100,0	–33,3; 83,3
Tag 365				
n	118	118	111	111
Mittelwert (SD)	89,0 (17,05)	8,2 (21,87)	88,1 (18,31)	8,4 (18,79)

Statistik	Ravulizumab (N = 124)		Eculizumab zu Ravulizumab (N = 119)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Median	100,0	0,0	100,0	0,0
Min; Max	16,7; 100,0	–33,4; 83,3	16,7; 100,0	–33,4; 66,7
Soziale Funktion				
Baseline				
n	124	–	119	–
Mittelwert (SD)	76,9 (24,11)	–	74,7 (25,93)	–
Median	83,3	–	83,3	–
Min; Max	0,0; 100,0	–	0,0; 100,0	–
Tag 8				
n	119	119	119	119
Mittelwert (SD)	85,2 (19,26)	8,3 (19,75)	80,4 (23,63)	5,7 (21,42)
Median	100,0	0,0	83,3	0,0
Min; Max	16,7; 100,0	–33,4; 66,7	0,0; 100,0	–66,7; 83,3
Tag 29				
n	124	124	118	118
Mittelwert (SD)	89,8 (16,95)	12,9 (22,06)	84,7 (22,39)	10,0 (22,76)
Median	100,0	0,0	100,0	0,0
Min; Max	16,7; 100,0	–50,0; 83,3	0,0; 100,0	–100,0; 100,0
Tag 71				
n	124	124	117	117
Mittelwert (SD)	91,0 (16,10)	14,1 (21,88)	86,9 (17,89)	12,4 (23,38)
Median	100,0	8,3	100,0	0,0
Min; Max	33,3; 100,0	–66,7; 100,0	33,3; 100,0	–50,0; 83,3
Tag 127				
n	124	124	117	117
Mittelwert (SD)	91,3 (15,39)	14,4 (21,60)	86,2 (19,60)	11,5 (23,41)
Median	100,0	0,0	100,0	0,0
Min; Max	33,3; 100,0	–16,7; 100,0	16,7; 100,0	–50,0; 100,0
Tag 183				
n	123	123	118	118
Mittelwert	90,6 (18,25)	13,7 (25,34)	86,3 (20,16)	11,3 (25,21)

Statistik	Ravulizumab (N = 124)		Eculizumab zu Ravulizumab (N = 119)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
(SD)				
Median	100,0	16,6	100,0	0,0
Min; Max	16,7; 100,0	–66,7; 100,0	16,7; 100,0	–33,4; 100,0
Tag 365				
n	118	118	111	111
Mittelwert (SD)	91,9 (18,07)	15,1 (24,84)	90,7 (15,99)	16,1 (23,13)
Median	100,0	16,6	100,0	16,6
Min; Max	0,0; 100,0	–66,7; 100,0	33,3; 100,0	–33,3; 100,0

Die absolute und die prozentuale Veränderung zur Baseline ist nur für Patienten dargestellt, von denen zur Baseline und zur jeweiligen Studienvisite Daten vorlagen.

Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

Die Werte jeder Subskala des EORTC QLQ-C30 reichen von 0 bis 100 %, wobei höhere Werte einen höheren Grad einer Response anzeigen. Somit zeigt ein hoher Wert in einer Funktionsskala einen höheren Funktionsgrad an, gleichzeitig zeigt ein hoher Wert in einer Symptomskala auch einen höheren Grad der Symptomatik/der Schwierigkeit an.

Die bis Tag 365 (Woche 52) beobachteten Werte der Funktionsskalen *Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion* sowie *Soziale Funktion* des EORTC QLQ-C30 sowie die absolute Veränderung zur Baseline sind in Tabelle 4-114 dargestellt.

Nach 52 Wochen Behandlung mit Ravulizumab erreichten die Patienten in der Funktionsskala *Körperliche Funktion* eine mittlere Punktzahl (SD) von 90,1 (14,2) Punkten. Damit war der Wert im Vergleich zur Baseline im Mittel (SD) um 13,3 (17,6) Punkte gestiegen. Die Patienten, die in der EP von einer Behandlung mit Eculizumab auf eine Behandlung mit Ravulizumab umgestellt worden waren, hatten in der Funktionsskala *Körperliche Funktion* an Tag 365 im Mittel (SD) eine Punktzahl von 87,7 (16,0) Punkten. Damit war der Wert dieser Patientengruppe im Vergleich zur Baseline im Durchschnitt (SD) um 10,3 (16,8) Punkte gestiegen.

Für die Funktionsskala *Rollenfunktion* erreichten die Patienten nach 52 Wochen Behandlung mit Ravulizumab eine mittlere Punktzahl (SD) von 90,3 (18,9) Punkten. Damit war der Wert im Vergleich zur Baseline im Mittel (SD) um 18,2 (25,4) Punkte gestiegen. Die Patienten, die in der EP von einer Behandlung mit Eculizumab auf eine Behandlung mit Ravulizumab umgestellt worden waren, hatten in der Funktionsskala *Rollenfunktion* an Tag 365 im Mittel (SD) eine Punktzahl von 87,5 (19,9) Punkten. Damit war der Wert dieser Patientengruppe im Vergleich zur Baseline im Durchschnitt (SD) um 14,3 (26,7) Punkte gestiegen.

Für die Funktionsskala *Emotionale Funktion* erreichten die Patienten nach 52 Wochen Behandlung mit Ravulizumab eine mittlere Punktzahl (SD) von 87,9 (18,0) Punkten. Damit

war der Wert im Vergleich zur Baseline im Mittel (SD) um 13,8 (19,4) Punkte gestiegen. Die Patienten, die in der EP von einer Behandlung mit Eculizumab auf eine Behandlung mit Ravulizumab umgestellt worden waren, hatten in der Funktionsskala *Emotionale Funktion* an Tag 365 im Mittel (SD) eine Punktzahl von 88,1 (16,2) Punkten. Damit war der Wert dieser Patientengruppe im Vergleich zur Baseline im Durchschnitt (SD) um 11,7 (18,2) Punkte gestiegen.

Für die Funktionsskala *Kognitive Funktion* erreichten die Patienten nach 52 Wochen Behandlung mit Ravulizumab einen mittleren Wert (SD) von 89,0 (17,1) Punkten. Damit war der Wert im Vergleich zur Baseline im Mittel (SD) um 8,2 (21,9) Punkte gestiegen. Die Patienten, die in der EP von einer Behandlung mit Eculizumab auf eine Behandlung mit Ravulizumab umgestellt worden waren, hatten in der Funktionsskala *Kognitive Funktion* an Tag 365 im Mittel (SD) eine Punktzahl von 88,1 (18,3) Punkten. Damit war der Wert dieser Patientengruppe im Vergleich zur Baseline im Durchschnitt (SD) um 8,4 (18,8) Punkte gestiegen.

Für die Funktionsskala *Soziale Funktion* erreichten die Patienten beider Gruppen eine vergleichbare Steigerung bis Tag 365: Nach 52 Wochen Behandlung mit Ravulizumab erreichten Patienten einen mittleren Wert (SD) von 91,9 (18,1) Punkten. Damit war der Wert im Vergleich zur Baseline im Mittel (SD) um 15,1 (24,8) Punkte gestiegen. Die Patienten, die in der EP von einer Behandlung mit Eculizumab auf eine Behandlung mit Ravulizumab umgestellt worden waren, erreichten in der Funktionsskala *Soziale Funktion* an Tag 365 im Mittel (SD) einen Mittelwert von 90,7 (16,0) Punkten. Damit war der Wert dieser Patientengruppe im Vergleich zur Baseline im Durchschnitt (SD) um 16,1 (23,1) Punkte gestiegen.

Somit war an Tag 365 der Studie die absolute Verbesserung in der Mehrzahl der Funktionsskalen (*Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion*) bei den durchgängig mit Ravulizumab behandelten Patienten höher als bei Patienten, die in der EP von einer Behandlung mit Eculizumab auf eine Behandlung mit Ravulizumab umgestellt worden waren. Dies weist auf eine leicht überlegene Wirksamkeit durch Ravulizumab gegenüber Eculizumab hin.

Tabelle 4-115: Beobachtete Werte und Veränderung zur Baseline in den Symptomskalen (*Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö)* und der Subskala *finanzielle Schwierigkeiten* des EORTC QLQ-C30 bis Tag 365 (Woche 52) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (Extensionsset) mit Ravulizumab

Statistik	Ravulizumab (N = 124)		Eculizumab zu Ravulizumab (N = 119)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Fatigue				
Baseline				

Statistik	Ravulizumab (N = 124)		Eculizumab zu Ravulizumab (N = 119)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
n	124	–	119	–
Mittelwert (SD)	39,1 (22,70)	–	37,8 (23,32)	–
Median	33,3	–	33,3	–
Min; Max	0,0; 100,0	–	0,0; 100,0	–
Tag 8				
n	119	119	119	119
Mittelwert (SD)	29,5 (19,60)	–9,0 (18,54)	28,6 (19,81)	–9,1 (20,12)
Median	33,3	0,0	33,3	0,0
Min; Max	0,0; 77,8	–66,7; 33,3	0,0; 100,0	–66,7; 33,4
Tag 29				
n	124	124	119	119
Mittelwert (SD)	23,0 (21,41)	–16,0 (21,08)	24,9 (18,12)	–12,8 (21,27)
Median	22,2	–11,1	22,2	–11,1
Min; Max	0,0; 88,9	–100,0; 33,4	0,0; 88,9	–88,9; 33,3
Tag 71				
n	124	124	118	118
Mittelwert (SD)	22,5 (20,11)	–16,6 (21,84)	24,8 (21,58)	–12,9 (26,88)
Median	22,2	–11,1	22,2	–11,1
Min; Max	0,0; 77,8	–88,9; 44,5	0,0; 88,9	–88,9; 88,9
Tag 127				
n	124	124	119	119
Mittelwert (SD)	20,1 (19,96)	–18,9 (22,63)	23,3 (22,32)	–14,4 (27,00)
Median	11,1	–22,2	22,2	–11,1
Min; Max	0,0; 88,9	–100,0; 33,4	0,0; 100,0	–88,9; 66,7
Tag 183				
n	124	124	119	119
Mittelwert (SD)	19,1 (21,41)	–19,9 (24,40)	19,1 (18,57)	–18,6 (24,49)
Median	11,1	–22,2	22,2	–11,2
Min; Max	0,0; 88,9	–100,0; 55,6	0,0; 88,9	–88,9; 55,6
Tag 365				

Statistik	Ravulizumab (N = 124)		Eculizumab zu Ravulizumab (N = 119)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
n	118	118	111	111
Mittelwert (SD)	20,3 (21,02)	–18,7 (25,61)	22,1 (21,48)	–15,1 (24,38)
Median	16,7	–22,2	22,2	–11,1
Min; Max	0,0; 100,0	–88,9; 66,7	0,0; 88,9	–77,8; 55,6
Übelkeit und Erbrechen				
Baseline				
n	124	–	119	–
Mittelwert (SD)	6,2 (12,66)	–	7,4 (14,51)	–
Median	0,0	–	0,0	–
Min; Max	0,0; 66,7	–	0,0; 100,0	–
Tag 8				
n	119	119	119	119
Mittelwert (SD)	3,8 (8,80)	–2,7 (14,23)	6,0 (12,79)	–1,4 (15,43)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 50,0	–66,7; 50,0	0,0; 66,7	–100,0; 50,0
Tag 29				
n	124	124		
Mittelwert (SD)	1,3 (5,46)	–4,8 (12,54)	119	119
Median	0,0	0,0	2,8 (9,29)	–4,6 (15,02)
Min; Max	0,0; 33,3	–66,7; 33,3	0,0	0,0
Tag 71				
n	123	123	118	118
Mittelwert (SD)	1,6 (6,19)	–4,5 (13,17)	2,3 (6,51)	–5,2 (15,67)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 33,3	–66,7; 33,3	0,0; 33,3	–100,0; 33,3
Tag 127				
n	124	124	119	119
Mittelwert (SD)	3,4 (11,04)	–2,8 (14,06)	2,0 (7,88)	–5,5 (16,55)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–66,7; 50,0	0,0; 66,7	–100,0; 66,7

Statistik	Ravulizumab (N = 124)		Eculizumab zu Ravulizumab (N = 119)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Tag 183				
n	124	124	119	119
Mittelwert (SD)	2,0 (6,23)	–4,2 (13,04)	3,1 (10,17)	–4,3 (16,16)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 33,3	–66,7; 16,7	0,0; 50,0	–100,0; 50,0
Tag 365				
n	118	118	111	111
Mittelwert (SD)	2,1 (7,08)	–3,8 (12,21)	2,3 (6,92)	–5,3 (12,91)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 33,3	–66,7; 16,7	0,0; 33,3	–83,3; 16,7
Schmerzen				
Baseline				
n	124	–	119	–
Mittelwert (SD)	18,3 (23,13)	–	15,5 (21,00)	–
Median	16,7	–	0,0	–
Min; Max	0,0; 83,3	–	0,0; 100,0	–
Tag 8				
n	119	119	119	119
Mittelwert (SD)	18,2 (21,70)	0,1 (21,96)	14,6 (19,23)	–1,0 (21,62)
Median	16,7	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 83,3	–66,7; 66,7	0,0; 100,0	–100,0; 66,7
Tag 29				
n	124	124	119	119
Mittelwert (SD)	9,4 (16,63)	–8,9 (20,43)	10,6 (15,90)	–4,9 (21,19)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 83,3	–66,7; 33,3	0,0; 66,7	–100,0; 66,7
Tag 71				
n	124	124	117	117
Mittelwert (SD)	9,3 (17,56)	–9,0 (22,83)	9,4 (17,42)	–6,4 (25,69)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0

Statistik	Ravulizumab (N = 124)		Eculizumab zu Ravulizumab (N = 119)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Min; Max	0,0; 83,3	–66,7; 83,3	0,0; 100,0	–100,0; 100,0
Tag 127				
n	124	124	117	117
Mittelwert (SD)	9,4 (17,94)	–8,9 (23,61)	10,4 (18,40)	–5,1 (24,70)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 66,7	–83,3; 66,7	0,0; 100,0	–100,0; 100,0
Tag 183				
n	123	123	117	117
Mittelwert (SD)	7,3 (15,98)	–10,8 (22,98)	8,1 (16,46)	–7,5 (23,41)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 83,3	–83,3; 66,6	0,0; 83,3	–100,0; 66,6
Tag 365				
n	118	118	111	111
Mittelwert (SD)	8,3 (16,70)	–10,0 (24,47)	7,4 (13,97)	–7,1 (20,29)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–83,3; 50,0	0,0; 50,0	–100,0; 50,0
Dyspnoe				
Baseline				
n	124	–	119	–
Mittelwert (SD)	27,1 (25,64)	–	29,7 (25,97)	–
Median	33,3	–	33,3	–
Min; Max	0,0; 100,0	–	0,0; 100,0	–
Tag 8				
n	119	119	119	119
Mittelwert (SD)	20,4 (23,81)	–6,4 (18,04)	20,4 (22,17)	–9,2 (18,38)
Median	0,0	0,0	33,3	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–66,7; 33,4	0,0; 100,0	–66,7; 33,4
Tag 29				
n	124	124	119	119
Mittelwert (SD)	16,9 (22,29)	–10,2 (22,16)	17,9 (22,46)	–11,8 (23,20)

Statistik	Ravulizumab (N = 124)		Eculizumab zu Ravulizumab (N = 119)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–66,7; 66,7	0,0; 100,0	–100,0; 33,4
Tag 71				
n	124	124	118	118
Mittelwert (SD)	15,0 (22,23)	–12,1 (25,26)	19,5 (23,99)	–10,5 (25,67)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–100,0; 100,0	0,0; 100,0	–66,7; 66,7
Tag 127				
n	124	124	119	119
Mittelwert (SD)	13,2 (20,74)	–14,0 (23,70)	16,2 (25,25)	–13,4 (27,56)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 66,7	–100,0; 33,4	0,0; 100,0	–100,0; 66,7
Tag 183				
n	124	124	119	119
Mittelwert (SD)	13,2 (19,85)	–14,0 (24,82)	12,6 (19,87)	–17,1 (25,99)
Median	0,0	0,0	0,0	–33,3
Min; Max	0,0; 100,0	–100,0; 66,7	0,0; 100,0	–66,7; 66,7
Tag 365				
n	118	118	111	111
Mittelwert (SD)	13,6 (21,45)	–14,1 (29,37)	16,8 (23,73)	–12,0 (23,27)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–100,0; 66,7	0,0; 100,0	–66,7; 66,7
Schlaflosigkeit				
Baseline				
n	124	–	119	–
Mittelwert (SD)	26,9 (30,26)	–	25,8 (29,25)	–
Median	33,3	–	33,3	–
Min; Max	0,0; 100,0	–	0,0; 100,0	–
Tag 8				
n	119	119	119	119
Mittelwert	19,9 (25,05)	–7,3 (23,83)	16,0 (23,71)	–9,8 (27,91)

Statistik	Ravulizumab (N = 124)		Eculizumab zu Ravulizumab (N = 119)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
(SD)				
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–100,0; 66,7	0,0; 100,0	–100,0; 100,0
Tag 29				
n	124	124	119	119
Mittelwert (SD)	16,1 (21,87)	–10,8 (26,73)	13,7 (21,44)	–12,0 (25,57)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–100,0; 33,4	0,0; 100,0	–100,0; 33,4
Tag 71				
n	124	124	118	118
Mittelwert (SD)	14,5 (24,13)	–12,4 (28,98)	14,1 (22,39)	–11,9 (23,68)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–100,0; 66,7	0,0; 100,0	–100,0; 33,4
Tag 127				
n	124	124	119	119
Mittelwert (SD)	14,2 (22,56)	–12,6 (26,06)	14,3 (22,78)	–11,5 (28,93)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–100,0; 33,4	0,0; 100,0	–100,0; 66,7
Tag 183				
n	124	124	119	119
Mittelwert (SD)	14,5 (23,37)	–12,4 (24,95)	12,9 (20,86)	–12,9 (29,79)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–100,0; 33,4	0,0; 100,0	–100,0; 66,7
Tag 365				
n	118	118	111	111
Mittelwert (SD)	15,5 (26,03)	–12,1 (30,72)	13,8 (24,40)	–10,5 (31,13)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–100,0; 66,7	0,0; 100,0	–100,0; 100,0
Appetitverlust				
Baseline				
n	124	–	119	–

Statistik	Ravulizumab (N = 124)		Eculizumab zu Ravulizumab (N = 119)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Mittelwert (SD)	12,6 (21,92)	–	15,7 (24,09)	–
Median	0,0	–	0,0	–
Min; Max	0,0; 100,0	–	0,0; 100,0	–
Tag 8				
n	118	118	119	119
Mittelwert (SD)	7,6 (15,34)	–5,4 (18,98)	8,7 (18,13)	–7,0 (21,20)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 66,7	–66,7; 33,3	0,0; 66,7	–66,7; 66,7
Tag 29				
n	124	124	119	119
Mittelwert (SD)	6,2 (13,68)	–6,5 (21,11)	4,5 (12,96)	–11,2 (22,67)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 66,7	–100,0; 66,7	0,0; 66,7	–100,0; 66,7
Tag 71				
n	123	123	118	118
Mittelwert (SD)	4,6 (13,03)	–7,9 (22,21)	6,2 (16,27)	–9,6 (26,54)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 66,7	–100,0; 66,7	0,0; 100,0	–100,0; 100,0
Tag 127				
n	124	124	119	119
Mittelwert (SD)	7,3 (15,64)	–5,4 (22,24)	6,2 (16,79)	–9,5 (24,60)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–100,0; 33,3	0,0; 100,0	–100,0; 100,0
Tag 183				
n	124	124	119	119
Mittelwert (SD)	5,4 (13,01)	–7,3 (22,71)	7,3 (19,48)	–8,4 (27,18)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 66,7	–100,0; 33,4	0,0; 100,0	–100,0; 100,0
Tag 365				
n	118	118	111	111

Statistik	Ravulizumab (N = 124)		Eculizumab zu Ravulizumab (N = 119)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Mittelwert (SD)	4,8 (14,63)	–7,9 (23,74)	4,8 (14,80)	–10,5 (24,61)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 66,7	–100,0; 66,7	0,0; 66,7	–100,0; 66,7
Obstipation				
Baseline				
n	124	–	119	–
Mittelwert (SD)	8,9 (18,08)	–	12,0 (21,14)	–
Median	0,0	–	0,0	–
Min; Max	0,0; 100,0	–	0,0; 100,0	–
Tag 8				
n	119	119	119	119
Mittelwert (SD)	6,4 (15,20)	–2,5 (12,39)	7,3 (18,49)	–4,8 (15,20)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 66,7	–33,4; 33,3	0,0; 100,0	–66,7; 33,4
Tag 29				
n	124	124	119	119
Mittelwert (SD)	7,3 (18,80)	–1,6 (17,45)	9,8 (20,05)	–2,2 (14,21)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–33,4; 100,0	0,0; 100,0	–33,4; 33,4
Tag 71				
n	124	124	118	118
Mittelwert (SD)	5,9 (14,74)	–3,0 (15,90)	7,3 (15,79)	–4,8 (17,03)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–66,7; 33,3	0,0; 66,7	–66,7; 33,4
Tag 127				
n	124	124	118	118
Mittelwert (SD)	4,8 (12,52)	–4,0 (13,83)	7,1 (17,35)	–5,1 (17,22)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 66,7	–33,4; 33,3	0,0; 100,0	–66,7; 33,4
Tag 183				

Statistik	Ravulizumab (N = 124)		Eculizumab zu Ravulizumab (N = 119)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
n	124	124	118	118
Mittelwert (SD)	6,2 (14,94)	–2,7 (18,32)	6,5 (17,02)	–5,6 (18,13)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–66,7; 66,7	0,0; 100,0	–66,7; 33,3
Tag 365				
n	118	118	111	111
Mittelwert (SD)	7,3 (17,50)	–1,4 (18,68)	8,7 (19,95)	–2,7 (18,05)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–66,7; 100,0	0,0; 100,0	–66,7; 66,7
Diarrhö				
Baseline				
n	124	–	119	–
Mittelwert (SD)	9,9 (18,99)	–	9,0 (16,62)	–
Median	0,0	–	0,0	–
Min; Max	0,0; 100,0	–	0,0; 100,0	–
Tag 8				
n	119	119	119	119
Mittelwert (SD)	5,3 (14,38)	–5,0 (17,15)	8,1 (15,00)	–0,8 (13,34)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 66,7	–100,0; 33,3	0,0; 66,7	–33,3; 33,3
Tag 29				
n	124	124	119	119
Mittelwert (SD)	5,1 (15,35)	–4,8 (17,36)	6,2 (14,36)	–2,8 (14,76)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–100,0; 33,4	0,0; 66,7	–33,3; 66,7
Tag 71				
n	124	124	117	117
Mittelwert (SD)	4,3 (14,70)	–5,6 (17,37)	4,8 (14,01)	–4,3 (17,79)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–66,7; 33,4	0,0; 100,0	–66,7; 66,7

Statistik	Ravulizumab (N = 124)		Eculizumab zu Ravulizumab (N = 119)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Tag 127				
n	124	124	117	117
Mittelwert (SD)	6,4 (19,33)	–3,5 (17,93)	6,5 (15,92)	–2,6 (18,64)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–66,7; 66,7	0,0; 100,0	–66,7; 66,7
Tag 183				
n	123	123	118	118
Mittelwert (SD)	4,3 (14,12)	–5,7 (17,44)	6,2 (16,27)	–2,8 (17,19)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–66,7; 33,3	0,0; 100,0	–66,7; 66,7
Tag 365				
n	118	118	111	111
Mittelwert (SD)	4,8 (15,27)	–5,6 (16,47)	4,8 (13,36)	–3,9 (14,72)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–66,7; 33,3	0,0; 66,7	–33,3; 33,4
Finanzielle Schwierigkeiten				
Baseline				
n	124	–	119	–
Mittelwert (SD)	22,6 (30,82)	–	27,7 (31,99)	–
Median	0,0	–	33,3	–
Min; Max	0,0; 100,0	–	0,0; 100,0	–
Tag 8				
n	119	119	119	119
Mittelwert (SD)	17,4 (28,74)	–4,8 (19,06)	20,2 (27,18)	–7,6 (25,09)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–66,7; 66,7	0,0; 100,0	–100,0; 100,0
Tag 29				
n	124	124	119	119
Mittelwert (SD)	13,4 (22,05)	–9,1 (22,23)	18,5 (29,01)	–9,2 (22,10)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0

Statistik	Ravulizumab (N = 124)		Eculizumab zu Ravulizumab (N = 119)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Min; Max	0,0; 100,0	–66,7; 66,7	0,0; 100,0	–100,0; 33,4
Tag 71				
n	124	124	117	117
Mittelwert (SD)	11,6 (23,30)	–11,0 (25,41)	14,5 (24,12)	–13,1 (23,15)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–100,0; 66,7	0,0; 100,0	–66,7; 66,7
Tag 127				
n	124	124	117	117
Mittelwert (SD)	11,8 (22,97)	–10,8 (27,73)	16,2 (23,41)	–12,0 (24,16)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–100,0; 66,7	0,0; 100,0	–100,0; 33,4
Tag 183				
n	123	123	118	118
Mittelwert (SD)	11,9 (23,03)	–10,8 (27,16)	14,7 (23,69)	–13,3 (25,84)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–100,0; 66,7	0,0; 100,0	–100,0; 33,4
Tag 365				
n	117	117	111	111
Mittelwert (SD)	10,5 (21,73)	–12,3 (26,12)	10,8 (22,99)	–14,7 (24,90)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–100,0; 66,7	0,0; 100,0	–100,0; 33,4

Die absolute und die prozentuale Veränderung zur Baseline ist nur für Patienten dargestellt, von denen zur Baseline und zur jeweiligen Studienvisite Daten vorlagen.

Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

Die Werte jeder Subskala des EORTC QLQ-C30 reichen von 0 bis 100 %, wobei höhere Werte einen höheren Grad einer Response anzeigen. Somit zeigt ein hoher Wert in einer Funktionsskala einen höheren Funktionsgrad an, gleichzeitig zeigt ein hoher Wert in einer Symptomskala auch einen höheren Grad der Symptomatik/der Schwierigkeit an.

Die bis Tag 365 (Woche 52) beobachteten Werte der Symptomskalen *Fatigue*, *Übelkeit und Erbrechen*, *Schmerzen*, *Dyspnoe*, *Schlaflosigkeit*, *Appetitverlust*, *Obstipation*, *Diarrhö* und der Subskala *Finanzielle Schwierigkeiten* des EORTC QLQ-C30 sowie die absolute Veränderung zur Baseline sind in Tabelle 4-115 dargestellt.

Die Ausprägung der Symptome bzw. Anzeichen, bei denen sich mit einer mittleren Verringerung von mindestens 10 Punkten in mindestens einem Behandlungsarm an Tag 365 klinisch bedeutsame Verbesserungen zeigten, waren sowohl direkt mit der PNH assoziierte Symptome *Fatigue*, *Schmerzen* und *Dyspnoe*, aber auch *Schlaflosigkeit*, *Appetitverlust* und *Finanzielle Schwierigkeiten*.

Patienten beider Behandlungsgruppen wiesen im Beobachtungszeitraum eine Verbesserung in der Symptomskala *Fatigue* auf: Nach 52 Wochen Behandlung mit Ravulizumab erreichten die Patienten eine mittlere Punktzahl (SD) von 20,3 (21,0) Punkten. Damit hatte sich der Wert im Vergleich zur Baseline im Mittel (SD) um –18,7 (25,6) Punkte verringert. Die Patienten, die in der EP von einer Behandlung mit Eculizumab auf eine Behandlung mit Ravulizumab umgestellt worden waren, hatten in der Symptomskala *Fatigue* an Tag 365 im Mittel (SD) eine Punktzahl von 22,1 (21,5) Punkten. Damit hatte sich der Wert dieser Patientengruppe im Vergleich zur Baseline im Durchschnitt (SD) um –15,1 (24,4) Punkte verringert.

Für die Symptomskala *Schmerzen* erreichten die Patienten nach 52 Wochen Behandlung mit Ravulizumab eine mittlere Punktzahl (SD) von 8,3 (16,7) Punkten. Damit hatte sich der Wert im Vergleich zur Baseline im Mittel (SD) um –10,0 (24,5) Punkte verringert. Die Patienten, die in der EP von einer Behandlung mit Eculizumab auf eine Behandlung mit Ravulizumab umgestellt worden waren, hatten in der Symptomskala *Schmerzen* an Tag 365 im Mittel (SD) eine Punktzahl von 7,4 (14,0) Punkten. Damit hatte sich der Wert dieser Patientengruppe im Vergleich zur Baseline im Durchschnitt (SD) um –7,1 (20,3) Punkte verringert.

Für die Symptomskala *Dyspnoe* erreichten die Patienten nach 52 Wochen Behandlung mit Ravulizumab eine mittlere Punktzahl (SD) von 13,6 (21,5) Punkten. Damit hatte sich der Wert im Vergleich zur Baseline im Mittel (SD) um –14,1 (29,4) Punkte verringert. Die Patienten, die in der EP von einer Behandlung mit Eculizumab auf eine Behandlung mit Ravulizumab umgestellt worden waren, hatten in der Symptomskala *Dyspnoe* an Tag 365 im Mittel (SD) eine Punktzahl von 16,8 (23,7) Punkten. Damit hatte sich der Wert dieser Patientengruppe im Vergleich zur Baseline im Durchschnitt (SD) um –12,0 (23,3) Punkte verringert.

Für die Symptomskala *Schlaflosigkeit* erreichten die Patienten nach 52 Wochen Behandlung mit Ravulizumab eine mittlere Punktzahl (SD) von 15,5 (26,0) Punkten. Damit hatte sich der Wert im Vergleich zur Baseline im Mittel (SD) um –12,1 (30,7) Punkte verringert. Die Patienten, die in der EP von einer Behandlung mit Eculizumab auf eine Behandlung mit Ravulizumab umgestellt worden waren, hatten in der Symptomskala *Schlaflosigkeit* an Tag 365 im Mittel (SD) eine Punktzahl von 13,8 (24,4) Punkten. Damit hatte sich der Wert dieser Patientengruppe im Vergleich zur Baseline im Durchschnitt (SD) um –10,5 (31,1) Punkte verringert.

Für die Symptomskala *Appetitverlust* erreichten die Patienten nach 52 Wochen Behandlung mit Ravulizumab eine mittlere Punktzahl (SD) von 4,8 (14,6) Punkten. Damit hatte sich der Wert im Vergleich zur Baseline im Mittel (SD) um –7,9 (23,7) Punkte verringert. Die Patienten, die in der EP von einer Behandlung mit Eculizumab auf eine Behandlung mit

Ravulizumab umgestellt worden waren, hatten in der Symptomskala *Appetitverlust* an Tag 365 im Mittel (SD) eine Punktzahl von 4,8 (14,8) Punkten. Damit hatte sich der Wert dieser Patientengruppe im Vergleich zur Baseline im Durchschnitt (SD) um –10,5 (24,6) Punkte verringert.

Für die Symptomskala *Finanzielle Schwierigkeiten* erreichten die Patienten nach 52 Wochen Behandlung mit Ravulizumab eine mittlere Punktzahl (SD) von 10,5 (21,7) Punkten. Damit hatte sich der Wert im Vergleich zur Baseline im Mittel (SD) um –12,3 (26,1) Punkte verringert. Die Patienten, die in der EP von einer Behandlung mit Eculizumab auf eine Behandlung mit Ravulizumab umgestellt worden waren, hatten in der Symptomskala *Finanzielle Schwierigkeiten* an Tag 365 im Mittel (SD) eine Punktzahl von 10,8 (23,0) Punkten. Damit hatte sich der Wert dieser Patientengruppe im Vergleich zur Baseline im Durchschnitt (SD) um –14,7 (24,9) Punkte verringert.

Responder-Analyse

In der Mehrzahl der Symptomskalen (*Fatigue*, *Schmerzen*, *Dyspnoe*, *Schlaflosigkeit*) erreichten in der durchgängig mit Ravulizumab behandelten Patientengruppe mehr Patienten eine klinisch relevante Verbesserung (eine mittlere Verringerung von mindestens 10 Punkten in mindestens einem Behandlungsarm an Tag 365 gegenüber dem Baseline-Wert) als in der Gruppe der Patienten, die in der EP von Eculizumab auf Ravulizumab umgestellt worden waren. Damit zeigt sich auch langfristig Ravulizumab numerisch überlegen gegenüber Eculizumab.

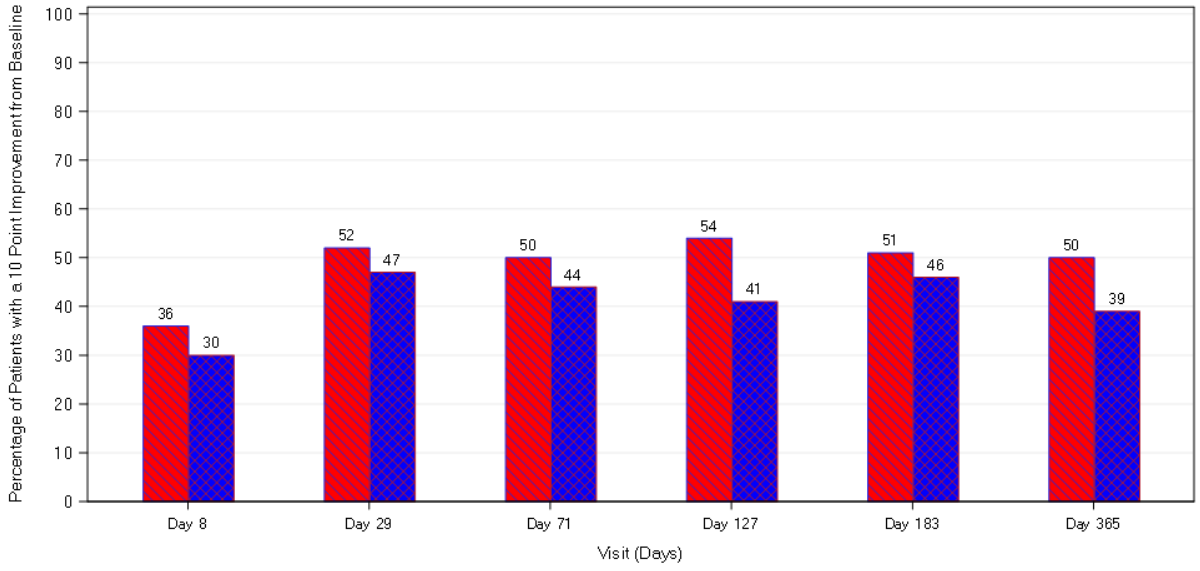


Abbildung 4-37: Ergebnisse der Responder-Analyse der Veränderung zur Baseline in der Subskala *Globaler Gesundheitsstatus* des EORTC QLQ-C30 bis Tag 365 (Woche 52) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (Extensionsset) mit Ravulizumab. Dargestellt ist der Anteil der Patienten, die zum Tag der betrachteten Studienvisite unter der Behandlung mit Ravulizumab (rote Füllung mit einfacher Schraffur) bzw. unter der Behandlung mit Eculizumab (blaue

Füllung mit doppelter Schraffur) eine Verbesserung um mindestens 10 Punkte relativ zur Baseline und somit Response erreichten. Die schwarzen Zahlen an der x-Achse geben den Tag der Studienvisite (*Visit (Days)*) an.

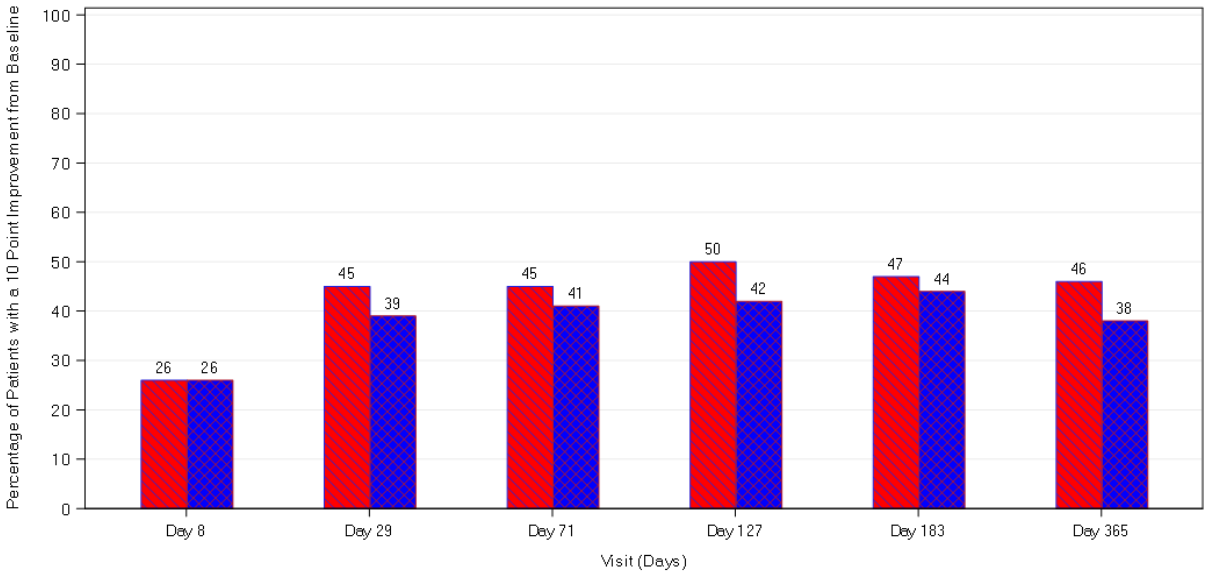


Abbildung 4-38: Ergebnisse der Responder-Analyse der Veränderung zur Baseline in der Subskala *körperliche Funktion* des EORTC QLQ-C30 bis Tag 365 (Woche 52) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (Extensionsset). Dargestellt ist der Anteil der Patienten, die zum Tag der betrachteten Studienvisite unter der Behandlung mit Ravulizumab (rote Füllung mit einfacher Schraffur) bzw. unter der Behandlung mit Eculizumab (blaue Füllung mit doppelter Schraffur) eine Verbesserung um mindestens 10 Punkte relativ zur Baseline und somit Response erreichten. Die schwarzen Zahlen an der x-Achse geben den Tag der Studienvisite (*Visit (Days)*) an.

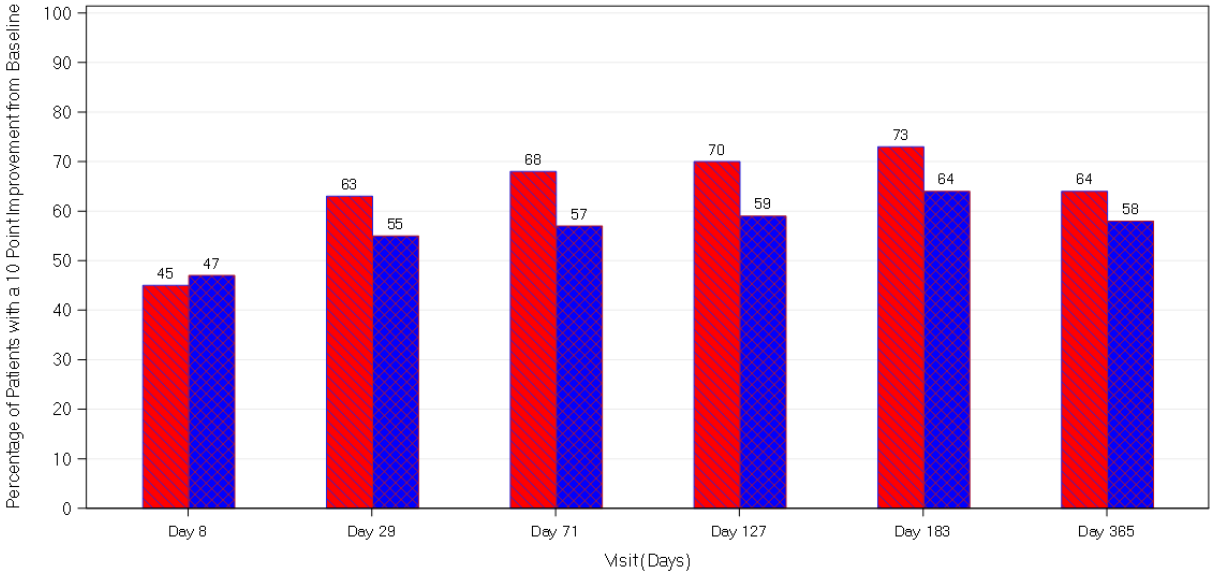


Abbildung 4-39: Ergebnisse der Responder-Analyse der Veränderung zur Baseline in der Subskala *Fatigue* des EORTC QLQ-C30 bis Tag 365 (Woche 52) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (Extensionsset) mit Ravulizumab. Dargestellt ist der Anteil der Patienten, die zum Tag der betrachteten Studienvisite unter der Behandlung mit Ravulizumab (rote Füllung mit einfacher Schraffur) bzw. unter der Behandlung mit Eculizumab (blaue Füllung mit doppelter Schraffur) eine Verbesserung um mindestens 10 Punkte relativ zur Baseline und somit Response erreichten. Die schwarzen Zahlen an der x-Achse geben den Tag der Studienvisite (*Visit (Days)*) an.

Tabelle 4-116: Ergebnisse der Responder-Analyse der Veränderung zur Baseline in den drei Subskalen *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität, Körperliche Funktion, Fatigue* des EORTC QLQ-C30 bis Tag 365 (Woche 52) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (Extensionsset) mit Ravulizumab.

Statistik	Ravulizumab (N=124)	Eculizumab zu Ravulizumab (N=119)
Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität		
Tag 8		
Anzahl Responder (n)	45	36
Anteil an Respondern (%)	36,3	30,3
95 %-KI	(29,10; 46,53)	(22,00; 38,51)
Tag 29		
Anzahl Responder (n)	65	57
Anteil an Respondern (%)	52,4	47,9
95 %-KI	(43,63; 61,21)	(38,92; 56,87)
Tag 71		
Anzahl Responder (n)	62	53
Anteil an Respondern (%)	50,0	44,5

Statistik	Ravulizumab (N=124)	Eculizumab zu Ravulizumab (N=119)
95 %-KI	(41,20; 58,80)	(36,28; 54,32)
Tag 127		
Anzahl Responder (n)	67	50
Anteil an Respondern (%)	54,0	42,0
95 %-KI	(45,26; 62,80)	(33,77; 51,70)
Tag 183		
Anzahl Responder (n)	64	55
Anteil an Respondern (%)	51,6	46,2
95 %-KI	(43,20; 60,86)	(37,61; 55,61)
Tag 365		
Anzahl Responder (n)	63	47
Anteil an Respondern (%)	50,8	39,5
95 %-KI	(44,39; 62,39)	(33,15; 51,53)
Körperliche Funktion		
Tag 8		
Anzahl Responder (n)	33	32
Anteil an Respondern (%)	26,6	26,9
95 %-KI	(19,69; 35,77)	(18,92; 34,86)
Tag 29		
Anzahl Responder (n)	56	47
Anteil an Respondern (%)	45,2	39,5
95 %-KI	(36,40; 53,92)	(30,71; 48,28)
Tag 71		
Anzahl Responder (n)	56	49
Anteil an Respondern (%)	45,2	41,2
95 %-KI	(36,40; 53,92)	(32,63; 50,42)
Tag 127		
Anzahl Responder (n)	63	51
Anteil an Respondern (%)	50,8	42,9
95 %-KI	(42,01; 59,61)	(33,97; 51,75)
Tag 183		
Anzahl Responder (n)	59	53
Anteil an Respondern (%)	47,6	44,5
95 %-KI	(38,79; 56,37)	(35,61; 53,47)
Tag 365		
Anzahl Responder (n)	57	46

Statistik	Ravulizumab (N=124)	Eculizumab zu Ravulizumab (N=119)
Anteil an Respondern (%)	46,0	38,7
95 %-KI	(39,29; 57,32)	(32,28; 50,61)
Fatigue		
Tag 8		
Anzahl Responder (n)	56	57
Anteil an Respondern (%)	45,2	47,9
95 %-KI	(38,09; 56,03)	(38,92; 56,87)
Tag 29		
Anzahl Responder (n)	79	67
Anteil an Respondern (%)	63,7	56,3
95 %-KI	(55,25; 72,17)	(47,39; 65,21)
Tag 71		
Anzahl Responder (n)	85	69
Anteil an Respondern (%)	68,5	58,0
95 %-KI	(60,38; 76,72)	(49,58; 67,37)
Tag 127		
Anzahl Responder (n)	87	71
Anteil an Respondern (%)	70,2	59,7
95 %-KI	(62,11; 78,21)	(50,85; 68,48)
Tag 183		
Anzahl Responder (n)	91	77
Anteil an Respondern (%)	73,4	64,7
95 %-KI	(65,61; 81,17)	(56,12; 73,29)
Tag 365		
Anzahl Responder (n)	80	70
Anteil an Respondern (%)	64,5	58,8
95 %-KI	(59,37; 76,23)	(54,08; 72,04)

Die prozentualen Anteile basieren auf der Gesamtzahl an Patienten in jeder Gruppe.

Responder waren alle Patienten, die zur jeweiligen Studienvisite eine Verbesserung der jeweiligen Subskala des EORTC QLQ-C30 von mindestens 10 Punkten erreicht hatten.

Die Ergebnisse der Responder-Analyse der Veränderung zur Baseline bis Tag 365 (Woche 52) für die Subskalen *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität, Körperliche Funktion* sowie *Fatigue* des EORTC QLQ-C30 sind in Abbildung 4-37 bis Abbildung 4-39 sowie in Tabelle 4-116 dargestellt.

Nach 52 Wochen Behandlung mit Ravulizumab hatten 50,8 % (95 %-KI = [44,4; 62,4]) der Patienten eine Verbesserung von mindestens 10 Punkten relativ zur Baseline in der Subskala *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität* des EORTC QLQ-C30 und waren somit Responder. Von den Patienten, die in der EP von einer Behandlung mit Eculizumab auf eine Behandlung mit Ravulizumab umgestellt worden waren, zeigten an Tag 365 der Studie 39,5 % (95 %-KI = [33,2; 51,5]) eine Response.

In der Subskala *Körperliche Funktion* des EORTC QLQ-C30 erreichten nach 52 Wochen Behandlung mit Ravulizumab 46,0 % (95 %-KI = [39,3; 57,3]) der Patienten das Response-Kriterium (eine Verbesserung von mindestens 10 Punkten relativ zur Baseline). Von den Patienten, die in der EP von einer Behandlung mit Eculizumab auf eine Behandlung mit Ravulizumab umgestellt worden waren, zeigten an Tag 365 der Studie 38,7 % (95 %-KI = [32,3; 50,6]) eine Response.

In der Subskala *Fatigue* des EORTC QLQ-C30 hatten nach 52 Wochen Behandlung mit Ravulizumab 64,5% (95 %-KI = [59,4; 76,2]) der Patienten eine Verbesserung von mindestens 10 Punkten relativ zur Baseline und waren somit Responder. Von den Patienten, die in der EP von einer Behandlung mit Eculizumab auf eine Behandlung mit Ravulizumab umgestellt worden waren, zeigten an Tag 365 der Studie 58,8 % (95 %-KI = [54,1; 72,0]) eine Response.

Es zeigte sich somit nach 52 Wochen in allen drei betrachteten Subskalen von den durchgehend mit Ravulizumab behandelten Patienten ein höherer Anteil der Patienten eine Verbesserung von mindestens 10 Punkten relativ zur Baseline und somit Response als von den Patienten, die in der EP von einer Behandlung mit Eculizumab auf eine Behandlung mit Ravulizumab umgestellt worden waren.

Zusammenschau der Ergebnisse

Insgesamt zeigten sich in der Studie ALXN1210-PNH-301 in allen Subskalen des EORTC QLQ-C30, einschließlich der Funktions- und Symptomskalen, in der PEP bis Tag 183 in beiden Behandlungsarmen Verbesserungen der Punktzahlen. Dabei war die mittlere absolute Verbesserung der Punktzahl für den *Globalen Gesundheitsstatus und Lebensqualität* des EORTC QLQ-C30 unter der Behandlung mit Ravulizumab relativ zur Baseline zu allen Studienvisiten der PEP größer als unter der Behandlung mit Eculizumab.

Die Analyse der Veränderung zur Baseline für den *Globalen Gesundheitsstatus und Lebensqualität* des EORTC QLQ-C30 bis Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM bestätigte für fast alle Studienvisiten eine geringfügige numerische Überlegenheit von Ravulizumab. Auch der prozentuale Anteil an Patienten, die in dieser Subskala eine Response (Verbesserung der Punktzahl von mindestens 10 Punkten) zeigten, war in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe zu allen Studienvisiten der PEP jeweils höher als in der Eculizumab-Behandlungsgruppe. Die Differenz des prozentualen Anteils an Respondern zwischen den Behandlungsarmen betrug am Ende der PEP an Tag 183 4,4 % (95 %-KI = [−7,7; 17,1]) zugunsten von Ravulizumab. An Tag 365 der Studie war die absolute Verbesserung in der

Subskala *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität* bei den Patienten, die bis zu diesem Zeitpunkt insgesamt 52 Wochen mit Ravulizumab behandelt worden waren, höher als bei Patienten, die in der EP von einer Behandlung mit Eculizumab auf eine Behandlung mit Ravulizumab umgestellt worden waren. Diese numerische Überlegenheit von Ravulizumab spiegelte sich auch in einem deutlich höheren Anteil an Respondern bei den für 52 Wochen mit Ravulizumab behandelten Patienten wider (Ravulizumab: 50,8 %, Eculizumab zu Ravulizumab: 39,5 %).

Für die überwiegende Mehrheit der untersuchten Funktionsskalen (*Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Soziale Funktion*) war die durchschnittliche absolute Verbesserung der Werte unter der Behandlung mit Ravulizumab relativ zur Baseline zu allen Zeitpunkten größer als unter der Behandlung mit Eculizumab. Die Analyse der Veränderung zur Baseline in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 anhand des MMRM bestätigte für diese Funktionsskalen für alle Studienvisiten eine geringfügige numerische Überlegenheit von Ravulizumab. Auch der prozentuale Anteil an Patienten, die in der Funktionsskala *Körperliche Funktion* des EORTC QLQ-C30 eine Response (Verbesserung der Punktzahl von mindestens 10 Punkten) zeigten, war in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe zu allen Studienvisiten der PEP jeweils höher als in der Eculizumab-Behandlungsgruppe. Die Differenz des prozentualen Anteils an Respondern zwischen den Behandlungsarmen betrug am Ende der PEP an Tag 183 3,7 % (95 %-KI = [−8,7; 16,0]) zugunsten von Ravulizumab. An Tag 365 der Studie war die absolute Verbesserung in der Mehrzahl der Funktionsskalen (*Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion*) bei den Patienten, die bis zu diesem Zeitpunkt insgesamt 52 Wochen mit Ravulizumab behandelt worden waren, höher als bei Patienten, die in der EP von einer Behandlung mit Eculizumab auf eine Behandlung mit Ravulizumab umgestellt worden waren. Diese numerische Überlegenheit von Ravulizumab spiegelte sich in der Funktionsskala *Körperliche Funktion* auch in einem deutlich höheren Anteil an Respondern bei den für 52 Wochen mit Ravulizumab behandelten Patienten wider (Ravulizumab: 46,0 %, Eculizumab zu Ravulizumab: 38,7 %). Damit zeigte sich Ravulizumab auch in langfristigerer Therapie Eculizumab numerisch überlegen.

In den Symptom- und sonstigen Skalen zeigte sich für *Fatigue*, *Schmerzen* und *Dyspnoe*, welche direkt mit der PNH assoziiert sind, aber auch *Schlaflosigkeit*, *Appetitverlust* und *Finanzielle Schwierigkeiten* eine Verringerung von mindestens 10 Punkten (in mindestens einem Behandlungsarm zu mindestens einer Visite) und somit eine klinisch bedeutsame Verbesserung. Von dieser Ausprägung von Symptomen war die durchschnittliche absolute Verbesserung der Werte relativ zur Baseline für die Mehrzahl der betrachteten PNH-assoziierten Symptome sowie auch für finanzielle Schwierigkeiten in den entsprechenden Subskalen unter der Behandlung mit Ravulizumab zu allen Zeitpunkten (*Fatigue, Finanzielle Schwierigkeiten*) bzw. ab Tag 29 (*Schmerzen*) höher als unter der Behandlung mit Eculizumab. Die Analyse der Veränderung der Punktzahl zur Baseline in den Symptom- und sonstigen Skalen des EORTC QLQ-C30 anhand des MMRM bestätigte für diese Symptome ab Tag 29 eine geringfügige numerische Überlegenheit von Ravulizumab und zeigte für die Mehrzahl der Studienvisiten außerdem für alle betrachteten Symptomskalen mit direkt mit der PNH assoziierten Symptomen (*Fatigue, Schmerzen, Dyspnoe*) eine geringfügige numerische

Überlegenheit von Ravulizumab. Auch der prozentuale Anteil der Patienten, die in der Symptomskala *Fatigue* des EORTC QLQ-C30 eine Response (Verbesserung der Punktzahl von mindestens 10 Punkten) zeigten, war in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe ab Tag 29 der PEP jeweils deutlich höher als in der Eculizumab-Behandlungsgruppe. Die Differenz des prozentualen Anteils an Respondern zwischen den Behandlungsarmen betrug am Ende der PEP an Tag 183 9,1 % (95 %-KI = [–2,5; 20,5]) zugunsten von Ravulizumab. An Tag 365 der Studie war von den Symptomen bzw. Anzeichen, bei denen sich klinisch bedeutsame Verbesserungen zeigten (mittlere Verringerung anhand des MMRM von mindestens 10 Punkten), bei den Patienten, die bis zu diesem Zeitpunkt insgesamt 52 Wochen mit Ravulizumab behandelt worden waren, die absolute Verbesserung in der Mehrzahl der Symptomskalen (*Fatigue*, *Schmerzen*, *Dyspnoe*, *Schlaflosigkeit*) höher als bei Patienten, die in der EP von Eculizumab auf Ravulizumab umgestellt worden waren. Diese numerische Überlegenheit von Ravulizumab spiegelte sich in der Symptomskala *Fatigue* auch in einem deutlich höheren Anteil an Respondern bei den für 52 Wochen mit Ravulizumab behandelten Patienten wider (Ravulizumab: 64,5 %, Eculizumab zu Ravulizumab: 58,8 %).

Insgesamt zeigten sich somit in der Studie ALXN1210-PNH-301 in allen Subskalen des EORTC QLQ-C30, einschließlich der Funktions- und Symptomskalen, in der PEP bis Tag 183 in beiden Behandlungsarmen Verbesserungen der Punktzahlen. Für die Mehrheit der Skalen und Symptome war Ravulizumab Eculizumab numerisch überlegen.

ALXN1210-PNH-302

Primäre Evaluationsphase (PEP)

Deskriptive Analysen

Tabelle 4-117: Beobachtete Werte und Veränderung zur Baseline in der Subskala *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität* des EORTC QLQ-C30 bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab

Statistik	Ravulizumab (N = 97)		Eculizumab (N = 98)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Baseline				
n	97	–	98	–
Mittelwert (SD)	75,25 (17,237)	–	69,47 (16,488)	–
Median	83,30	–	66,70	–
Min; Max	16,7; 100,0	–	33,3; 100,0	–
Tag 8				
n	95	95	90	90
Mittelwert (SD)	75,69 (17,762)	0,62 (15,138)	68,98 (18,099)	–0,64 (11,256)
Median	83,30	0,00	66,70	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–83,3; 50,0	25,0; 100,0	–33,4; 33,3
Tag 29				
n	92	92	95	95
Mittelwert (SD)	77,25 (15,179)	2,17 (13,178)	70,00 (19,983)	0,62 (11,158)
Median	83,30	0,00	66,70	0,00
Min; Max	33,3; 100,0	–33,3; 50,0	25,0; 100,0	–25,0; 33,3
Tag 71				
n	94	94	94	94
Mittelwert (SD)	75,61 (17,068)	0,36 (12,035)	68,88 (19,556)	–0,44 (14,573)
Median	83,30	0,00	75,00	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–41,7; 33,4	16,7; 100,0	–50,0; 33,3
Tag 127				
n	94	94	96	96
Mittelwert (SD)	74,91 (18,669)	–0,70 (13,201)	68,83 (21,085)	–1,13 (15,602)
Median	83,30	0,00	75,00	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–50,0; 33,4	0,0; 100,0	–66,7; 33,3

Statistik	Ravulizumab (N = 97)		Eculizumab (N = 98)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Tag 183				
n	95	95	95	95
Mittelwert (SD)	76,57 (15,576)	1,15 (16,509)	67,71 (22,147)	–1,93 (15,341)
Median	83,30	0,00	75,00	0,00
Min; Max	33,3; 100,0	–50,0; 83,3	8,3; 100,0	–58,4; 33,3

Die absolute und die prozentuale Veränderung zur Baseline ist nur für Patienten dargestellt, von denen zur Baseline und zur jeweiligen Studienvisite Daten vorlagen.

Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

Die Werte jeder Subskala des EORTC QLQ-C30 reichen von 0 bis 100 %, wobei höhere Werte einen höheren Grad einer Response anzeigen. Somit zeigt ein hoher Wert in einer Funktionsskala einen höheren Funktionsgrad an, gleichzeitig zeigt ein hoher Wert in einer Symptomskala auch einen höheren Grad der Symptomatik/der Schwierigkeit an.

Tabelle 4-117 zeigt die in der PEP beobachteten Werte sowie die absolute Veränderung der Werte zur Baseline der Subskala *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität* des EORTC QLQ-C30. Zur Baseline betrug der mittlere (SD) Werte für den *Globalen Gesundheitsstatus und Lebensqualität* der Ravulizumab- bzw. der Eculizumab-Behandlungsgruppe 75,3 (17,2) bzw. 69,47 (16,5) Punkte. Damit zeigten die Patienten in beiden Behandlungsgruppen vor Behandlungsbeginn einen ähnlichen Gesundheitszustand bzw. eine ähnliche Lebensqualität. Zu der Mehrzahl der Studienvisiten war in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe im Vergleich zur Baseline ein Anstieg der Werte und damit eine Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus und der Lebensqualität zu beobachten, während sich in der Eculizumab-Behandlungsgruppe lediglich zu einer Visite eine Verbesserung zeigte.

Die durchschnittliche absolute Veränderung der EORTC-Subskala *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität* unter der Behandlung mit Ravulizumab relativ zur Baseline war zu allen Zeitpunkten größer als unter der Behandlung mit Eculizumab (siehe Tabelle 4-117). So stieg beispielsweise Tag 29 der Wert in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe im Mittel (SD) um 2,2 (13,2) Punkte, in der Eculizumab-Behandlungsgruppe stieg der Wert im Vergleich zur Baseline im Durchschnitt (SD) um lediglich 0,6 (11,2) Punkte. An Tag 183 war in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe ein mittlerer (SD) Anstieg der Punktzahl der EORTC-Subskala *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität* um 1,2 (16,5) zu beobachten. In der Eculizumab-Behandlungsgruppe betrug die mittlere (SD) Veränderung zur Baseline –1,9 (15,3) Punkte und entsprach somit einer Verschlechterung des globalen Gesundheitszustands. Somit zeigt sich Ravulizumab selbst in Patienten mit Eculizumab-Vortherapie der Behandlung mit Eculizumab numerisch überlegen.

Tabelle 4-118: Beobachtete Werte und Veränderung zur Baseline in den Funktionsskalen (*Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion, Soziale Funktion*) des EORTC QLQ-C30 bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-302

(FAS) mit Ravulizumab

Statistik	Ravulizumab (N = 97)		Eculizumab (N = 98)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Körperliche Funktion				
Baseline				
n	97	–	98	–
Mittelwert (SD)	88,32 (17,157)	–	87,62 (14,887)	–
Median	93,30	–	93,30	–
Min; Max	6,7; 100,0	–	33,3; 100,0	–
Tag 8				
n	97	97	91	91
Mittelwert (SD)	89,69 (16,913)	1,37 (11,581)	88,45 (14,330)	0,54 (9,100)
Median	93,30	0,00	93,30	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–80,0; 40,0	41,7; 100,0	–41,6; 26,7
Tag 29				
n	94	94	95	95
Mittelwert (SD)	91,42 (15,626)	3,26 (8,940)	89,26 (12,831)	1,69 (8,953)
Median	100,00	0,00	93,30	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–20,0; 46,7	46,7; 100,0	–20,0; 46,7
Tag 71				
n	95	95	95	95
Mittelwert (SD)	90,94 (16,095)	2,59 (9,583)	87,58 (15,019)	0,14 (12,099)
Median	100,00	0,00	93,30	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–26,7; 33,3	40,0; 100,0	–53,3; 26,7
Tag 127				
n	95	95	97	97
Mittelwert (SD)	90,52 (16,263)	2,38 (9,006)	87,73 (16,098)	0,03 (11,761)
Median	100,00	0,00	93,30	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–26,7; 46,6	26,7; 100,0	–60,0; 20,0
Tag 183				
n	96	96	94	94
Mittelwert (SD)	91,53 (15,789)	3,26 (8,705)	88,79 (14,837)	1,20 (8,890)

Statistik	Ravulizumab (N = 97)		Eculizumab (N = 98)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Median	100,00	0,00	93,30	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–20,0; 33,3	40,0; 100,0	–33,4; 26,7
Rollenfunktion				
Baseline				
n	97	–	98	–
Mittelwert (SD)	86,60 (21,331)	–	83,33 (18,991)	–
Median	100,00	–	83,30	–
Min; Max	0,0; 100,0	–	33,3; 100,0	–
Tag 8				
n	97	97	89	89
Mittelwert (SD)	86,77 (21,097)	0,17 (17,100)	83,90 (19,040)	0,94 (12,395)
Median	100,00	0,00	100,00	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–100,0; 66,7	33,3; 100,0	–33,4; 33,3
Tag 29				
n	94	94	94	94
Mittelwert (SD)	88,65 (19,430)	2,31 (14,586)	85,29 (19,061)	1,77 (14,137)
Median	100,00	0,00	100,00	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–33,4; 66,7	16,7; 100,0	–33,4; 33,4
Tag 71				
n	95	95	95	95
Mittelwert (SD)	88,07 (20,434)	1,75 (19,667)	82,46 (21,518)	–0,87 (18,414)
Median	100,00	0,00	100,00	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–83,3; 66,7	0,0; 100,0	–100,0; 33,4
Tag 127				
n	95	95	97	97
Mittelwert (SD)	87,72 (20,073)	1,06 (20,011)	84,19 (23,119)	0,52 (20,612)
Median	100,00	0,00	100,00	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–83,3; 83,3	0,0; 100,0	–100,0; 50,0
Tag 183				
n	96	96	94	94
Mittelwert	89,76 (18,630)	3,30 (17,544)	83,51 (24,250)	–0,18 (18,530)

Statistik	Ravulizumab (N = 97)		Eculizumab (N = 98)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
(SD)				
Median	100,00	0,00	100,00	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–66,7; 66,7	0,0; 100,0	–66,7; 33,4
Emotionale Funktion				
Baseline				
n	97	–	98	–
Mittelwert (SD)	87,20 (18,167)	–	78,92 (23,084)	–
Median	100,00	–	83,30	–
Min; Max	33,3; 100,0	–	0,0; 100,0	–
Tag 8				
n	95	95	90	90
Mittelwert (SD)	90,00 (17,260)	2,81 (14,157)	85,19 (19,902)	5,65 (12,102)
Median	100,00	0,00	91,70	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–33,3; 66,7	8,3; 100,0	–25,0; 41,7
Tag 29				
n	92	92	95	95
Mittelwert (SD)	90,37 (15,912)	3,05 (14,155)	84,48 (22,337)	5,26 (15,137)
Median	100,00	0,00	100,00	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–33,4; 50,0	8,3; 100,0	–25,0; 75,0
Tag 71				
n	94	94	94	94
Mittelwert (SD)	91,49 (13,876)	4,17 (14,026)	85,55 (20,713)	6,38 (13,686)
Median	100,00	0,00	91,70	0,00
Min; Max	16,7; 100,0	–25,0; 66,7	8,3; 100,0	–25,0; 50,0
Tag 127				
n	94	94	96	96
Mittelwert (SD)	90,61 (16,450)	2,57 (16,027)	85,42 (20,911)	5,64 (17,836)
Median	100,00	0,00	95,85	0,00
Min; Max	8,3; 100,0	–58,3; 66,7	0,0; 100,0	–58,4; 66,7
Tag 183				
n	95	95	95	95

Statistik	Ravulizumab (N = 97)		Eculizumab (N = 98)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Mittelwert (SD)	90,12 (17,050)	2,40 (16,248)	85,09 (21,262)	5,70 (15,095)
Median	100,00	0,00	91,70	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–58,3; 58,4	8,3; 100,0	–25,0; 66,7
Kognitive Funktion				
Baseline				
n	97	–	98	–
Mittelwert (SD)	88,83 (19,795)	–	85,71 (21,800)	–
Median	100,00	–	100,00	–
Min; Max	0,0; 100,0	–	0,0; 100,0	–
Tag 8				
n	95	95	89	89
Mittelwert (SD)	87,54 (20,762)	–1,23 (13,590)	87,64 (18,212)	0,37 (13,751)
Median	100,00	0,00	100,00	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–83,3; 33,4	33,3; 100,0	–50,0; 50,0
Tag 29				
n	92	92	95	95
Mittelwert (SD)	89,49 (18,608)	0,90 (15,890)	87,02 (19,772)	1,41 (13,014)
Median	100,00	0,00	100,00	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–33,4; 100,0	0,0; 100,0	–33,3; 50,0
Tag 71				
n	94	94	94	94
Mittelwert (SD)	90,42 (17,018)	1,42 (14,592)	86,52 (21,057)	0,89 (16,817)
Median	100,00	0,00	100,00	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–33,4; 50,0	16,7; 100,0	–66,6; 66,7
Tag 127				
n	94	94	96	96
Mittelwert (SD)	89,54 (19,699)	–0,36 (16,024)	89,93 (17,686)	3,30 (18,665)
Median	100,00	0,00	100,00	0,00
Min; Max	16,7; 100,0	–50,0; 66,7	33,3; 100,0	–50,0; 83,3
Tag 183				

Statistik	Ravulizumab (N = 97)		Eculizumab (N = 98)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
n	94	94	95	95
Mittelwert (SD)	91,66 (16,709)	1,77 (12,811)	86,84 (20,756)	1,23 (15,029)
Median	100,00	0,00	100,00	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–50,0; 50,0	16,7; 100,0	–50,0; 50,0
Soziale Funktion				
Baseline				
n	97	–	98	–
Mittelwert (SD)	85,22 (22,158)	–	80,61 (24,605)	–
Median	100,00	–	100,00	–
Min; Max	0,0; 100,0	–	0,0; 100,0	–
Tag 8				
n	95	95	90	90
Mittelwert (SD)	87,89 (20,692)	2,98 (12,391)	83,71 (22,199)	2,23 (15,445)
Median	100,00	0,00	100,00	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–33,4; 33,4	0,0; 100,0	–33,4; 66,7
Tag 29				
n	92	92	95	95
Mittelwert (SD)	87,86 (21,120)	3,08 (14,396)	83,68 (24,190)	3,16 (17,753)
Median	100,00	0,00	100,00	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–50,0; 66,7	0,0; 100,0	–33,4; 66,7
Tag 71				
n	94	94	94	94
Mittelwert (SD)	89,54 (18,607)	4,43 (14,287)	82,80 (22,857)	2,48 (19,549)
Median	100,00	0,00	100,00	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–33,4; 66,7	16,7; 100,0	–50,0; 66,7
Tag 127				
n	94	94	96	96
Mittelwert (SD)	88,48 (20,883)	3,37 (18,866)	84,73 (22,248)	3,30 (21,712)
Median	100,00	0,00	100,00	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–100,0; 100,0	0,0; 100,0	–66,7; 66,7

Statistik	Ravulizumab (N = 97)		Eculizumab (N = 98)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Tag 183				
n	95	95	95	95
Mittelwert (SD)	89,48 (17,866)	4,39 (14,626)	87,02 (21,353)	5,79 (21,025)
Median	100,00	0,00	100,00	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–33,3; 66,7	0,0; 100,0	–66,7; 100,0

Die absolute und die prozentuale Veränderung zur Baseline ist nur für Patienten dargestellt, von denen zur Baseline und zur jeweiligen Studienvisite Daten vorlagen.

Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

Die Werte jeder Subskala des EORTC QLQ-C30 reichen von 0 bis 100 %, wobei höhere Werte einen höheren Grad einer Response anzeigen. Somit zeigt ein hoher Wert in einer Funktionsskala einen höheren Funktionsgrad an, gleichzeitig zeigt ein hoher Wert in einer Symptomskala auch einen höheren Grad der Symptomatik/der Schwierigkeit an.

Tabelle 4-118 zeigt die in der PEP beobachteten Werte sowie die absolute Veränderung der Werte zur Baseline der Funktionsskalen *Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion, Soziale Funktion* des EORTC QLQ-C30. Zur Baseline betrug der mittlere (SD) Wert der Ravulizumab- bzw. der Eculizumab-Behandlungsgruppe 88,3 (17,2) bzw. 87,6 (14,9) Punkte für *Körperliche Funktion*, 86,6 (21,3) bzw. 83,3 (19,0) für die *Rollenfunktion*, 87,2 (18,2) bzw. 78,9 (23,1) Punkte für die *Emotionale Funktion*, 88,8 (19,8) bzw. 85,7 (21,8) Punkte für die *Kognitive Funktion* und 85,2 (22,2) bzw. 80,6 (24,6) Punkte für die *Soziale Funktion*. Damit zeigte die Patienten in beiden Behandlungsgruppen vor Behandlungsbeginn eine ähnliche Funktion in allen betrachteten Bereichen. Es war im Vergleich zur Baseline ein Anstieg der Werte und damit eine Verbesserung der Funktion in beiden Behandlungsgruppen für die Funktionsskalen *Körperliche Funktion, Emotionale Funktion* und *Soziale Funktion* zu allen Studienvisiten zu beobachten. Für die Funktionsskalen *Rollenfunktion* und *Kognitive Funktion* war im Vergleich zur Baseline ein Anstieg der Werte und damit eine Verbesserung der Funktion zu fast allen Studienvisiten zu beobachten. Dabei war die durchschnittliche absolute Verbesserung der Werte für die *Körperliche Funktion* unter der Behandlung mit Ravulizumab relativ zur Baseline zu allen Studienvisiten und für die *Rollenfunktion* und *Soziale Funktion* zu der Mehrzahl der Studienvisiten größer als unter der Behandlung mit Eculizumab. Lediglich für die *Emotionale Funktion* und *Kognitive Funktion* war die durchschnittliche absolute Verbesserung der Werte unter der Behandlung mit Ravulizumab relativ zur Baseline niedriger als unter der Behandlung mit Eculizumab.

An Tag 127 war die Punktzahl der EORTC-Subskala *Körperliche Funktion* der Ravulizumab-Behandlungsgruppe im Mittel (SD) um 2,4 (9,0) Punkte gestiegen. In der Eculizumab-Behandlungsgruppe hingegen blieb der Wert im Vergleich zur Baseline konstant. An Tag 183 war in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe ein mittlerer (SD) Anstieg der Punktzahl der

EORTC-Subskala *Körperliche Funktion* um 3,3 (8,7) Punkte zu beobachten. In der Eculizumab-Behandlungsgruppe betrug die mittlere (SD) Veränderung zur Baseline hingegen nur 1,2 (8,9) Punkte.

An Tag 71 war die Punktzahl der EORTC-Subskala *Rollenfunktion* der Ravulizumab-Behandlungsgruppe im Mittel (SD) um 1,8 (19,7) Punkte gestiegen. In der Eculizumab-Behandlungsgruppe hatte sich der Wert im Vergleich zur Baseline im Durchschnitt (SD) dagegen um –0,9 (18,4) Punkte verringert. An Tag 183 war in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe ein mittlerer (SD) Anstieg der Punktzahl der *Rollenfunktion* um 3,3 (17,5) Punkte zu beobachten. In der Eculizumab-Behandlungsgruppe war die mittlere (SD) Veränderung zur Baseline mit –0,2 (18,5) Punkten hingegen weiterhin negativ.

An Tag 127 war die Punktzahl der EORTC-Subskala *Emotionale Funktion* der Ravulizumab-Behandlungsgruppe im Mittel (SD) um 2,6 (16,0) Punkte gestiegen. In der Eculizumab-Behandlungsgruppe war der Wert im Vergleich zur Baseline im Durchschnitt (SD) um 5,6 (17,8) Punkte gestiegen. An Tag 183 war in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe ein mittlerer (SD) Anstieg der Punktzahl der *Emotionalen Funktion* um 2,4 (16,2) Punkte zu beobachten. In der Eculizumab-Behandlungsgruppe betrug die mittlere (SD) Veränderung zur Baseline 5,7 (15,1) Punkte.

An Tag 71 war die Punktzahl der EORTC-Subskala *Kognitive Funktion* der Ravulizumab-Behandlungsgruppe im Mittel (SD) um 1,4 (14,6) Punkte gestiegen. In der Eculizumab-Behandlungsgruppe war nur ein Anstieg um 0,9 (16,8) Punkte zu verzeichnen. An Tag 183 war in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe ein mittlerer (SD) Anstieg der Punktzahl der *Kognitiven Funktion* um 1,8 (12,8) Punkte zu beobachten. In der Eculizumab-Behandlungsgruppe fiel die Steigerung mit 1,2 (15,0) Punkten geringer aus.

An Tag 71 war die Punktzahl der EORTC-Subskala *Soziale Funktion* der Ravulizumab-Behandlungsgruppe im Mittel (SD) um 4,4 (14,3) Punkte gestiegen. In der Eculizumab-Behandlungsgruppe war der Wert im Vergleich zur Baseline im Durchschnitt (SD) um 2,5 (19,5) Punkte gestiegen. An Tag 183 war in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe ein mittlerer (SD) Anstieg der Punktzahl der *Sozialen Funktion* um 4,4 (14,6) Punkte zu beobachten. In der Eculizumab-Behandlungsgruppe betrug die mittlere (SD) Veränderung zur Baseline 5,8 (21,0) Punkte.

Insgesamt war die durchschnittliche absolute Verbesserung der Werte für die EORTC-Funktionsskala *Körperliche Funktion* unter der Behandlung mit Ravulizumab relativ zur Baseline zu allen Studienvisiten und für die Funktionsskalen *Rollenfunktion* und *Soziale Funktion* zu der Mehrzahl der Studienvisiten größer als unter der Behandlung mit Eculizumab. Damit zeigte sich Ravulizumab in der Mehrzahl der betrachteten Subskalen numerisch überlegen gegenüber Eculizumab.

Tabelle 4-119: Beobachtete Werte und Veränderung zur Baseline in den Symptomskalen (*Fatigue*, *Übelkeit und Erbrechen*, *Schmerzen*, *Dyspnoe*, *Schlaflosigkeit*, *Appetitverlust*,

Obstipation, Diarrhö) und der Subskala *finanzielle Schwierigkeiten* des EORTC QLQ-C30 bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab

Statistik	Ravulizumab (N = 97)		Eculizumab (N = 98)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Fatigue				
Baseline				
n	97	–	98	–
Mittelwert (SD)	25,25 (22,626)	–	26,29 (21,729)	–
Median	22,20	–	22,20	–
Min; Max	0,0; 100,0	–	0,0; 88,9	–
Tag 8				
n	97	97	91	91
Mittelwert (SD)	22,79 (23,431)	–2,46 (19,035)	25,56 (19,563)	–0,92 (12,974)
Median	22,20	0,00	22,20	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–55,6; 88,9	0,0; 88,9	–44,5; 33,4
Tag 29				
n	94	94	95	95
Mittelwert (SD)	19,32 (21,055)	–6,02 (16,575)	23,38 (20,908)	–2,34 (13,254)
Median	11,10	0,00	22,20	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–55,6; 33,4	0,0; 100,0	–44,5; 44,4
Tag 71				
n	95	95	95	95
Mittelwert (SD)	23,33 (23,694)	–2,10 (17,313)	27,94 (22,571)	1,40 (17,919)
Median	22,20	0,00	22,20	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–55,6; 55,6	0,0; 100,0	–33,4; 66,7
Tag 127				
n	95	95	97	97
Mittelwert (SD)	21,86 (22,016)	–2,86 (20,407)	26,34 (24,025)	0,34 (20,508)
Median	22,20	0,00	22,20	0,00
Min; Max	0,0; 88,9	–66,7; 44,5	0,0; 100,0	–55,6; 77,8
Tag 183				
n	96	96	94	94
Mittelwert	20,19 (20,681)	–4,97 (17,260)	25,41 (23,372)	–0,71 (15,271)

Statistik	Ravulizumab (N = 97)		Eculizumab (N = 98)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
(SD)				
Median	16,65	0,00	22,20	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–55,6; 55,6	0,0; 100,0	–33,4; 33,4
Übelkeit und Erbrechen				
Baseline				
n	97	–	98	–
Mittelwert (SD)	2,41 (7,976)	–	2,21 (7,034)	–
Median	0,00	–	0,00	–
Min; Max	0,0; 50,0	–	0,0; 33,3	–
Tag 8				
n	97	97	91	91
Mittelwert (SD)	3,44 (9,298)	1,03 (8,944)	2,38 (6,840)	0,18 (6,799)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 50,0	–33,3; 50,0	0,0; 33,3	–16,7; 33,3
Tag 29				
n	94	94	95	95
Mittelwert (SD)	1,60 (4,940)	–0,89 (7,874)	1,58 (4,917)	–0,70 (7,262)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 16,7	–50,0; 16,7	0,0; 16,7	–33,3; 16,7
Tag 71				
n	95	95	95	95
Mittelwert (SD)	2,28 (7,134)	–0,18 (7,492)	2,63 (7,015)	0,35 (8,060)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 33,3	–16,7; 33,3	0,0; 33,3	–33,3; 33,3
Tag 127				
n	95	95	97	97
Mittelwert (SD)	2,46 (6,867)	0,00 (8,422)	4,47 (16,410)	2,24 (17,944)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 33,3	–50,0; 33,3	0,0; 100,0	–33,3; 100,0
Tag 183				
n	96	96	94	94

Statistik	Ravulizumab (N = 97)		Eculizumab (N = 98)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Mittelwert (SD)	2,96 (11,346)	0,52 (12,902)	3,02 (8,457)	0,71 (8,075)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–50,0; 100,0	0,0; 50,0	–16,7; 50,0
Schmerzen				
Baseline				
n	97	–	98	–
Mittelwert (SD)	6,19 (15,836)	–	8,33 (14,990)	–
Median	0,00	–	0,00	–
Min; Max	0,0; 100,0	–	0,0; 66,7	–
Tag 8				
n	95	95	90	90
Mittelwert (SD)	8,25 (19,432)	1,93 (15,733)	7,78 (15,837)	0,18 (10,448)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–50,0; 100,0	0,0; 100,0	–33,3; 33,3
Tag 29				
n	90	90	95	95
Mittelwert (SD)	7,04 (18,524)	0,37 (14,985)	7,02 (14,295)	–1,40 (12,788)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–50,0; 83,3	0,0; 66,7	–50,0; 50,0
Tag 71				
n	94	94	94	94
Mittelwert (SD)	5,85 (15,004)	–0,01 (13,610)	9,22 (18,226)	0,71 (19,391)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–50,0; 50,0	0,0; 100,0	–66,7; 100,0
Tag 127				
n	93	93	96	96
Mittelwert (SD)	7,53 (17,291)	1,07 (16,263)	8,86 (17,923)	0,87 (21,402)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 83,3	–50,0; 50,0	0,0; 83,3	–50,0; 83,3
Tag 183				

Statistik	Ravulizumab (N = 97)		Eculizumab (N = 98)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
n	95	95	94	94
Mittelwert (SD)	7,19 (17,471)	0,87 (12,722)	9,93 (18,821)	1,42 (19,959)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–50,0; 50,0	0,0; 100,0	–66,7; 100,0
Dyspnoe				
Baseline				
n	97	–	98	–
Mittelwert (SD)	11,68 (19,855)	–	19,38 (25,291)	–
Median	0,00	–	0,00	–
Min; Max	0,0; 100,0	–	0,0; 100,0	–
Tag 8				
n	97	97	91	91
Mittelwert (SD)	10,99 (21,362)	–0,69 (19,818)	16,84 (21,870)	–2,56 (18,073)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–66,7; 100,0	0,0; 66,7	–33,4; 66,7
Tag 29				
n	94	94	95	95
Mittelwert (SD)	9,57 (18,685)	–2,48 (14,848)	16,49 (22,741)	–2,45 (17,690)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–66,7; 33,3	0,0; 66,7	–66,7; 66,7
Tag 71				
n	95	95	95	95
Mittelwert (SD)	9,82 (18,101)	–2,11 (15,977)	17,89 (25,173)	–1,40 (19,990)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–66,7; 33,3	0,0; 100,0	–33,4; 66,7
Tag 127				
n	95	95	97	97
Mittelwert (SD)	12,27 (19,472)	0,35 (18,502)	15,46 (23,604)	–3,43 (21,775)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–66,7; 66,7	0,0; 66,7	–33,4; 66,7

Statistik	Ravulizumab (N = 97)		Eculizumab (N = 98)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Tag 183				
n	96	96	94	94
Mittelwert (SD)	10,06 (18,799)	–1,74 (18,950)	18,08 (26,625)	–1,06 (20,417)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–66,7; 33,4	0,0; 100,0	–33,4; 66,7
Schlaflosigkeit				
Baseline				
n	97	–	98	–
Mittelwert (SD)	15,80 (23,616)	–	21,42 (29,605)	–
Median	0,00	–	0,00	–
Min; Max	0,0; 100,0	–	0,0; 100,0	–
Tag 8				
n	97	97	91	91
Mittelwert (SD)	13,40 (25,307)	–2,40 (20,551)	18,68 (24,951)	–3,30 (23,860)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–66,7; 100,0	0,0; 100,0	–100,0; 66,7
Tag 29				
n	94	94	94	94
Mittelwert (SD)	9,92 (18,174)	–5,67 (18,701)	14,89 (25,689)	–6,03 (24,422)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 66,7	–66,7; 33,4	0,0; 100,0	–66,7; 66,7
Tag 71				
n	95	95	95	95
Mittelwert (SD)	10,52 (21,340)	–5,26 (20,807)	16,48 (23,754)	–4,57 (24,607)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–66,7; 66,7	0,0; 100,0	–66,7; 66,7
Tag 127				
n	95	95	97	97
Mittelwert (SD)	12,27 (21,220)	–3,51 (21,449)	15,46 (22,596)	–5,16 (21,696)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00

Statistik	Ravulizumab (N = 97)		Eculizumab (N = 98)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Min; Max	0,0; 100,0	–66,7; 33,4	0,0; 100,0	–66,7; 33,4
Tag 183				
n	96	96	94	94
Mittelwert (SD)	11,10 (19,739)	–4,52 (19,111)	18,43 (25,690)	–2,13 (22,827)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–66,7; 33,4	0,0; 100,0	–66,7; 66,7
Appetitverlust				
Baseline				
n	97	–	98	–
Mittelwert (SD)	6,87 (17,301)	–	4,08 (12,898)	–
Median	0,00	–	0,00	–
Min; Max	0,0; 100,0	–	0,0; 66,7	–
Tag 8				
n	97	97	91	91
Mittelwert (SD)	5,15 (18,219)	–1,72 (18,859)	4,03 (12,989)	0,00 (12,172)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–100,0; 100,0	0,0; 66,7	–66,7; 66,7
Tag 29				
n	94	94	95	95
Mittelwert (SD)	2,48 (12,207)	–4,61 (16,643)	4,21 (14,778)	0,00 (14,582)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–100,0; 33,3	0,0; 100,0	–33,4; 100,0
Tag 71				
n	95	95	95	95
Mittelwert (SD)	2,45 (12,144)	–4,56 (15,067)	5,61 (16,595)	1,40 (16,066)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–66,7; 33,3	0,0; 100,0	–66,7; 100,0
Tag 127				
n	95	95	97	97
Mittelwert (SD)	3,51 (14,151)	–3,51 (15,733)	6,19 (18,841)	2,06 (20,873)

Statistik	Ravulizumab (N = 97)		Eculizumab (N = 98)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–66,7; 66,7	0,0; 100,0	–66,7; 100,0
Tag 183				
n	96	96	94	94
Mittelwert (SD)	4,86 (15,274)	–2,08 (17,969)	6,03 (17,604)	1,78 (17,196)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–100,0; 33,4	0,0; 66,7	–66,7; 66,7
Obstipation				
Baseline				
n	97	–	98	–
Mittelwert (SD)	7,56 (18,321)	–	9,52 (20,306)	–
Median	0,00	–	0,00	–
Min; Max	0,0; 100,0	–	0,0; 100,0	–
Tag 8				
n	96	96	91	91
Mittelwert (SD)	7,29 (18,858)	–0,35 (13,238)	6,95 (14,491)	–2,20 (15,558)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–33,4; 66,7	0,0; 66,7	–66,7; 33,4
Tag 29				
n	93	93	95	95
Mittelwert (SD)	6,45 (17,894)	–0,72 (16,284)	7,01 (16,762)	–2,46 (12,146)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–66,7; 66,7	0,0; 100,0	–33,4; 33,3
Tag 71				
n	95	95	95	95
Mittelwert (SD)	7,72 (19,718)	0,00 (17,527)	7,71 (17,828)	–1,76 (14,879)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–66,7; 100,0	0,0; 100,0	–33,4; 33,4
Tag 127				
n	95	95	97	97
Mittelwert	5,61 (16,595)	–2,10 (16,705)	8,24 (19,262)	–1,03 (13,987)

Statistik	Ravulizumab (N = 97)		Eculizumab (N = 98)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
(SD)				
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–66,7; 66,7	0,0; 100,0	–33,4; 33,4
Tag 183				
n	96	96	94	94
Mittelwert (SD)	8,33 (19,344)	0,69 (18,080)	7,09 (18,851)	–2,48 (15,640)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–66,7; 66,7	0,0; 100,0	–66,7; 33,4
Diarrhö				
Baseline				
n	97	–	98	–
Mittelwert (SD)	6,87 (16,617)	–	8,84 (18,871)	–
Median	0,00	–	0,00	–
Min; Max	0,0; 100,0	–	0,0; 100,0	–
Tag 8				
n	95	95	90	90
Mittelwert (SD)	3,86 (10,712)	–2,46 (14,776)	7,40 (17,857)	–1,48 (14,046)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 33,3	–100,0; 33,3	0,0; 100,0	–33,4; 33,4
Tag 29				
n	92	92	95	95
Mittelwert (SD)	3,62 (10,422)	–2,90 (16,121)	4,56 (12,494)	–4,56 (14,262)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 33,3	–100,0; 33,3	0,0; 66,7	–66,7; 33,3
Tag 71				
n	94	94	94	94
Mittelwert (SD)	5,31 (12,260)	–1,42 (16,865)	5,32 (14,908)	–3,54 (15,809)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 33,3	–100,0; 33,3	0,0; 66,7	–66,7; 33,4
Tag 127				
n	94	94	96	96

Statistik	Ravulizumab (N = 97)		Eculizumab (N = 98)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Mittelwert (SD)	4,25 (11,172)	–2,84 (15,952)	4,17 (15,484)	–4,86 (19,328)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 33,3	–100,0; 33,3	0,0; 100,0	–66,7; 100,0
Tag 183				
n	95	95	95	95
Mittelwert (SD)	3,86 (11,767)	–3,16 (16,884)	4,56 (12,494)	–4,56 (15,832)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 66,7	–100,0; 33,3	0,0; 66,7	–66,7; 33,3
Finanzielle Schwierigkeiten				
Baseline				
n	97	–	98	–
Mittelwert (SD)	9,27 (19,085)	–	14,62 (26,679)	–
Median	0,00	–	0,00	–
Min; Max	0,0; 100,0	–	0,0; 100,0	–
Tag 8				
n	95	95	90	90
Mittelwert (SD)	10,17 (19,488)	0,70 (13,731)	13,33 (23,859)	–1,11 (15,365)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–33,4; 33,4	0,0; 100,0	–66,7; 66,7
Tag 29				
n	92	92	95	95
Mittelwert (SD)	10,50 (20,919)	1,45 (16,324)	12,28 (24,339)	–2,45 (17,697)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–33,4; 66,7	0,0; 100,0	–66,7; 66,7
Tag 71				
n	94	94	94	94
Mittelwert (SD)	7,44 (16,316)	–1,77 (12,330)	11,34 (21,615)	–3,55 (21,013)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–33,4; 33,3	0,0; 100,0	–100,0; 66,7
Tag 127				

Statistik	Ravulizumab (N = 97)		Eculizumab (N = 98)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
n	94	94	96	96
Mittelwert (SD)	7,80 (18,563)	–1,42 (16,873)	8,68 (19,491)	–5,56 (26,346)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–66,7; 66,7	0,0; 100,0	–100,0; 100,0
Tag 183				
n	95	95	95	95
Mittelwert (SD)	7,01 (16,039)	–2,46 (13,079)	11,57 (19,908)	–3,16 (20,093)
Median	0,00	0,00	0,00	0,00
Min; Max	0,0; 100,0	–33,4; 33,3	0,0; 66,7	–100,0; 33,4

Die absolute und die prozentuale Veränderung zur Baseline ist nur für Patienten dargestellt, von denen zur Baseline und zur jeweiligen Studienvisite Daten vorlagen.

Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

Die Werte jeder Subskala des EORTC QLQ-C30 reichen von 0 bis 100 %, wobei höhere Werte einen höheren Grad einer Response anzeigen. Somit zeigt ein hoher Wert in einer Funktionsskala einen höheren Funktionsgrad an, gleichzeitig zeigt ein hoher Wert in einer Symptomskala auch einen höheren Grad der Symptomatik/der Schwierigkeit an.

Die Tabelle 4-119 zeigt die in der PEP beobachteten Werte sowie die absolute Veränderung der Werte zur Baseline der Symptomskalen *Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö* sowie der Subskala *Finanzielle Schwierigkeiten* des EORTC QLQ-C30. Zur Baseline betrug der mittlere (SD) Wert der Ravulizumab- bzw. der Eculizumab-Behandlungsgruppe 25,3 (22,6) bzw. 26,3 (21,7) Punkte für *Fatigue*, 2,4 (8,0) bzw. 2,2 (7,0) Punkte für *Übelkeit und Erbrechen*, 6,2 (15,8) bzw. 8,3 (15,0) Punkte für *Schmerzen*, 11,7 (19,9) bzw. 19,4 (25,3) Punkte für *Dyspnoe*, 15,8 (23,6) bzw. 21,4 (29,6) Punkte für *Schlaflosigkeit*, 6,9 (17,3) bzw. 4,1 (12,9) Punkte für *Appetitverlust*, 7,6 (18,3) bzw. 9,5 (20,3) Punkte für *Obstipation*, 6,9 (16,6) bzw. 8,8 (18,9) Punkte für *Diarrhö* und 9,3 (19,1) bzw. 14,6 (26,7) Punkte für *Finanzielle Schwierigkeiten*. Damit zeigten die Patienten in beiden Behandlungsgruppen vor Behandlungsbeginn einen ähnlichen Schweregrad der Ausprägung der betrachteten Symptome bzw. Anzeichen mit einer leichten Tendenz einer stärkeren Symptomatik bei Patienten in der Eculizumab-Behandlungsgruppe.

Es war im Vergleich zur Baseline ein Anstieg der Werte und damit eine Verbesserung der Funktion in beiden Behandlungsgruppen für die Symptomskalen *Schlaflosigkeit* und *Diarrhö* und in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe für die Symptomskalen *Fatigue* und *Appetitverlust* zu allen Studienvisiten zu beobachten. Für die Symptomskalen *Dyspnoe, Obstipation* und *Finanzielle Schwierigkeiten* war im Vergleich zur Baseline ein Anstieg der Werte und damit eine Verbesserung der Funktion zur Mehrzahl der Studienvisiten zu

beobachten. In den Symptomskalen *Übelkeit und Erbrechen* sowie *Schmerzen* war dagegen keine Verbesserung zu beobachten.

In Studie ALXN1210-PNH-302 wurden keine Veränderungen der mittleren Werte in den Symptomskalen von 10 oder mehr Punkten beobachtet. Die Symptome bzw. Anzeichen, bei denen sich mit einer Verringerung von mindestens 5 Punkten in mindestens einem Behandlungsarm zu mindestens einer Visite die größten Verbesserungen zeigten, waren das direkt mit der PNH assoziierte Symptom *Fatigue*, aber auch *Schlaflosigkeit* und *Finanzielle Schwierigkeiten*. Der besseren Vergleichbarkeit der Studien halber werden im Folgenden auch die Symptomskalen *Schmerzen* und *Dyspnoe* beschrieben, welche PNH-assoziierte Symptome darstellen. Von dieser Ausprägung von Symptomen war die durchschnittliche absolute Verbesserung der Werte relativ zur Baseline unter der Behandlung mit Ravulizumab für *Fatigue* zu allen Zeitpunkten größer als unter der Behandlung mit Eculizumab. Für die Symptomskalen *Schmerzen, Dyspnoe* und *Schlaflosigkeit* zeigten sich über den Zeitverlauf keine konsistenten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Lediglich für *Finanzielle Schwierigkeiten* war die durchschnittliche absolute Verbesserung der Werte relativ zur Baseline unter der Behandlung mit Ravulizumab stets niedriger als unter der Behandlung mit Eculizumab.

An Tag 71 hatte sich die Fatigue in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe im Mittel (SD) um –2,1 (17,3) Punkte verringert. In der Eculizumab-Behandlungsgruppe war der Wert im Vergleich zur Baseline im Durchschnitt (SD) dagegen um 1,4 (17,9) Punkte angestiegen. An Tag 183 war in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe eine mittlere (SD) Veränderung der Punktzahl der EORTC-Symptomskala *Fatigue* um –5,0 (17,3) Punkte zu beobachten. In der Eculizumab-Behandlungsgruppe zeigte sich hingegen nur eine marginale mittlere (SD) Veränderung zur Baseline von –0,7 (15,3) Punkten.

Bis Tag 79 blieben die *Schmerzen* in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe mit im Mittel (SD) 0 (13,61) Punkten unverändert. In der Eculizumab-Behandlungsgruppe nahmen die Schmerzen hingegen im Vergleich zur Baseline im Durchschnitt (SD) um 0,7 (19,4) Punkte zu. An Tag 183 war in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe eine mittlere (SD) Veränderung der *Schmerzen* um 0,9 (12,7) Punkte zu beobachten. In der Eculizumab-Behandlungsgruppe war eine Verschlechterung des Symptoms mit 1,4 (20,0) Punkten deutlicher zu beobachten.

An Tag 71 hatte sich die Punktzahl der EORTC-Symptomskala *Dyspnoe* der Ravulizumab-Behandlungsgruppe im Mittel (SD) um –2,1 (16,0) Punkte verringert. In der Eculizumab-Behandlungsgruppe hatte sich der Wert im Vergleich zur Baseline um durchschnittlich (SD) –1,4 (20,0) Punkte verringert. An Tag 183 war in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe eine mittlere (SD) Veränderung der *Dyspnoe* um –1,7 (19,0) Punkte zu beobachten. In der Eculizumab-Behandlungsgruppe betrug die mittlere (SD) Veränderung zur Baseline –1,1 (20,4) Punkte.

An Tag 71 hatte sich die Punktzahl der EORTC-Symptomskala *Schlaflosigkeit* der Ravulizumab-Behandlungsgruppe im Mittel (SD) um –5,3 (20,8) Punkte verringert. In der Eculizumab-Behandlungsgruppe hatte sich der Wert im Vergleich zur Baseline im

Durchschnitt (SD) um –4,6 (24,6) Punkte verringert. An Tag 183 war in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe eine mittlere (SD) Veränderung der Punktzahl der EORTC-Symptomskala *Schlaflosigkeit* um –4,5 (19,1) Punkte zu beobachten. In der Eculizumab-Behandlungsgruppe betrug die mittlere (SD) Veränderung zur Baseline lediglich –2,1 (22,8) Punkte.

An Tag 71 hatte sich die Punktzahl der EORTC-Subskala *Finanzielle Schwierigkeiten* der Ravulizumab-Behandlungsgruppe im Mittel (SD) um –1,8 (12,3) Punkte verringert. In der Eculizumab-Behandlungsgruppe hatte sich der Wert im Vergleich zur Baseline im Durchschnitt (SD) um –3,6 (21,0) Punkte verringert. An Tag 183 war in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe eine mittlere (SD) Veränderung der Punktzahl der EORTC-Subskala *Finanzielle Schwierigkeiten* um –2,5 (13,1) Punkte zu beobachten. In der Eculizumab-Behandlungsgruppe betrug die mittlere (SD) Veränderung zur Baseline –3,2 (20,1) Punkte.

In der Mehrzahl der im Rahmen des EORTC QLQ-C30 betrachteten Ausprägung von Symptomen, darunter auch der Mehrzahl der mit PNH assoziierten Symptome, zeigte Ravulizumab eine häufigere Reduktion der Symptomatik zur Mehrzahl der beobachteten Zeitpunkte, als mit Eculizumab erreicht werden konnte.

Behandlungseffekte

Tabelle 4-120: Ergebnisse der Analyse der Veränderung zur Baseline in der Subskala *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität* des EORTC QLQ-C30 bis Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Tag 8			
LS-Mittelwert (SEM)	1,11 (1,487)	–1,54 (1,538)	2,65 (1,888)
95 %-KI	(–1,82; 4,04)	(–4,57; 1,49)	(–1,07; 6,38)
Tag 29			
LS-Mittelwert (SEM)	2,76 (1,393)	–0,24 (1,398)	3,00 (1,706)
95 %-KI	(0,02; 5,51)	(–2,99; 2,52)	(–0,37; 6,36)
Tag 71			
LS-Mittelwert (SEM)	0,80 (1,498)	–1,22 (1,509)	2,02 (1,877)
95 %-KI	(–2,15; 3,75)	(–4,19; 1,75)	(–1,68; 5,73)
Tag 127			
LS-Mittelwert (SEM)	–0,23 (1,634)	–1,95 (1,638)	1,72 (2,088)
95 %-KI	(–3,45; 2,99)	(–5,18; 1,28)	(–2,40; 5,83)
Tag 183			
LS-Mittelwert (SEM)	1,79 (1,705)	–2,73 (1,716)	4,52 (2,205)
95 %-KI	(–1,57; 5,15)	(–6,11; 0,65)	(0,17; 8,87)
Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.			

Die Schätzer basieren auf einem MMRM, das die Behandlungsgruppe, die beobachtete Stratifizierungsgruppe nach Transfusionsvorgeschichte (Transfusion im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation erhalten, ja oder nein) und das Level des EORTC QLQ-C30 zur Baseline, die Studienvisite und die Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe beinhaltet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet.

Die Werte jeder Subskala des EORTC QLQ-C30 reichen von 0 bis 100 %, wobei höhere Werte einen höheren Grad einer Response anzeigen. Somit zeigt ein hoher Wert in einer Funktionsskala einen höheren Funktionsgrad an, gleichzeitig zeigt ein hoher Wert in einer Symptomskala auch einen höheren Grad der Symptomatik/der Schwierigkeit an.

Tabelle 4-120 zeigt die Ergebnisse der Analyse der Veränderung zur Baseline in der Subskala *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität* des EORTC QLQ-C30 bis Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM auf Basis des FAS. Es zeigte sich auch in Studie ALXN1210-PNH-302 für alle Zeitpunkte eine geringfügige numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab, so auch an Tag 29 (Ravulizumab: LS-Mittelwert = 2,8, SEM = 1,4, 95 %-KI = [0,0; 5,5]; Eculizumab: LS-Mittelwert = –0,2, SEM = 1,4, 95 %-KI = [–3,0; 2,5]). Die Differenz zwischen den Behandlungsgruppen an Tag 29 betrug 3,0 Punkte (SEM = 1,7, 95 %-KI = [−0,4; 6,4]). Insbesondere zu Ende der randomisierten Behandlungsphase an Tag 183 zeigte sich mit einer Behandlungsdifferenz von 4,5 Punkten (SEM = 2,2, 95 %-KI = [0,2; 8,9]) eine geringfügige numerische Überlegenheit von Ravulizumab (Ravulizumab: LS-Mittelwert = 1,8, SEM = 1,7, 95 %-KI = [–1,6; 5,2]; Eculizumab: LS-Mittelwert = –2,7, SEM = 1,7, 95 %-KI = [–6,1; 0,7]). Für alle Visiten zeigte sich anhand des MMRM hinsichtlich des globalen Gesundheitsstatus und der Lebensqualität somit eine geringfügige numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab.

Tabelle 4-121: Ergebnisse der Analyse der Veränderung zur Baseline in den Funktionsskalen (*Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion, Soziale Funktion*) des EORTC QLQ-C30 bis Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Körperliche Funktion			
Tag 8			
LS-Mittelwert (SEM)	2,14 (1,124)	1,44 (1,155)	0,70 (1,423)
95 %-KI	(–0,07; 4,36)	(–0,84; 3,72)	(–2,10; 3,51)
Tag 29			
LS-Mittelwert (SEM)	4,01 (0,956)	2,30 (0,963)	1,71 (1,129)
95 %-KI	(2,13; 5,90)	(0,40; 4,20)	(–0,52; 3,94)
Tag 71			
LS-Mittelwert (SEM)	3,44 (1,156)	0,78 (1,162)	2,65 (1,454)
95 %-KI	(1,16; 5,71)	(–1,50; 3,07)	(–0,22; 5,52)
Tag 127			

Variable	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
LS-Mittelwert (SEM)	3,01 (1,144)	0,69 (1,146)	2,32 (1,433)
95 %-KI	(0,76; 5,27)	(–1,56; 2,95)	(–0,51; 5,14)
Tag 183			
LS-Mittelwert (SEM)	4,02 (0,987)	1,78 (0,999)	2,24 (1,186)
95 %-KI	(2,08; 5,97)	(–0,19; 3,75)	(–0,10; 4,58)
Rollenfunktion			
Tag 8			
LS-Mittelwert (SEM)	2,05 (1,636)	1,81 (1,699)	0,25 (2,031)
95 %-KI	(–1,17; 5,28)	(–1,54; 5,16)	(–3,76; 4,25)
Tag 29			
LS-Mittelwert (SEM)	4,14 (1,571)	2,69 (1,587)	1,45 (1,887)
95 %-KI	(1,04; 7,23)	(–0,44; 5,82)	(–2,27; 5,17)
Tag 71			
LS-Mittelwert (SEM)	3,39 (1,963)	0,04 (1,973)	3,35 (2,511)
95 %-KI	(–0,47; 7,26)	(–3,84; 3,93)	(–1,61; 8,30)
Tag 127			
LS-Mittelwert (SEM)	2,58 (2,087)	1,49 (2,085)	1,09 (2,697)
95 %-KI	(–1,53; 6,69)	(–2,62; 5,60)	(–4,23; 6,41)
Tag 183			
LS-Mittelwert (SEM)	5,10 (1,892)	0,69 (1,916)	4,41 (2,413)
95 %-KI	(1,37; 8,83)	(–3,09; 4,46)	(–0,35; 9,17)
Emotionale Funktion			
Tag 8			
LS-Mittelwert (SEM)	4,26 (1,487)	4,43 (1,514)	–0,16 (1,776)
95 %-KI	(1,33; 7,19)	(1,44; 7,41)	(–3,67; 3,34)
Tag 29			
LS-Mittelwert (SEM)	4,55 (1,589)	3,71 (1,586)	0,83 (1,925)
95 %-KI	(1,42; 7,68)	(0,59; 6,84)	(–2,97; 4,63)
Tag 71			
LS-Mittelwert (SEM)	5,33 (1,459)	4,95 (1,463)	0,38 (1,710)
95 %-KI	(2,45; 8,21)	(2,07; 7,83)	(–3,00; 3,75)
Tag 127			
LS-Mittelwert (SEM)	4,29 (1,753)	4,72 (1,751)	–0,43 (2,190)
95 %-KI	(0,83; 7,74)	(1,27; 8,17)	(–4,75; 3,89)
Tag 183			

Variable	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
LS-Mittelwert (SEM)	3,83 (1,653)	4,19 (1,658)	–0,35 (2,035)
95 %-KI	(0,57; 7,09)	(0,92; 7,45)	(–4,37; 3,66)
Kognitive Funktion			
Tag 8			
LS-Mittelwert (SEM)	–0,01 (1,560)	1,08 (1,608)	–1,09 (1,897)
95 %-KI	(–3,09; 3,06)	(–2,09; 4,25)	(–4,83; 2,65)
Tag 29			
LS-Mittelwert (SEM)	2,13 (1,552)	1,57 (1,555)	0,56 (1,853)
95 %-KI	(–0,93; 5,19)	(–1,49; 4,63)	(–3,09; 4,22)
Tag 71			
LS-Mittelwert (SEM)	2,57 (1,648)	0,84 (1,657)	1,73 (2,015)
95 %-KI	(–0,68; 5,81)	(–2,43; 4,10)	(–2,25; 5,70)
Tag 127			
LS-Mittelwert (SEM)	1,30 (1,795)	4,07 (1,796)	–2,76 (2,246)
95 %-KI	(–2,23; 4,84)	(0,53; 7,61)	(–7,20; 1,67)
Tag 183			
LS-Mittelwert (SEM)	3,55 (1,545)	1,20 (1,553)	2,34 (1,844)
95 %-KI	(0,50; 6,59)	(–1,86; 4,26)	(–1,29; 5,98)
Soziale Funktion			
Tag 8			
LS-Mittelwert (SEM)	6,91 (1,510)	5,38 (1,555)	1,53 (1,826)
95 %-KI	(3,93; 9,89)	(2,32; 8,44)	(–2,07; 5,13)
Tag 29			
LS-Mittelwert (SEM)	7,07 (1,741)	5,45 (1,740)	1,62 (2,173)
95 %-KI	(3,64; 10,50)	(2,02; 8,88)	(–2,67; 5,91)
Tag 71			
LS-Mittelwert (SEM)	8,27 (1,714)	4,82 (1,725)	3,45 (2,138)
95 %-KI	(4,89; 11,65)	(1,42; 8,22)	(–0,77; 7,66)
Tag 127			
LS-Mittelwert (SEM)	7,15 (1,960)	6,31 (1,960)	0,84 (2,517)
95 %-KI	(3,29; 11,01)	(2,45; 10,17)	(–4,12; 5,81)
Tag 183			
LS-Mittelwert (SEM)	8,29 (1,708)	8,70 (1,720)	–0,41 (2,131)
95 %-KI	(4,92; 11,65)	(5,31; 12,09)	(–4,62; 3,79)
Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation. Die Schätzer basieren auf einem MMRM, das die Behandlungsgruppe, die beobachtete Stratifizierungsgruppe			

Variable	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
nach Transfusionsvorgeschichte (Transfusion im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation erhalten, ja oder nein) und das Level des EORTC QLQ-C30 zur Baseline, die Studienvisite und die Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe beinhaltet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet. Die Werte jeder Subskala des EORTC QLQ-C30 reichen von 0 bis 100 %, wobei höhere Werte einen höheren Grad einer Response anzeigen. Somit zeigt ein hoher Wert in einer Funktionsskala einen höheren Funktionsgrad an, gleichzeitig zeigt ein hoher Wert in einer Symptomskala auch einen höheren Grad der Symptomatik/der Schwierigkeit an.			

Tabelle 4-121 zeigt die Ergebnisse der Analyse der Veränderung zur Baseline in den Funktionsskalen *Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion* und *Soziale Funktion* des EORTC QLQ-C30 bis Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM auf Basis des FAS.

Es zeigte sich auch in Studie ALXN1210-PNH-302 für die Funktionsskalen *Körperliche Funktion* und *Rollenfunktion* zu allen Studienvisiten und für die Funktionsskala *Soziale Funktion* und *Kognitive Funktion* zur Mehrzahl der Studienvisiten eine geringfügige numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab. Lediglich für die Funktionsskala *Emotionale Funktion* zeigte sich zur Mehrzahl der Studienvisiten eine geringfügige numerische Überlegenheit von Eculizumab gegenüber Ravulizumab.

An Tag 71 betrug für die Funktionsskala *Körperliche Funktion* die mittlere Veränderung relativ zur Baseline anhand des MMRM unter der Behandlung mit Ravulizumab 3,4 (SEM = 1,2, 95 %-KI = [1,2; 5,7]) Punkte und unter der Behandlung mit Eculizumab 0,8 (SEM = 1,2, 95 %-KI = [–1,5; 3,1]) Punkte. Die Differenz zwischen den Behandlungsgruppen an Tag 71 betrug 2,7 (SEM = 1,5, 95 %-KI = [–0,2; 5,5]) Punkte zugunsten von Ravulizumab. Auch am letzten Tag der randomisierten Behandlungsphase, Tag 183, zeigte sich für die *Körperliche Funktion* eine geringfügige numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab (Ravulizumab: LS-Mittelwert = 4,0, SEM = 1,0, 95 %-KI = [2,1; 6,0]; Eculizumab: LS-Mittelwert = 1,8, SEM = 1,0, 95 %-KI = [–0,2; 3,8]). Die Differenz zwischen der Behandlung mit Ravulizumab und Eculizumab an Tag 183 betrug 2,2 Punkte (SEM = 1,2, 95 %-KI = [−0,1; 4,6]).

Für die Funktionsskala *Rollenfunktion* betrug die mittlere Veränderung relativ zur Baseline anhand des MMRM an Tag 71 unter der Behandlung mit Ravulizumab 3,4 (SEM = 2,0, 95 %-KI = [–0,5; 7,3]) Punkte und unter der Behandlung mit Eculizumab 0,0 (SEM = 2,0, 95 %-KI = [–3,8; 3,9]) Punkte. Die Differenz zwischen den Behandlungsgruppen an Tag 71 betrug 3,4 (SEM = 2,5, 95 %-KI = [–1,6; 8,3]) Punkte zugunsten von Ravulizumab. Auch an Tag 183 zeigte sich für die *Rollenfunktion* eine geringfügige numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab (Ravulizumab: LS-Mittelwert = 5,1, SEM = 1,9, 95 %-KI = [1,4; 8,8]; Eculizumab: LS-Mittelwert = 0,7, SEM = 1,9, 95 %-KI = [–3,1; 4,5]). Die Differenz zwischen der Behandlung mit Ravulizumab und Eculizumab an Tag 183 betrug 4,4 Punkte (SEM = 2,4, 95 %-KI = [−0,4; 9,2]).

Für die Funktionsskala *Emotionale Funktion* betrug die mittlere Veränderung relativ zur Baseline anhand des MMRM an Tag 29 unter der Behandlung mit Ravulizumab 4,6 (SEM = 1,6, 95 %-KI = [1,4; 7,7]) Punkte und unter der Behandlung mit Eculizumab 3,7 (SEM = 1,6, 95 %-KI = [0,6; 6,8]) Punkte. Die Differenz zwischen den Behandlungsgruppen an Tag 29 betrug 0,8 (SEM = 1,9, 95 %-KI = [–3,0; 4,6]) Punkte zugunsten von Ravulizumab. An Tag 183 zeigte sich für die *Emotionale Funktion* eine geringfügige numerische Überlegenheit von Eculizumab gegenüber Ravulizumab mit einer Differenz von –0,4 Punkten (SEM = 2,0, 95 %-KI = [−4,4; 3,7]) (Ravulizumab: LS-Mittelwert = 3,8, SEM = 1,7, 95 %-KI = [0,6; 7,1]; Eculizumab: LS-Mittelwert = 4,2, SEM = 1,7, 95 %-KI = [0,9; 7,5]).

Für die Funktionsskala *Kognitive Funktion* betrug die mittlere Veränderung relativ zur Baseline anhand des MMRM an Tag 71 unter der Behandlung mit Ravulizumab 2,6 (SEM = 1,6, 95 %-KI = [–0,7; 5,8]) Punkte und unter der Behandlung mit Eculizumab 0,8 (SEM = 1,7, 95 %-KI = [–2,4; 4,1]) Punkte. Die Differenz zwischen den Behandlungsgruppen an Tag 71 betrug 1,7 (SEM = 2,0, 95 %-KI = [–2,3; 5,7]) Punkte zugunsten von Ravulizumab. Auch an Tag 183 zeigte sich für die *Kognitive Funktion* eine geringfügige numerische Überlegenheit von Eculizumab gegenüber Ravulizumab (Ravulizumab: LS-Mittelwert = 3,6, SEM = 1,5, 95 %-KI = [0,5; 6,6]; Eculizumab: LS-Mittelwert = 1,2, SEM = 1,6, 95 %-KI = [–1,9; 4,3]). Die Differenz zwischen der Behandlung mit Ravulizumab und Eculizumab an Tag 183 betrug 2,3 (SEM = 1,8, 95 %-KI = [−1,3; 6,0]) Punkte.

Für die Funktionsskala *Soziale Funktion* betrug die mittlere Veränderung relativ zur Baseline anhand des MMRM an Tag 71 unter der Behandlung mit Ravulizumab 8,3 (SEM = 1,7, 95 %-KI = [4,9; 11,7]) Punkte und unter der Behandlung mit Eculizumab 4,8 (SEM = 1,7, 95 %-KI = [1,4; 8,2]) Punkte. Die Differenz zwischen den Behandlungsgruppen an Tag 71 betrug 3,5 (SEM = 2,1, 95 %-KI = [–0,8; 7,7]) Punkte zugunsten von Ravulizumab. An Tag 183 zeigte sich für die *Soziale Funktion* eine geringfügige numerische Überlegenheit von Eculizumab gegenüber Ravulizumab (Ravulizumab: LS-Mittelwert = 8,3, SEM = 1,7, 95 %-KI = [4,9; 11,7]; Eculizumab: LS-Mittelwert = 8,7, SEM = 1,7, 95 %-KI = [5,3; 12,1]). Die Differenz zwischen den Behandlungsgruppen an Tag 183 betrug –0,4 Punkte (SEM = 2,1, 95 %-KI = [−4,6; 3,8]).

Insgesamt zeigte sich für fast alle Funktionsskalen anhand des MMRM somit für die PEP zu allen oder fast allen Studienvisiten eine geringfügige numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab.

Tabelle 4-122: Ergebnisse der Analyse der Veränderung zur Baseline in den Symptomskalen (*Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö)* und der Subskala *Finanzielle Schwierigkeiten* des EORTC QLQ-C30 bis Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab

Variable	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Fatigue			
Tag 8			
LS-Mittelwert (SEM)	–2,89 (1,759)	–1,07 (1,804)	–1,81 (2,175)
95 %-KI	(–6,35; 0,58)	(–4,63; 2,48)	(–6,10; 2,48)
Tag 29			
LS-Mittelwert (SEM)	–6,54 (1,654)	–2,54 (1,663)	–4,00 (1,973)
95 %-KI	(–9,80; –3,28)	(–5,82; 0,74)	(–7,89; –0,11)
Tag 71			
LS-Mittelwert (SEM)	–2,34 (1,922)	1,23 (1,929)	–3,56 (2,408)
95 %-KI	(–6,12; 1,45)	(–2,57; 5,03)	(–8,31; 1,19)
Tag 127			
LS-Mittelwert (SEM)	–3,07 (2,128)	0,11 (2,125)	–3,18 (2,726)
95 %-KI	(–7,26; 1,12)	(–4,08; 4,29)	(–8,56; 2,20)
Tag 183			
LS-Mittelwert (SEM)	–5,41 (1,780)	–0,67 (1,799)	–4,74 (2,192)
95 %-KI	(–8,92; –1,91)	(–4,22; 2,87)	(–9,07; –0,42)
Übelkeit und Erbrechen			
Tag 8			
LS-Mittelwert (SEM)	1,00 (0,799)	–0,05 (0,825)	1,05 (1,070)
95 %-KI	(–0,58; 2,57)	(–1,68; 1,58)	(–1,07; 3,16)
Tag 29			
LS-Mittelwert (SEM)	–0,88 (0,567)	–0,79 (0,570)	–0,09 (0,689)
95 %-KI	(–2,00; 0,24)	(–1,91; 0,33)	(–1,45; 1,27)
Tag 71			
LS-Mittelwert (SEM)	–0,19 (0,719)	0,22 (0,721)	–0,41 (0,927)
95 %-KI	(–1,61; 1,23)	(–1,20; 1,64)	(–2,24; 1,42)
Tag 127			
LS-Mittelwert (SEM)	–0,00 (1,328)	2,08 (1,317)	–2,09 (1,823)
95 %-KI	(–2,62; 2,61)	(–0,51; 4,68)	(–5,68; 1,51)
Tag 183			
LS-Mittelwert (SEM)	0,50 (1,026)	0,65 (1,038)	–0,15 (1,399)
95 %-KI	(–1,52; 2,53)	(–1,40; 2,70)	(–2,91; 2,61)
Schmerzen			
Tag 8			
LS-Mittelwert (SEM)	0,62 (1,551)	–0,68 (1,596)	1,30 (1,939)

Variable	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
95 %-KI	(–2,44; 3,68)	(–3,83; 2,46)	(–2,52; 5,13)
Tag 29			
LS-Mittelwert (SEM)	–0,49 (1,537)	–1,87 (1,528)	1,37 (1,879)
95 %-KI	(–3,52; 2,53)	(–4,88; 1,14)	(–2,33; 5,08)
Tag 71			
LS-Mittelwert (SEM)	–1,45 (1,729)	0,27 (1,734)	–1,71 (2,195)
95 %-KI	(–4,85; 1,96)	(–3,15; 3,68)	(–6,05; 2,62)
Tag 127			
LS-Mittelwert (SEM)	0,04 (1,910)	0,27 (1,901)	–0,24 (2,467)
95 %-KI	(–3,73; 3,80)	(–3,47; 4,02)	(–5,11; 4,63)
Tag 183			
LS-Mittelwert (SEM)	–0,37 (1,761)	1,19 (1,775)	–1,56 (2,256)
95 %-KI	(–3,84; 3,10)	(–2,31; 4,68)	(–6,01; 2,89)
Dyspnoe			
Tag 8			
LS-Mittelwert (SEM)	–1,18 (1,943)	–0,19 (2,012)	–0,98 (2,459)
95 %-KI	(–5,01; 2,65)	(–4,16; 3,77)	(–5,83; 3,86)
Tag 29			
LS-Mittelwert (SEM)	–2,67 (1,756)	–0,18 (1,777)	–2,49 (2,117)
95 %-KI	(–6,13; 0,79)	(–3,68; 3,33)	(–6,67; 1,68)
Tag 71			
LS-Mittelwert (SEM)	–2,46 (1,905)	0,90 (1,924)	–3,36 (2,357)
95 %-KI	(–6,21; 1,30)	(–2,89; 4,69)	(–8,01; 1,29)
Tag 127			
LS-Mittelwert (SEM)	–0,09 (2,030)	–1,20 (2,040)	1,11 (2,552)
95 %-KI	(–4,09; 3,91)	(–5,22; 2,82)	(–3,92; 6,15)
Tag 183			
LS-Mittelwert (SEM)	–2,19 (2,059)	1,30 (2,091)	–3,50 (2,617)
95 %-KI	(–6,25; 1,86)	(–2,82; 5,42)	(–8,66; 1,66)
Schlaflosigkeit			
Tag 8			
LS-Mittelwert (SEM)	–3,60 (2,207)	–1,59 (2,271)	–2,01 (2,844)
95 %-KI	(–7,95; 0,75)	(–6,06; 2,88)	(–7,62; 3,60)
Tag 29			
LS-Mittelwert (SEM)	–7,20 (2,057)	–4,64 (2,066)	–2,56 (2,565)

Variable	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
95 %-KI	(–11,26; –3,15)	(–8,71; –0,57)	(–7,62; 2,50)
Tag 71			
LS-Mittelwert (SEM)	–6,50 (2,132)	–3,35 (2,139)	–3,15 (2,680)
95 %-KI	(–10,70; –2,30)	(–7,56; 0,86)	(–8,43; 2,14)
Tag 127			
LS-Mittelwert (SEM)	–4,77 (2,030)	–4,08 (2,029)	–0,70 (2,511)
95 %-KI	(–8,77; –0,77)	(–8,07; –0,08)	(–5,65; 4,26)
Tag 183			
LS-Mittelwert (SEM)	–5,86 (2,051)	–1,04 (2,073)	–4,82 (2,565)
95 %-KI	(–9,90; –1,82)	(–5,12; 3,05)	(–9,88; 0,24)
Appetitverlust			
Tag 8			
LS-Mittelwert (SEM)	–1,12 (1,648)	–1,33 (1,684)	0,22 (2,036)
95 %-KI	(–4,36; 2,13)	(–4,65; 1,98)	(–3,80; 4,23)
Tag 29			
LS-Mittelwert (SEM)	–3,91 (1,511)	–0,74 (1,518)	–3,17 (1,787)
95 %-KI	(–6,89; –0,93)	(–3,74; 2,25)	(–6,69; 0,36)
Tag 71			
LS-Mittelwert (SEM)	–3,89 (1,559)	0,37 (1,567)	–4,26 (1,866)
95 %-KI	(–6,97; –0,82)	(–2,72; 3,46)	(–7,94; –0,58)
Tag 127			
LS-Mittelwert (SEM)	–2,83 (1,816)	1,04 (1,814)	–3,87 (2,279)
95 %-KI	(–6,41; 0,74)	(–2,54; 4,61)	(–8,37; 0,62)
Tag 183			
LS-Mittelwert (SEM)	–1,45 (1,757)	1,07 (1,774)	–2,52 (2,200)
95 %-KI	(–4,91; 2,01)	(–2,42; 4,57)	(–6,86; 1,82)
Obstipation			
Tag 8			
LS-Mittelwert (SEM)	–1,68 (1,503)	–2,80 (1,536)	1,12 (1,827)
95 %-KI	(–4,64; 1,29)	(–5,82; 0,23)	(–2,48; 4,73)
Tag 29			
LS-Mittelwert (SEM)	–2,25 (1,493)	–3,26 (1,496)	1,02 (1,790)
95 %-KI	(–5,19; 0,70)	(–6,21; –0,32)	(–2,51; 4,55)
Tag 71			
LS-Mittelwert (SEM)	–1,34 (1,674)	–2,59 (1,682)	1,25 (2,088)

Variable	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
95 %-KI	(–4,64; 1,96)	(–5,90; 0,72)	(–2,87; 5,37)
Tag 127			
LS-Mittelwert (SEM)	–3,44 (1,591)	–1,87 (1,593)	–1,57 (1,949)
95 %-KI	(–6,58; –0,31)	(–5,01; 1,27)	(–5,41; 2,28)
Tag 183			
LS-Mittelwert (SEM)	–0,65 (1,721)	–3,24 (1,740)	2,59 (2,173)
95 %-KI	(–4,04; 2,74)	(–6,66; 0,19)	(–1,70; 6,87)
Diarrhö			
Tag 8			
LS-Mittelwert (SEM)	–3,03 (1,355)	–0,09 (1,389)	–2,95 (1,746)
95 %-KI	(–5,70; –0,37)	(–2,83; 2,65)	(–6,39; 0,50)
Tag 29			
LS-Mittelwert (SEM)	–3,34 (1,165)	–3,08 (1,162)	–0,27 (1,418)
95 %-KI	(–5,64; –1,05)	(–5,37; –0,79)	(–3,06; 2,53)
Tag 71			
LS-Mittelwert (SEM)	–1,56 (1,355)	–2,29 (1,359)	0,73 (1,725)
95 %-KI	(–4,23; 1,11)	(–4,97; 0,39)	(–2,67; 4,13)
Tag 127			
LS-Mittelwert (SEM)	–2,80 (1,408)	–3,55 (1,406)	0,75 (1,803)
95 %-KI	(–5,57; –0,02)	(–6,32; –0,78)	(–2,80; 4,31)
Tag 183			
LS-Mittelwert (SEM)	–3,15 (1,255)	–3,15 (1,262)	0,01 (1,571)
95 %-KI	(–5,62; –0,67)	(–5,64; –0,66)	(–3,09; 3,10)
Finanzielle Schwierigkeiten			
Tag 8			
LS-Mittelwert (SEM)	–0,66 (1,645)	–0,54 (1,672)	–0,12 (2,038)
95 %-KI	(–3,91; 2,58)	(–3,84; 2,75)	(–4,14; 3,90)
Tag 29			
LS-Mittelwert (SEM)	–0,31 (1,848)	–1,45 (1,836)	1,14 (2,336)
95 %-KI	(–3,96; 3,33)	(–5,07; 2,17)	(–3,47; 5,75)
Tag 71			
LS-Mittelwert (SEM)	–3,18 (1,660)	–3,06 (1,658)	–0,12 (2,040)
95 %-KI	(–6,45; 0,09)	(–6,33; 0,21)	(–4,14; 3,91)
Tag 127			
LS-Mittelwert (SEM)	–2,95 (2,029)	–5,13 (2,017)	2,18 (2,617)

Variable	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
95 %-KI	(–6,95; 1,05)	(–9,11; –1,16)	(–2,98; 7,35)
Tag 183			
LS-Mittelwert (SEM)	–3,65 (1,636)	–2,18 (1,637)	–1,48 (2,006)
95 %-KI	(–6,88; –0,43)	(–5,40; 1,05)	(–5,44; 2,48)

Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

Die Schätzer basieren auf einem MMRM, das die Behandlungsgruppe, die beobachtete Stratifizierungsgruppe nach Transfusionsvorgeschichte (Transfusion im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation erhalten, ja oder nein) und das Level des EORTC QLQ-C30 zur Baseline, die Studienvisite und die Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe beinhaltet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet.

Die Werte jeder Subskala des EORTC QLQ-C30 reichen von 0 bis 100 %, wobei höhere Werte einen höheren Grad einer Response anzeigen. Somit zeigt ein hoher Wert in einer Funktionsskala einen höheren Funktionsgrad an, gleichzeitig zeigt ein hoher Wert in einer Symptomskala auch einen höheren Grad der Symptomatik/der Schwierigkeit an.

Tabelle 4-122 zeigt die Ergebnisse der Analyse der Veränderung zur Baseline in den Symptomskalen *Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö* und der Subskala *Finanzielle Schwierigkeiten* des EORTC QLQ-C30 bis Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM auf Basis des FAS.

Wie zuvor beschrieben wurden in Studie ALXN1210-PNH-302 keine Veränderungen der Punktzahlen in den Symptomskalen von 10 Punkten oder mehr beobachtet. Im Folgenden wird auf die Ergebnisse der Symptomskalen *Fatigue*, *Schmerzen* und *Dyspnoe* näher eingegangen, da sie PNH-assoziierte Symptome darstellen.

Von dieser Ausprägung von Symptomen war die durchschnittliche absolute Verbesserung der Werte relativ zur Baseline anhand des MMRM unter der Behandlung mit Ravulizumab für die Symptomskala *Fatigue* zu allen Zeitpunkten größer als unter der Behandlung mit Eculizumab. Für die Symptomskalen *Schmerzen* und *Dyspnoe* war die durchschnittliche absolute Verbesserung der Werte relativ zur Baseline anhand des MMRM unter der Behandlung mit Ravulizumab außerdem zur Mehrzahl der Studienvisiten größer als unter der Behandlung mit Eculizumab.

Für die Symptomskala *Fatigue* betrug die mittlere Veränderung relativ zur Baseline anhand des MMRM an Tag 29 unter der Behandlung mit Ravulizumab –6,5 (SEM = 1,7, 95 %-KI = [–9,8; –3,3]) Punkte und unter der Behandlung mit Eculizumab –2,5 (SEM = 1,7, 95 %-KI = [–5,8; 0,7]) Punkte. Die Differenz zwischen den Behandlungsgruppen an Tag 29 betrug damit –4,0 (SEM = 2,0, 95 %-KI = [–7,9; –0,1]) Punkte zugunsten von Ravulizumab. Auch an Tag 183 zeigte sich für die *Fatigue* eine geringfügige numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab (Ravulizumab: LS-Mittelwert = –5,4, SEM = 1,8, 95 %-KI = [–8,9;–1,9]; Eculizumab: LS-Mittelwert = –0,7, SEM = 1,8, 95 %-KI = [–4,2; 2,9]). Die Differenz zwischen der Behandlung mit Ravulizumab und Eculizumab an Tag 183 betrug –4,7 Punkte (SEM = 2,2, 95 %-KI = [−9,1; –0,4]).

Für die Symptomskala *Schmerzen* betrug die mittlere Veränderung relativ zur Baseline anhand des MMRM an Tag 71 unter der Behandlung mit Ravulizumab –1,5 (SEM = 1,7, 95 %-KI = [–4,9; 2,0]) Punkte und unter der Behandlung mit Eculizumab 0,3 (SEM = 1,7, 95 %-KI = [–3,2; 3,7]) Punkte. Die Differenz zwischen den Behandlungsgruppen an Tag 71 betrug –1,7 (SEM = 2,2, 95 %-KI = [–6,1; 2,6]) Punkte zugunsten von Ravulizumab. Auch an Tag 183 zeigte sich für die EORTC-Symptomskala *Schmerzen* eine geringfügige numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab (Ravulizumab: LS-Mittelwert = –0,4, SEM = 1,8, 95 %-KI = [–3,8; 3,1]; Eculizumab: LS-Mittelwert = 1,2, SEM = 1,8, 95 %-KI = [–2,3; 4,7]). Die Differenz zwischen der Behandlung mit Ravulizumab und Eculizumab an Tag 183 betrug –1,6 Punkte (SEM = 2,3, 95 %-KI = [−6,0; 2,9]).

Für die Symptomskala *Dyspnoe* betrug die mittlere Veränderung relativ zur Baseline anhand des MMRM an Tag 71 unter der Behandlung mit Ravulizumab –2,5 (SEM = 1,9, 95 %-KI = [–6,2; 1,3]) Punkte und unter der Behandlung mit Eculizumab 0,9 (SEM = 1,9, 95 %-KI = [–2,9; 4,7]) Punkte. Die Differenz zwischen den Behandlungsgruppen an Tag 71 betrug –3,4 (SEM = 2,4, 95 %-KI = [–8,0; 1,3]) Punkte zugunsten von Ravulizumab. Auch an Tag 183 zeigte sich für *Dyspnoe* eine geringfügige numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab (Ravulizumab: LS-Mittelwert = –2,2, SEM = 2,1, 95 %-KI = [–6,3; 1,9]; Eculizumab: LS-Mittelwert = 1,3, SEM = 2,1, 95 %-KI = [–2,8; 5,4]). Die Differenz zwischen der Behandlung mit Ravulizumab und Eculizumab an Tag 183 betrug –3,5 Punkte (SEM = 2,6, 95 %-KI = [−8,7; 1,7]).

Somit wurde in allen betrachteten Symptomskalen (*Fatigue*, *Schmerzen* und *Dyspnoe*) anhand des MMRM zur Mehrzahl der Studienvisiten eine geringfügige numerische Überlegenheit von Ravulizumab beobachtet.

Insgesamt konnte folglich für die PEP anhand des MMRM für den globalen Gesundheitsstatus und die Lebensqualität zu allen Visiten eine geringfügige numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab gezeigt werden. Zudem wurde für fast alle Funktionsskalen zu allen oder fast allen Studienvisiten, und für die Symptomskalen mit einer besonderen Relevanz für die Erkrankung PNH *(Fatigue*, *Schmerzen* und *Dyspnoe*) eine geringfügige numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab beobachtet.

Responder-Analyse

Tabelle 4-123: Ergebnisse der Responder-Analyse der Veränderung zur Baseline in den drei Subskalen *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität, Körperliche Funktion, Fatigue* des EORTC QLQ-C30 bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab.

Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität			
Tag 8			
Anzahl Responder (n)	15	10	–

Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Anteil an Respondern (%)	15,5	10,2	4,6
95 %-KI	(8,46; 23,12)	(4,62; 17,60)	(–5,57; 14,59)
Tag 29			
Anzahl Responder (n)	14	15	
Anteil an Respondern (%)	14,4	15,3	–0,5
95 %-KI	(7,88; 22,56)	(8,46; 23,12)	(–11,07; 10,13)
Tag 71			
Anzahl Responder (n)	14	17	–
Anteil an Respondern (%)	14,4	17,3	–3,2
95 %-KI	(7,70; 22,09)	(10,30; 25,87)	(–13,95; 7,63)
Tag 127			
Anzahl Responder (n)	13	15	–
Anteil an Respondern (%)	13,4	15,3	–2,0
95 %-KI	(6,85; 20,81)	(8,36; 22,89)	(–12,21; 8,43)
Tag 183			
Anzahl Responder (n)	18	14	–
Anteil an Respondern (%)	18,6	14,3	4,2
95 %-KI	(11,07; 26,83)	(7,61; 21,86)	(–6,61; 14,95)
Körperliche Funktion			
Tag 8			
Anzahl Responder (n)	15	13	–
Anteil an Respondern (%)	15,5	13,3	1,2
95 %-KI	(8,27; 22,66)	(7,10; 21,48)	(–9,34; 11,44)
Tag 29			
Anzahl Responder (n)	17	13	–
Anteil an Respondern (%)	17,5	13,3	4,2
95 %-KI	(10,30; 25,87)	(6,77; 20,60)	(–6,35; 14,67)
Tag 71			
Anzahl Responder (n)	19	14	–
Anteil an Respondern (%)	19,6	14,3	5,3
95 %-KI	(11,96; 28,04)	(7,61; 21,86)	(–5,68; 16,04)
Tag 127			
Anzahl Responder (n)	16	16	–
Anteil an Respondern (%)	16,5	16,3	0,2
95 %-KI	(9,32; 24,37)	(9,11; 23,88)	(–10,43; 10,89)

Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Tag 183			
Anzahl Responder (n)	21	12	–
Anteil an Respondern (%)	21,6	12,2	9,1
95 %-KI	(13,61; 30,14)	(6,02; 19,51)	(–1,87; 19,74)
Fatigue			
Tag 8			
Anzahl Responder (n)	33	27	–
Anteil an Respondern (%)	34,0	27,6	4,3
95 %-KI	(24,59; 43,45)	(20,28; 39,06)	(–9,00; 17,26)
Tag 29			
Anzahl Responder (n)	38	32	–
Anteil an Respondern (%)	39,2	32,7	6,8
95 %-KI	(30,50; 50,35)	(24,18; 43,19)	(–6,92; 20,12)
Tag 71			
Anzahl Responder (n)	35	29	–
Anteil an Respondern (%)	36,1	29,6	6,3
95 %-KI	(27,14; 46,54)	(21,27; 39,79)	(–7,07; 19,43)
Tag 127			
Anzahl Responder (n)	36	34	–
Anteil an Respondern (%)	37,1	34,7	2,7
95 %-KI	(28,14; 47,65)	(25,56; 44,55)	(–10,77; 16,01)
Tag 183			
Anzahl Responder (n)	41	31	–
Anteil an Respondern (%)	42,3	31,6	9,6
95 %-KI	(32,81; 52,60)	(23,47; 42,48)	(–4,10; 22,88)

Die prozentualen Anteile basieren auf der Gesamtzahl an Patienten in jeder Gruppe.

Das KI für die Differenz des prozentualen Anteils an Respondern zwischen den Behandlungsgruppen wurde mithilfe der stratifizierten Newcombe-Methode berechnet. Stratifizierungsmerkmal war die beobachtete Stratifizierungsgruppe nach Transfusionsvorgeschichte (Transfusion im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation erhalten, ja oder nein).

Responder waren alle Patienten, die zur jeweiligen Studienvisite eine Verbesserung der jeweiligen Subskala des EORTC QLQ-C30 von mindestens 10 Punkten erreicht hatten.

zeigt die Ergebnisse der Responder-Analyse der Veränderung zur Baseline bis Tag 183 (Woche 26) der Subskalen *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität, Körperliche Funktion* sowie *Fatigue* des EORTC QLQ-C30. Diese drei Subskalen wurden für die Responder-Analyse ausgewählt, da sie im Hinblick auf die Krankheitslast der Erkrankung

PNH eine besondere Relevanz zeigen. Es waren alle Patienten Responder, die zur jeweiligen Studienvisite eine Verbesserung in dieser Subskala von mindestens 10 Punkten gegenüber dem Baseline-Wert erreicht hatten. Der prozentuale Anteil an Respondern war unter der Behandlung mit Ravulizumab für die Subskalen *Körperliche Funktion* und *Fatigue* zu allen Studienvisiten jeweils größer als unter der Behandlung mit Eculizumab. Lediglich für die Subskala *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität* zeigte sich keine eindeutige numerische Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Wirkstoffe im Studienverlauf.

Für die Subskala *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität* zeigten an Tag 29 14,4 % (95 %-KI = [7,9; 22,6]) der Patienten der Ravulizumab-Behandlungsgruppe eine Response, in der Eculizumab-Behandlungsgruppe waren 15,3 % (95 %-KI = [33,8; 51,7]) der Patienten Responder. Die Differenz zwischen den Behandlungsarmen betrug –0,5 % (95 %-KI = [–11,1; 10,1]). An Tag 183 waren unter der Behandlung mit Ravulizumab 18,6 % (95 %-KI = [11,1; 26,8]) der Patienten Responder. Unter Eculizumab zeigten 14,3 % (95 %-KI = [7,6; 21,9]) der Patienten eine Response. Die Differenz des prozentualen Anteils an Respondern zwischen den Behandlungsarmen betrug am Ende der PEP an Tag 183 4,2 % (95 %-KI = [–6,6; 15,0]) zugunsten von Ravulizumab.

Für die Subskala *Körperliche Funktion* zeigten an Tag 71 19,6 % (95 %-KI = [12,0; 28,0]) der Patienten der Ravulizumab-Behandlungsgruppe eine Response, während in der Eculizumab-Behandlungsgruppe nur 14,3 % (95 %-KI = [7,6; 21,9]) der Patienten Responder waren. Die Differenz zwischen den Behandlungsarmen betrug 5,3 % (95 %-KI = [–5,7; 16,0]). An Tag 183 waren unter der Behandlung mit Ravulizumab 21,6 % (95 %-KI = [13,6; 30,1]) der Patienten Responder, dies entspricht fast einer Dopplung gegenüber der Behandlung mit Eculizumab mit 12,2 % (95 %-KI = [6,0; 19,5]) Respondern. Die absolute Differenz des prozentualen Anteils an Respondern zwischen den Behandlungsarmen betrug am Ende der PEP an Tag 183 9,1 % (95 %-KI = [–1,9; 19,7]) zugunsten von Ravulizumab.

Für die Subskala *Fatigue* zeigten an Tag 29 39,2 % (95 %-KI = [30,5; 50,4]) der Patienten der Ravulizumab-Behandlungsgruppe eine Response, während in der Eculizumab-Behandlungsgruppe 32,7 % (95 %-KI = [24,2; 43,2]) der Patienten Responder waren. Die Differenz zwischen den Behandlungsarmen betrug 6,8 % (95 %-KI = [–6,9; 20,1]). An Tag 183 waren unter der Behandlung mit Ravulizumab 42,3 % (95 %-KI = [32,8; 52,6]) der Patienten Responder. Unter Eculizumab zeigten lediglich 31,6 % (95 %-KI = [23,5; 42,5]) der Patienten eine Response. Die Differenz des prozentualen Anteils an Respondern zwischen den Behandlungsarmen betrug am Ende der PEP an Tag 183 9,6 % (95 %-KI = [–4,1; 22,9]) zugunsten von Ravulizumab.

Somit zeigte sich auch im Hinblick auf den Anteil der Patienten, die eine klinisch relevante Verbesserung zeigten, für die Mehrzahl der betrachteten und für die Erkrankung PNH besonders relevanten Subskalen des EORTC QLQ-C30 (*Körperliche Funktion* und *Fatigue*) eine teils deutliche numerische Überlegenheit von Ravulizumab. Dass sich für die Subskala *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität* im Hinblick auf den prozentualen Anteil an Respondern in den beiden Behandlungsgruppen im Studienverlauf keine eindeutige numerische Überlegenheit einer der beiden Wirkstoffe zeigte, könnte durch den höheren

allgemeinen Gesundheitsstatus, der bereits durch die Eculizumab-Vorbehandlung der Patienten in Studie ALXN1210-PNH-302 erreicht wurde, bedingt sein.

Extensionsphase (EP)

Deskriptive Analysen

Tabelle 4-124: Beobachtete Werte und Veränderung zur Baseline in der Subskala *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität* des EORTC QLQ-C30 bis Tag 365 (Woche 52) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (Extensionsset) mit Ravulizumab

Statistik	Ravulizumab (N = 96)		Eculizumab (N = 95)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Baseline				
n	96	–	95	–
Mittelwert (SD)	75,2 (17,31)	–	69,6 (16,66)	–
Median	83,3	–	66,7	–
Min; Max	16,7; 100,0	–	33,3; 100,0	–
Tag 8				
n	94	94	89	89
Mittelwert (SD)	75,6 (17,84)	0,6 (15,22)	69,2 (18,09)	–0,6 (11,29)
Median	83,3	0,0	66,7	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–83,3; 50,0	25,0; 100,0	–33,4; 33,3
Tag 29				
n	92	92	94	94
Mittelwert (SD)	77,3 (15,18)	2,2 (13,18)	70,0 (20,09)	0,5 (11,19)
Median	83,3	0,0	66,7	0,0
Min; Max	33,3; 100,0	–33,3; 50,0	25,0; 100,0	–25,0; 33,3
Tag 71				
n	94	94	92	92
Mittelwert (SD)	75,6 (17,07)	0,4 (12,03)	68,6 (19,65)	–0,8 (14,45)
Median	83,3	0,0	75,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–41,7; 33,4	16,7; 100,0	–50,0; 33,3
Tag 127				
n	94	94	94	94
Mittelwert (SD)	74,9 (18,67)	–0,7 (13,20)	69,3 (21,03)	–0,7 (15,48)
Median	83,3	0,0	75,0	0,0

Statistik	Ravulizumab (N = 96)		Eculizumab (N = 95)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Min; Max	0,0; 100,0	–50,0; 33,4	0,0; 100,0	–66,7; 33,3
Tag 183				
n	95	95	95	95
Mittelwert (SD)	76,6 (15,58)	1,1 (16,51)	67,7 (22,15)	–1,9 (15,34)
Median	83,3	0,0	75,0	0,0
Min; Max	33,3; 100,0	–50,0; 83,3	8,3; 100,0	–58,4; 33,3
Tag 365				
n	80	80	88	88
Mittelwert (SD)	74,4 (17,12)	0,3 (16,21)	71,2 (20,87)	0,9 (17,04)
Median	79,2	0,0	75,0	0,0
Min; Max	25,0; 100,0	–50,0; 33,4	16,7; 100,0	–50,0; 50,0

Die absolute und die prozentuale Veränderung zur Baseline ist nur für Patienten dargestellt, von denen zur Baseline und zur jeweiligen Studienvisite Daten vorlagen.

Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

Die Werte jeder Subskala des EORTC QLQ-C30 reichen von 0 bis 100 %, wobei höhere Werte einen höheren Grad einer Response anzeigen. Somit zeigt ein hoher Wert in einer Funktionsskala einen höheren Funktionsgrad an, gleichzeitig zeigt ein hoher Wert in einer Symptomskala auch einen höheren Grad der Symptomatik/der Schwierigkeit an.

Die bis Tag 365 (Woche 52) beobachteten Werte der Subskala *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität* des EORTC QLQ-C30 sowie die absolute Veränderung zur Baseline sind in Tabelle 4-124 dargestellt. Nach 52 Wochen Behandlung mit Ravulizumab erreichten die Patienten in der Subskala *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität* eine mittlere Punktzahl (SD) von 74,4 (17,1) Punkten. Damit war der Wert im Vergleich zur Baseline im Mittel (SD) um 0,3 (16,2) Punkte gestiegen. Die Patienten, die in der EP von Eculizumab auf Ravulizumab umgestellt worden waren, hatten in der Subskala *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität* an Tag 365 im Mittel (SD) eine Punktzahl von 71,2 (20,9) Punkten. Damit war der Wert dieser Patientengruppe im Vergleich zur Baseline im Durchschnitt (SD) um 0,9 (17,0) Punkte gestiegen.

An Tag 365 der Studie war die absolute Verbesserung in der Subskala *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität* bei den Patienten, die in der EP von Eculizumab auf Ravulizumab umgestellt worden waren, höher als bei Patienten, die bis zu diesem Zeitpunkt insgesamt 52 Wochen mit Ravulizumab behandelt worden waren.

Tabelle 4-125: Beobachtete Werte und Veränderung zur Baseline in den Funktionsskalen (*Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion, Soziale Funktion* des EORTC QLQ-C30 bis Tag 365 (Woche 52) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (Extensionsset) mit Ravulizumab

Statistik	Ravulizumab (N = 96)		Eculizumab (N = 95)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Körperliche Funktion				
Baseline				
n	96	–	95	–
Mittelwert (SD)	88,3 (17,24)	–	87,6 (15,03)	–
Median	93,3	–	93,3	–
Min; Max	6,7; 100,0	–	33,3; 100,0	–
Tag 8				
n	96	96	90	90
Mittelwert (SD)	89,6 (17,00)	1,4 (11,64)	88,5 (14,41)	0,5 (9,13)
Median	93,3	0,0	93,3	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–80,0; 40,0	41,7; 100,0	–41,6; 26,7
Tag 29				
n	94	94	94	94
Mittelwert (SD)	91,4 (15,63)	3,3 (8,94)	89,4 (12,86)	1,7 (9,00)
Median	100,0	0,0	93,3	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–20,0; 46,7	46,7; 100,0	–20,0; 46,7
Tag 71				
n	95	95	93	93
Mittelwert (SD)	90,9 (16,09)	2,6 (9,58)	87,5 (15,11)	0,1 (12,23)
Median	100,0	0,0	93,3	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–26,7; 33,3	40,0; 100,0	–53,3; 26,7
Tag 127				
n	95	95	95	95
Mittelwert (SD)	90,5 (16,26)	2,4 (9,01)	88,0 (16,10)	0,4 (11,62)
Median	100,0	0,0	93,3	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–26,7; 46,6	26,7; 100,0	–60,0; 20,0
Tag 183				

Statistik	Ravulizumab (N = 96)		Eculizumab (N = 95)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
n	96	96	94	94
Mittelwert (SD)	91,5 (15,79)	3,3 (8,70)	88,8 (14,84)	1,2 (8,89)
Median	100,0	0,0	93,3	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–20,0; 33,3	40,0; 100,0	–33,4; 26,7
Tag 365				
n	81	81	88	88
Mittelwert (SD)	89,3 (18,58)	1,3 (13,84)	86,7 (17,37)	–0,6 (16,07)
Median	100,0	0,0	93,3	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–80,0; 40,0	26,7; 100,0	–73,3; 53,3
Rollenfunktion				
Baseline				
n	96	–	95	–
Mittelwert (SD)	86,5 (21,40)	–	83,9 (18,90)	–
Median	100,0	–	83,3	–
Min; Max	0,0; 100,0	–	33,3; 100,0	–
Tag 8				
n	96	96	88	88
Mittelwert (SD)	86,8 (21,21)	0,3 (17,10)	84,3 (18,80)	0,9 (12,47)
Median	100,0	0,0	100,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–100,0; 66,7	33,3; 100,0	–33,4; 33,3
Tag 29				
n	94	94	93	93
Mittelwert (SD)	88,7 (19,43)	2,3 (14,59)	85,5 (19,07)	1,8 (14,21)
Median	100,0	0,0	100,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–33,4; 66,7	16,7; 100,0	–33,4; 33,4
Tag 71				
n	95	95	93	93
Mittelwert (SD)	88,1 (20,43)	1,8 (19,67)	82,1 (21,59)	–1,4 (18,17)
Median	100,0	0,0	83,3	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–83,3; 66,7	0,0; 100,0	–100,0; 33,4

Statistik	Ravulizumab (N = 96)		Eculizumab (N = 95)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Tag 127				
n	95	95	95	95
Mittelwert (SD)	87,7 (20,07)	1,1 (20,01)	85,3 (21,59)	1,4 (19,54)
Median	100,0	0,0	100,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–83,3; 83,3	0,0; 100,0	–100,0; 50,0
Tag 183				
n	96	96	94	94
Mittelwert (SD)	89,8 (18,63)	3,3 (17,54)	83,5 (24,25)	–0,2 (18,53)
Median	100,0	0,0	100,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–66,7; 66,7	0,0; 100,0	–66,7; 33,4
Tag 365				
n	81	81	88	88
Mittelwert (SD)	86,0 (23,64)	0,2 (20,49)	80,1 (26,36)	–3,6 (27,03)
Median	100,0	0,0	100,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–100,0; 50,0	0,0; 100,0	–100,0; 50,0
Emotionale Funktion				
Baseline				
n	96	–	95	–
Mittelwert (SD)	87,2 (18,26)	–	79,4 (22,83)	–
Median	100,0	–	83,3	–
Min; Max	33,3; 100,0	–	0,0; 100,0	–
Tag 8				
n	94	94	89	89
Mittelwert (SD)	90,2 (17,28)	2,9 (14,19)	85,5 (19,81)	5,6 (12,17)
Median	100,0	0,0	91,7	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–33,3; 66,7	8,3; 100,0	–25,0; 41,7
Tag 29				
n	92	92	94	94
Mittelwert (SD)	90,4 (15,91)	3,1 (14,16)	84,9 (22,01)	5,3 (15,21)
Median	100,0	0,0	100,0	0,0

Statistik	Ravulizumab (N = 96)		Eculizumab (N = 95)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Min; Max	0,0; 100,0	–33,4; 50,0	8,3; 100,0	–25,0; 75,0
Tag 71				
n	94	94	92	92
Mittelwert (SD)	91,5 (13,88)	4,2 (14,03)	85,7 (20,69)	6,3 (13,78)
Median	100,0	0,0	91,7	0,0
Min; Max	16,7; 100,0	–25,0; 66,7	8,3; 100,0	–25,0; 50,0
Tag 127				
n	94	94	94	94
Mittelwert (SD)	90,6 (16,45)	2,6 (16,03)	85,7 (20,94)	5,8 (17,84)
Median	100,0	0,0	100,0	0,0
Min; Max	8,3; 100,0	–58,3; 66,7	0,0; 100,0	–58,4; 66,7
Tag 183				
n	95	95	95	95
Mittelwert (SD)	90,1 (17,05)	2,4 (16,25)	85,1 (21,26)	5,7 (15,09)
Median	100,0	0,0	91,7	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–58,3; 58,4	8,3; 100,0	–25,0; 66,7
Tag 365				
n	80	80	88	88
Mittelwert (SD)	88,0 (19,84)	1,5 (21,34)	82,9 (23,65)	3,6 (18,94)
Median	100,0	0,0	91,7	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–100,0; 58,4	0,0; 100,0	–50,0; 66,7
Kognitive Funktion				
Baseline				
n	96	–	95	–
Mittelwert (SD)	88,9 (19,89)	–	85,6 (21,96)	–
Median	100,0	–	100,0	–
Min; Max	0,0; 100,0	–	0,0; 100,0	–
Tag 8				
n	94	94	88	88
Mittelwert (SD)	87,6 (20,87)	–1,2 (13,66)	87,7 (18,31)	0,2 (13,72)

Statistik	Ravulizumab (N = 96)		Eculizumab (N = 95)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Median	100,0	0,0	100,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–83,3; 33,4	33,3; 100,0	–50,0; 50,0
Tag 29				
n	92	92	94	94
Mittelwert (SD)	89,5 (18,61)	0,9 (15,89)	87,1 (19,87)	1,6 (12,95)
Median	100,0	0,0	100,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–33,4; 100,0	0,0; 100,0	–33,3; 50,0
Tag 71				
n	94	94	92	92
Mittelwert (SD)	90,4 (17,02)	1,4 (14,59)	86,6 (21,28)	1,3 (16,79)
Median	100,0	0,0	100,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–33,4; 50,0	16,7; 100,0	–66,6; 66,7
Tag 127				
n	94	94	94	94
Mittelwert (SD)	89,5 (19,70)	–0,4 (16,02)	90,1 (17,68)	3,7 (18,47)
Median	100,0	0,0	100,0	0,0
Min; Max	16,7; 100,0	–50,0; 66,7	33,3; 100,0	–50,0; 83,3
Tag 183				
n	94	94	95	95
Mittelwert (SD)	91,7 (16,71)	1,8 (12,81)	86,8 (20,76)	1,2 (15,03)
Median	100,0	0,0	100,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–50,0; 50,0	16,7; 100,0	–50,0; 50,0
Tag 365				
n	80	80	88	88
Mittelwert (SD)	88,3 (20,09)	0,0 (14,99)	85,0 (23,98)	–0,9 (18,11)
Median	100,0	0,0	100,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–50,0; 50,0	0,0; 100,0	–66,7; 50,0
Soziale Funktion				
Baseline				
n	96	–	95	–
Mittelwert	85,1 (22,22)	–	81,2 (24,22)	–

Statistik	Ravulizumab (N = 96)		Eculizumab (N = 95)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
(SD)				
Median	100,0	–	100,0	–
Min; Max	0,0; 100,0	–	0,0; 100,0	–
Tag 8				
n	94	94	89	89
Mittelwert (SD)	87,8 (20,76)	3,0 (12,45)	84,1 (22,03)	2,3 (15,53)
Median	100,0	0,0	100,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–33,4; 33,4	0,0; 100,0	–33,4; 66,7
Tag 29				
n	92	92	94	94
Mittelwert (SD)	87,9 (21,12)	3,1 (14,40)	84,2 (23,75)	3,2 (17,84)
Median	100,0	0,0	100,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–50,0; 66,7	0,0; 100,0	–33,4; 66,7
Tag 71				
n	94	94	92	92
Mittelwert (SD)	89,5 (18,61)	4,4 (14,29)	82,4 (22,96)	1,8 (18,57)
Median	100,0	0,0	100,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–33,4; 66,7	16,7; 100,0	–50,0; 66,7
Tag 127				
n	94	94	94	94
Mittelwert (SD)	88,5 (20,88)	3,4 (18,87)	85,5 (21,34)	3,7 (21,74)
Median	100,0	0,0	100,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–100,0; 100,0	0,0; 100,0	–66,7; 66,7
Tag 183				
n	95	95	95	95
Mittelwert (SD)	89,5 (17,87)	4,4 (14,63)	87,0 (21,35)	5,8 (21,02)
Median	100,0	0,0	100,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–33,3; 66,7	0,0; 100,0	–66,7; 100,0
Tag 365				
n	80	80	88	88
Mittelwert	87,9 (21,37)	4,0 (16,82)	85,8 (21,37)	2,7 (20,98)

Statistik	Ravulizumab (N = 96)		Eculizumab (N = 95)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
(SD)				
Median	100,0	0,0	100,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–66,7; 50,0	0,0; 100,0	–66,7; 66,7

Die absolute und die prozentuale Veränderung zur Baseline ist nur für Patienten dargestellt, von denen zur Baseline und zur jeweiligen Studienvisite Daten vorlagen.

Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

Die Werte jeder Subskala des EORTC QLQ-C30 reichen von 0 bis 100 %, wobei höhere Werte einen höheren Grad einer Response anzeigen. Somit zeigt ein hoher Wert in einer Funktionsskala einen höheren Funktionsgrad an, gleichzeitig zeigt ein hoher Wert in einer Symptomskala auch einen höheren Grad der Symptomatik/der Schwierigkeit an.

Die bis Tag 365 (Woche 52) beobachteten Werte der Funktionsskalen *Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion* sowie *Soziale Funktion* des EORTC QLQ-C30 sowie die absolute Veränderung zur Baseline sind in Tabelle 4-125 dargestellt.

Nach 52 Wochen Behandlung mit Ravulizumab erreichten die Patienten in der Funktionsskala *Körperliche Funktion* eine mittlere Punktzahl (SD) von 89,3 (18,6) Punkten. Damit war der Wert im Vergleich zur Baseline im Mittel (SD) um 1,3 (13,8) Punkte gestiegen. Die Patienten, die in der EP von Eculizumab auf Ravulizumab umgestellt worden waren, hatten in der Funktionsskala *Körperliche Funktion* an Tag 365 im Mittel (SD) eine Punktzahl von 86,7 (17,4) Punkten. Damit hatte sich der Wert dieser Patientengruppe im Vergleich zur Baseline im Durchschnitt (SD) um –0,6 (16,1) Punkte verringert.

Für die Funktionsskala *Rollenfunktion* erreichten die Patienten nach 52 Wochen Behandlung mit Ravulizumab eine mittlere Punktzahl (SD) von 86,0 (23,6) Punkten. Damit war der Wert im Vergleich zur Baseline im Mittel (SD) um 0,2 (20,5) Punkte gestiegen. Die Patienten, die in der EP von Eculizumab auf Ravulizumab umgestellt worden waren, hatten in der Funktionsskala *Rollenfunktion* an Tag 365 im Mittel (SD) eine Punktzahl von 80,1 (26,4) Punkten. Damit hatte sich der Wert dieser Patientengruppe im Vergleich zur Baseline im Durchschnitt (SD) um –3,6 (27,0) Punkte verringert.

Für die Funktionsskala *Emotionale Funktion* erreichten die Patienten nach 52 Wochen Behandlung mit Ravulizumab eine mittlere Punktzahl (SD) von 88,0 (19,8) Punkten. Damit war der Wert im Vergleich zur Baseline im Mittel (SD) um 1,5 (21,3) Punkte gestiegen. Die Patienten, die in der EP von einer Behandlung mit Eculizumab auf eine Behandlung mit Ravulizumab umgestellt worden waren, hatten in der Funktionsskala *Emotionale Funktion* an Tag 365 im Mittel (SD) eine Punktzahl von 82,9 (23,7) Punkten. Damit war der Wert dieser Patientengruppe im Vergleich zur Baseline im Durchschnitt (SD) um 3,6 (18,9) Punkte gestiegen.

Für die Funktionsskala *Kognitive Funktion* erreichten die Patienten nach 52 Wochen

Behandlung mit Ravulizumab eine mittlere Punktzahl (SD) von 88,3 (20,1) Punkten. Damit hatte sich der Wert im Vergleich zur Baseline mit im Mittel (SD) 0,0 (15,0) Punkten nicht verändert. Die Patienten, die in der EP von Eculizumab auf Ravulizumab umgestellt worden waren, hatten in der Funktionsskala *Kognitive Funktion* an Tag 365 im Mittel (SD) eine Punktzahl von 85,0 (24,0) Punkten. Damit hatte sich der Wert dieser Patientengruppe im Vergleich zur Baseline im Durchschnitt (SD) um –0,9 (18,1) Punkte verringert.

Für die Funktionsskala *Soziale Funktion* erreichten die Patienten nach 52 Wochen Behandlung mit Ravulizumab eine mittlere Punktzahl (SD) von 87,9 (21,4) Punkten. Damit war der Wert im Vergleich zur Baseline im Mittel (SD) um 4,0 (16,8) Punkte gestiegen. Die Patienten, die in der EP von Eculizumab auf Ravulizumab umgestellt worden waren, hatten in der Funktionsskala *Soziale Funktion* an Tag 365 im Mittel (SD) eine Punktzahl von 85,8 (21,4) Punkten. Damit war der Wert dieser Patientengruppe im Vergleich zur Baseline im Durchschnitt (SD) um 2,7 (21,0) Punkte gestiegen.

An Tag 365 der Studie war die absolute Verbesserung in fast allen Funktionsskalen (*Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Kognitive Funktion, Soziale Funktion*) bei den Patienten, die bis zu diesem Zeitpunkt insgesamt 52 Wochen mit Ravulizumab behandelt worden waren, höher als bei Patienten, die in der EP von einer Behandlung mit Eculizumab auf eine Behandlung mit Ravulizumab umgestellt worden waren.

Tabelle 4-126: Beobachtete Werte und Veränderung zur Baseline in den Symptomskalen (*Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö)* und der Subskala *finanzielle Schwierigkeiten* des EORTC QLQ-C30 bis Tag 365 (Woche 52) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (Extensionsset) mit Ravulizumab

Statistik	Ravulizumab (N = 96)		Eculizumab (N = 95)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Fatigue				
Baseline				
n	96	–	95	–
Mittelwert (SD)	25,2 (22,73)	–	26,0 (21,85)	–
Median	22,2	–	22,2	–
Min; Max	0,0; 100,0	–	0,0; 88,9	–
Tag 8				
n	96	96	90	90
Mittelwert (SD)	22,7 (23,53)	–2,5 (19,13)	25,4 (19,57)	–0,8 (13,00)
Median	22,2	0,0	22,2	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–55,6; 88,9	0,0; 88,9	–44,5; 33,4

Statistik	Ravulizumab (N = 96)		Eculizumab (N = 95)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Tag 29				
n	94	94	94	94
Mittelwert (SD)	19,3 (21,06)	–6,0 (16,57)	23,3 (20,99)	–2,4 (13,32)
Median	11,1	0,0	22,2	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–55,6; 33,4	0,0; 100,0	–44,5; 44,4
Tag 71				
n	95	95	93	93
Mittelwert (SD)	23,3 (23,69)	–2,1 (17,31)	28,1 (22,56)	1,6 (17,92)
Median	22,2	0,0	22,2	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–55,6; 55,6	0,0; 100,0	–33,4; 66,7
Tag 127				
n	95	95	95	95
Mittelwert (SD)	21,9 (22,02)	–2,9 (20,41)	25,5 (23,03)	–0,5 (19,51)
Median	22,2	0,0	22,2	0,0
Min; Max	0,0; 88,9	–66,7; 44,5	0,0; 100,0	–55,6; 77,8
Tag 183				
n	96	96	94	94
Mittelwert (SD)	20,2 (20,68)	–5,0 (17,26)	25,4 (23,37)	–0,7 (15,27)
Median	16,7	0,0	22,2	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–55,6; 55,6	0,0; 100,0	–33,4; 33,4
Tag 365				
n	81	81	88	88
Mittelwert (SD)	22,6 (23,73)	–3,5 (16,58)	27,0 (25,82)	0,9 (21,13)
Median	22,2	0,0	22,2	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–55,6; 44,4	0,0; 100,0	–44,5; 66,7
Übelkeit und Erbrechen				
Baseline				
n	96	–	95	–
Mittelwert (SD)	2,4 (8,01)	–	2,3 (7,13)	–
Median	0,0	–	0,0	–

Statistik	Ravulizumab (N = 96)		Eculizumab (N = 95)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Min; Max	0,0; 50,0	–	0,0; 33,3	–
Tag 8				
n	96	96	90	90
Mittelwert (SD)	3,5 (9,34)	1,0 (8,99)	2,4 (6,87)	0,2 (6,84)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 50,0	–33,3; 50,0	0,0; 33,3	–16,7; 33,3
Tag 29				
n	94	94	94	94
Mittelwert (SD)	1,6 (4,94)	–0,9 (7,87)	1,6 (4,94)	–0,7 (7,30)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 16,7	–50,0; 16,7	0,0; 16,7	–33,3; 16,7
Tag 71				
n	95	95	93	93
Mittelwert (SD)	2,3 (7,13)	–0,2 (7,49)	2,7 (7,08)	0,4 (8,15)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 33,3	–16,7; 33,3	0,0; 33,3	–33,3; 33,3
Tag 127				
n	95	95	95	95
Mittelwert (SD)	2,5 (6,87)	0,0 (8,42)	2,8 (11,57)	0,5 (13,42)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 33,3	–50,0; 33,3	0,0; 100,0	–33,3; 100,0
Tag 183				
n	96	96	94	94
Mittelwert (SD)	3,0 (11,35)	0,5 (12,90)	3,0 (8,46)	0,7 (8,08)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–50,0; 100,0	0,0; 50,0	–16,7; 50,0
Tag 365				
n	81	81	88	88
Mittelwert (SD)	2,3 (8,23)	–0,2 (11,02)	2,8 (7,68)	0,4 (10,10)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0

Statistik	Ravulizumab (N = 96)		Eculizumab (N = 95)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Min; Max	0,0; 50,0	–50,0; 50,0	0,0; 33,3	–33,3; 33,3
Schmerzen				
Baseline				
n	96	–	95	–
Mittelwert (SD)	6,3 (15,91)	–	8,4 (15,15)	–
Median	0,0	–	0,0	–
Min; Max	0,0; 100,0	–	0,0; 66,7	–
Tag 8				
n	94	94	89	89
Mittelwert (SD)	8,0 (19,36)	1,6 (15,48)	7,5 (15,69)	0,0 (10,36)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–50,0; 100,0	0,0; 100,0	–33,3; 33,3
Tag 29				
n	90	90	94	94
Mittelwert (SD)	7,0 (18,52)	0,4 (14,98)	7,1 (14,35)	–1,4 (12,86)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–50,0; 83,3	0,0; 66,7	–50,0; 50,0
Tag 71				
n	94	94	92	92
Mittelwert (SD)	5,9 (15,00)	–0,0 (13,61)	9,4 (18,37)	0,7 (19,60)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–50,0; 50,0	0,0; 100,0	–66,7; 100,0
Tag 127				
n	93	93	94	94
Mittelwert (SD)	7,5 (17,29)	1,1 (16,26)	8,0 (16,34)	–0,2 (19,78)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 83,3	–50,0; 50,0	0,0; 83,3	–50,0; 83,3
Tag 183				
n	95	95	94	94
Mittelwert (SD)	7,2 (17,47)	0,9 (12,72)	9,9 (18,82)	1,4 (19,96)

Statistik	Ravulizumab (N = 96)		Eculizumab (N = 95)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–50,0; 50,0	0,0; 100,0	–66,7; 100,0
Tag 365				
n	80	80	88	88
Mittelwert (SD)	8,1 (17,99)	1,2 (21,18)	12,7 (24,89)	4,7 (23,02)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 83,3	–50,0; 83,3	0,0; 100,0	–50,0; 100,0
Dyspnoe				
Baseline				
n	96	–	95	–
Mittelwert (SD)	11,8 (19,92)	–	18,9 (25,10)	–
Median	0,0	–	0,0	–
Min; Max	0,0; 100,0	–	0,0; 100,0	–
Tag 8				
n	96	96	90	90
Mittelwert (SD)	11,1 (21,44)	–0,7 (19,92)	16,7 (21,92)	–2,2 (17,87)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–66,7; 100,0	0,0; 66,7	–33,4; 66,7
Tag 29				
n	94	94	94	94
Mittelwert (SD)	9,6 (18,69)	–2,5 (14,85)	16,3 (22,80)	–2,5 (17,78)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–66,7; 33,3	0,0; 66,7	–66,7; 66,7
Tag 71				
n	95	95	93	93
Mittelwert (SD)	9,8 (18,10)	–2,1 (15,98)	17,9 (25,33)	–1,4 (20,20)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–66,7; 33,3	0,0; 100,0	–33,4; 66,7
Tag 127				
n	95	95	95	95
Mittelwert	12,3 (19,47)	0,3 (18,50)	15,1 (23,20)	–3,9 (21,67)

Statistik	Ravulizumab (N = 96)		Eculizumab (N = 95)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
(SD)				
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–66,7; 66,7	0,0; 66,7	–33,4; 66,7
Tag 183				
n	96	96	94	94
Mittelwert (SD)	10,1 (18,80)	–1,7 (18,95)	18,1 (26,62)	–1,1 (20,42)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–66,7; 33,4	0,0; 100,0	–33,4; 66,7
Tag 365				
n	81	81	88	88
Mittelwert (SD)	12,3 (20,71)	–0,8 (20,39)	15,9 (23,70)	–3,4 (20,24)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–66,7; 66,7	0,0; 66,7	–66,7; 33,4
Schlaflosigkeit				
Baseline				
n	96	–	95	–
Mittelwert (SD)	15,6 (23,67)	–	20,3 (28,48)	–
Median	0,0	–	0,0	–
Min; Max	0,0; 100,0	–	0,0; 100,0	–
Tag 8				
n	96	96	90	90
Mittelwert (SD)	13,5 (25,40)	–2,1 (20,41)	17,8 (23,55)	–3,3 (23,99)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–66,7; 100,0	0,0; 66,7	–100,0; 66,7
Tag 29				
n	94	94	93	93
Mittelwert (SD)	9,9 (18,17)	–5,7 (18,70)	15,0 (25,78)	–5,4 (23,72)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 66,7	–66,7; 33,4	0,0; 100,0	–66,7; 66,7
Tag 71				
n	95	95	93	93

Statistik	Ravulizumab (N = 96)		Eculizumab (N = 95)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Mittelwert (SD)	10,5 (21,34)	–5,3 (20,81)	16,5 (23,89)	–4,3 (24,68)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–66,7; 66,7	0,0; 100,0	–66,7; 66,7
Tag 127				
n	95	95	95	95
Mittelwert (SD)	12,3 (21,22)	–3,5 (21,45)	14,7 (21,03)	–5,6 (21,55)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–66,7; 33,4	0,0; 66,7	–66,7; 33,4
Tag 183				
n	96	96	94	94
Mittelwert (SD)	11,1 (19,74)	–4,5 (19,11)	18,4 (25,69)	–2,1 (22,83)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–66,7; 33,4	0,0; 100,0	–66,7; 66,7
Tag 365				
n	81	81	88	88
Mittelwert (SD)	15,2 (26,38)	–0,8 (27,37)	20,1 (26,04)	–1,1 (26,96)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–66,7; 100,0	0,0; 100,0	–66,7; 66,7
Appetitverlust				
Baseline				
n	96	–	95	–
Mittelwert (SD)	6,9 (17,38)	–	4,2 (13,08)	–
Median	0,0	–	0,0	–
Min; Max	0,0; 100,0	–	0,0; 66,7	–
Tag 8				
n	96	96	90	90
Mittelwert (SD)	5,2 (18,31)	–1,7 (18,96)	4,1 (13,05)	0,0 (12,24)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–100,0; 100,0	0,0; 66,7	–66,7; 66,7
Tag 29				

Statistik	Ravulizumab (N = 96)		Eculizumab (N = 95)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
n	94	94	94	94
Mittelwert (SD)	2,5 (12,21)	–4,6 (16,64)	4,3 (14,85)	0,0 (14,66)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–100,0; 33,3	0,0; 100,0	–33,4; 100,0
Tag 71				
n	95	95	93	93
Mittelwert (SD)	2,5 (12,14)	–4,6 (15,07)	5,7 (16,75)	1,4 (16,24)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–66,7; 33,3	0,0; 100,0	–66,7; 100,0
Tag 127				
n	95	95	95	95
Mittelwert (SD)	3,5 (14,15)	–3,5 (15,73)	4,9 (16,82)	0,7 (18,82)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–66,7; 66,7	0,0; 100,0	–66,7; 100,0
Tag 183				
n	96	96	94	94
Mittelwert (SD)	4,9 (15,27)	–2,1 (17,97)	6,0 (17,60)	1,8 (17,20)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–100,0; 33,4	0,0; 66,7	–66,7; 66,7
Tag 365				
n	81	81	88	88
Mittelwert (SD)	5,3 (16,20)	–2,1 (15,21)	6,8 (16,88)	2,3 (16,60)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–33,4; 33,3	0,0; 100,0	–33,4; 100,0
Obstipation				
Baseline				
n	96	–	95	–
Mittelwert (SD)	7,6 (18,40)	–	9,5 (20,43)	–
Median	0,0	–	0,0	–
Min; Max	0,0; 100,0	–	0,0; 100,0	–

Statistik	Ravulizumab (N = 96)		Eculizumab (N = 95)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Tag 8				
n	95	95	90	90
Mittelwert (SD)	7,4 (18,94)	–0,3 (13,31)	7,0 (14,55)	–1,9 (15,29)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–33,4; 66,7	0,0; 66,7	–66,7; 33,4
Tag 29				
n	93	93	94	94
Mittelwert (SD)	6,4 (17,89)	–0,7 (16,28)	7,1 (16,84)	–2,5 (12,21)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–66,7; 66,7	0,0; 100,0	–33,4; 33,3
Tag 71				
n	95	95	93	93
Mittelwert (SD)	7,7 (19,72)	0,0 (17,53)	7,9 (17,98)	–1,8 (15,04)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–66,7; 100,0	0,0; 100,0	–33,4; 33,4
Tag 127				
n	95	95	95	95
Mittelwert (SD)	5,6 (16,59)	–2,1 (16,71)	8,4 (19,43)	–1,1 (14,13)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–66,7; 66,7	0,0; 100,0	–33,4; 33,4
Tag 183				
n	96	96	94	94
Mittelwert (SD)	8,3 (19,34)	0,7 (18,08)	7,1 (18,85)	–2,5 (15,64)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–66,7; 66,7	0,0; 100,0	–66,7; 33,4
Tag 365				
n	81	81	88	88
Mittelwert (SD)	6,6 (15,29)	–0,8 (17,46)	5,3 (17,43)	–4,9 (18,60)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 66,7	–66,7; 66,7	0,0; 100,0	–66,7; 66,7

Statistik	Ravulizumab (N = 96)		Eculizumab (N = 95)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Diarrhö				
Baseline				
n	96	–	95	–
Mittelwert (SD)	6,9 (16,69)	–	9,1 (19,10)	–
Median	0,0	–	0,0	–
Min; Max	0,0; 100,0	–	0,0; 100,0	–
Tag 8				
n	94	94	89	89
Mittelwert (SD)	3,9 (10,76)	–2,5 (14,85)	7,5 (17,94)	–1,5 (14,12)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 33,3	–100,0; 33,3	0,0; 100,0	–33,4; 33,4
Tag 29				
n	92	92	94	94
Mittelwert (SD)	3,6 (10,42)	–2,9 (16,12)	4,6 (12,55)	–4,6 (14,33)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 33,3	–100,0; 33,3	0,0; 66,7	–66,7; 33,3
Tag 71				
n	94	94	92	92
Mittelwert (SD)	5,3 (12,26)	–1,4 (16,86)	5,4 (15,05)	–3,6 (15,97)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 33,3	–100,0; 33,3	0,0; 66,7	–66,7; 33,4
Tag 127				
n	94	94	94	94
Mittelwert (SD)	4,3 (11,17)	–2,8 (15,95)	3,9 (15,35)	–5,3 (19,12)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 33,3	–100,0; 33,3	0,0; 100,0	–66,7; 100,0
Tag 183				
n	95	95	95	95
Mittelwert (SD)	3,9 (11,77)	–3,2 (16,88)	4,6 (12,49)	–4,6 (15,83)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0

Statistik	Ravulizumab (N = 96)		Eculizumab (N = 95)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Min; Max	0,0; 66,7	–100,0; 33,3	0,0; 66,7	–66,7; 33,3
Tag 365				
n	80	80	88	88
Mittelwert (SD)	4,2 (12,29)	–3,3 (16,43)	5,7 (14,49)	–3,0 (16,48)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 66,7	–100,0; 33,4	0,0; 66,7	–66,7; 33,4
Finanzielle Schwierigkeiten				
Baseline				
n	96	–	95	–
Mittelwert (SD)	9,4 (19,16)	–	14,7 (26,95)	–
Median	0,0	–	0,0	–
Min; Max	0,0; 100,0	–	0,0; 100,0	–
Tag 8				
n	94	94	89	89
Mittelwert (SD)	10,3 (19,56)	0,7 (13,80)	13,1 (23,90)	–1,1 (15,45)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–33,4; 33,4	0,0; 100,0	–66,7; 66,7
Tag 29				
n	92	92	94	94
Mittelwert (SD)	10,5 (20,92)	1,4 (16,32)	11,7 (23,80)	–3,2 (16,27)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–33,4; 66,7	0,0; 100,0	–66,7; 66,7
Tag 71				
n	94	94	92	92
Mittelwert (SD)	7,4 (16,32)	–1,8 (12,33)	11,2 (21,70)	–4,0 (20,88)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–33,4; 33,3	0,0; 100,0	–100,0; 66,7
Tag 127				
n	94	94	94	94
Mittelwert (SD)	7,8 (18,56)	–1,4 (16,87)	7,8 (17,23)	–6,7 (24,24)

Statistik	Ravulizumab (N = 96)		Eculizumab (N = 95)	
	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline	Beobachteter Wert	Absolute Veränderung zur Baseline
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–66,7; 66,7	0,0; 66,7	–100,0; 33,4
Tag 183				
n	95	95	95	95
Mittelwert (SD)	7,0 (16,04)	–2,5 (13,08)	11,6 (19,91)	–3,2 (20,09)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–33,4; 33,3	0,0; 66,7	–100,0; 33,4
Tag 365				
n	80	80	88	88
Mittelwert (SD)	8,3 (20,19)	–2,5 (18,20)	9,1 (20,67)	–3,8 (18,52)
Median	0,0	0,0	0,0	0,0
Min; Max	0,0; 100,0	–33,4; 100,0	0,0; 100,0	–66,7; 33,3

Die absolute und die prozentuale Veränderung zur Baseline ist nur für Patienten dargestellt, von denen zur Baseline und zur jeweiligen Studienvisite Daten vorlagen.

Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

Die Werte jeder Subskala des EORTC QLQ-C30 reichen von 0 bis 100 %, wobei höhere Werte einen höheren Grad einer Response anzeigen. Somit zeigt ein hoher Wert in einer Funktionsskala einen höheren Funktionsgrad an, gleichzeitig zeigt ein hoher Wert in einer Symptomskala auch einen höheren Grad der Symptomatik/der Schwierigkeit an.

Die bis Tag 365 (Woche 52) beobachteten Werte der Symptomskalen *Fatigue*, *Übelkeit und Erbrechen*, *Schmerzen*, *Dyspnoe*, *Schlaflosigkeit*, *Appetitverlust*, *Obstipation*, *Diarrhö* und der Subskala *Finanzielle Schwierigkeiten* des EORTC QLQ-C30 sowie die absolute Veränderung zur Baseline sind in Tabelle 4-126 dargestellt.

Es wurden in Studie ALXN1210-PNH-302 an Tag 365 keine Veränderungen der Punktzahlen in den Symptomskalen von 10 Punkten oder mehr beobachtet. Der besseren Vergleichbarkeit der Studien halber werden auch hier im Folgenden die Ergebnisse der Symptomskalen *Fatigue*, *Schmerzen* und *Dyspnoe* beschrieben, welche PNH-assoziierte Symptome untersuchen.

Nach 52 Wochen Behandlung mit Ravulizumab erreichten die Patienten in der Symptomskala *Fatigue* eine mittlere Punktzahl (SD) von 22,6 (23,7) Punkten. Damit hatte sich der Wert im Vergleich zur Baseline im Mittel (SD) um –3,5 (16,6) Punkte verringert. Die Patienten, die in der EP von Eculizumab auf Ravulizumab umgestellt worden waren, hatten in der Symptomskala *Fatigue* an Tag 365 im Mittel (SD) eine Punktzahl von 27,0 (25,8) Punkten. Damit war der Wert dieser Patientengruppe im Vergleich zur Baseline im Durchschnitt (SD)

um 0,9 (21,1) Punkte gestiegen.

Für die Symptomskala *Schmerzen* erreichten die Patienten nach 52 Wochen Behandlung mit Ravulizumab eine mittlere Punktzahl (SD) von 8,1 (18,0) Punkten. Damit hatte sich der Wert im Vergleich zur Baseline im Mittel (SD) um 1,2 (21,2) Punkte verändert. Die Patienten, die in der EP von einer Behandlung mit Eculizumab auf eine Behandlung mit Ravulizumab umgestellt worden waren, hatten in der Symptomskala *Schmerzen* an Tag 365 im Mittel (SD) eine Punktzahl von 12,7 (24,9) Punkten. Damit war der Wert dieser Patientengruppe im Vergleich zur Baseline im Durchschnitt (SD) um 4,7 (23,0) Punkte gestiegen.

Für die Symptomskala *Dyspnoe* erreichten die Patienten nach 52 Wochen Behandlung mit Ravulizumab eine mittlere Punktzahl (SD) von 12,3 (20,7) Punkten. Damit hatte sich der Wert im Vergleich zur Baseline im Mittel (SD) um –0,8 (20,4) Punkte verringert. Die Patienten, die in der EP von einer Behandlung mit Eculizumab auf eine Behandlung mit Ravulizumab umgestellt worden waren, hatten in der Symptomskala *Dyspnoe* an Tag 365 im Mittel (SD) eine Punktzahl von 15,9 (23,7) Punkten. Damit hatte sich der Wert dieser Patientengruppe im Vergleich zur Baseline im Durchschnitt (SD) um –3,4 (20,2) Punkte verringert.

Insgesamt war die durchschnittliche absolute Verbesserung der Werte relativ zur Baseline für die Mehrzahl der Symptomskalen (*Fatigue* und *Schmerzen*) an Tag 365 unter der Behandlung mit Ravulizumab höher, vereinzelte leichte Steigerungen der Ausprägung der Symptome waren weniger stark ausgeprägt als unter der Behandlung mit Eculizumab, gefolgt von Ravulizumab. Lediglich für die Symptomskala *Dyspnoe* war die durchschnittliche absolute Verbesserung der Werte relativ zur Baseline an Tag 365 unter der Behandlung mit Eculizumab größer als unter der Behandlung mit Ravulizumab.

Responder-Analyse

Tabelle 4-127: Ergebnisse der Responder-Analyse der Veränderung zur Baseline in den drei Subskalen *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität, Körperliche Funktion, Fatigue* des EORTC QLQ-C30 bis Tag 365 (Woche 52) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (Extensionsset) mit Ravulizumab.

Statistik	Ravulizumab (N = 96)	Eculizumab (N = 95)
Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität		
Tag 8		
Anzahl Responder (n)	15	10
Anteil an Respondern (%)	15,6	10,5
95 %-KI	(8,55; 23,36)	(4,67; 17,80)
Tag 29		
Anzahl Responder (n)	14	15
Anteil an Respondern (%)	14,6	15,8
95 %-KI	(7,88; 22,56)	(8,55; 23,36)

Statistik	Ravulizumab (N = 96)	Eculizumab (N = 95)
Tag 71		
Anzahl Responder (n)	14	16
Anteil an Respondern (%)	14,6	16,8
95 %-KI	(7,70; 22,09)	(9,65; 25,14)
Tag 127		
Anzahl Responder (n)	13	15
Anteil an Respondern (%)	13,5	15,8
95 %-KI	(6,85; 20,81)	(8,55; 23,36)
Tag 183		
Anzahl Responder (n)	18	14
Anteil an Respondern (%)	18,8	14,7
95 %-KI	(11,07; 26,83)	(7,61; 21,86)
Tag 365		
Anzahl Responder (n)	16	19
Anteil an Respondern (%)	16,7	20,0
95 %-KI	(11,23; 28,77)	(12,99; 30,19)
Körperliche Funktion		
Tag 8		
Anzahl Responder (n)	15	13
Anteil an Respondern (%)	15,6	13,7
95 %-KI	(8,36; 22,89)	(7,18; 21,71)
Tag 29		
Anzahl Responder (n)	17	13
Anteil an Respondern (%)	17,7	13,7
95 %-KI	(10,30; 25,87)	(6,85; 20,81)
Tag 71		
Anzahl Responder (n)	19	14
Anteil an Respondern (%)	19,8	14,7
95 %-KI	(11,96; 28,04)	(7,79; 22,32)
Tag 127		
Anzahl Responder (n)	16	16
Anteil an Respondern (%)	16,7	16,8
95 %-KI	(9,32; 24,37)	(9,32; 24,37)
Tag 183		
Anzahl Responder (n)	21	12
Anteil an Respondern (%)	21,9	12,6

Statistik	Ravulizumab (N = 96)	Eculizumab (N = 95)
95 %-KI	(13,61; 30,14)	(6,02; 19,51)
Tag 365		
Anzahl Responder (n)	17	17
Anteil an Respondern (%)	17,7	17,9
95 %-KI	(12,12; 29,86)	(11,07; 27,57)
Fatigue		
Tag 8		
Anzahl Responder (n)	33	26
Anteil an Respondern (%)	34,4	27,4
95 %-KI	(24,87; 43,88)	(19,52; 38,25)
Tag 29		
Anzahl Responder (n)	38	32
Anteil an Respondern (%)	39,6	33,7
95 %-KI	(30,50; 50,35)	(24,46; 43,62)
Tag 71		
Anzahl Responder (n)	35	28
Anteil an Respondern (%)	36,5	29,5
95 %-KI	(27,14; 46,54)	(20,78; 39,43)
Tag 127		
Anzahl Responder (n)	36	34
Anteil an Respondern (%)	37,5	35,8
95 %-KI	(28,14; 47,65)	(26,15; 45,43)
Tag 183		
Anzahl Responder (n)	41	31
Anteil an Respondern (%)	42,7	32,6
95 %-KI	(32,81; 52,60)	(23,47; 42,48)
Tag 365		
Anzahl Responder (n)	29	29
Anteil an Respondern (%)	30,2	30,5
95 %-KI	(25,36; 46,24)	(23,13; 42,78)

Die prozentualen Anteile basieren auf der Gesamtzahl an Patienten in jeder Gruppe.

Responder waren alle Patienten, die zur jeweiligen Studienvisite eine Verbesserung der jeweiligen Subskala des EORTC QLQ-C30 von mindestens 10 Punkten erreicht hatten.

Die Ergebnisse der Responder-Analyse der Veränderung zur Baseline bis Tag 365 (Woche 52) für die Subskalen *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität, Körperliche Funktion* sowie *Fatigue* des EORTC QLQ-C30 sind in Tabelle 4-127 dargestellt.

Nach 52 Wochen Behandlung mit Ravulizumab hatten 16,7 % (95 %-KI = [11,2; 28,8]) der Patienten eine Verbesserung von mindestens 10 Punkten relativ zur Baseline in der Subskala *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität* des EORTC QLQ-C30 und waren somit Responder. Von den Patienten, die in der EP von Eculizumab auf Ravulizumab umgestellt worden waren, zeigten an Tag 365 der Studie 20,0 % (95 %-KI = [13,0; 30,2]) eine Response.

In der Subskala *Körperliche Funktion* des EORTC QLQ-C30 hatten nach 52 Wochen Behandlung mit Ravulizumab 17,7 % (95 %-KI = [12,1; 29,9]) der Patienten eine Verbesserung von mindestens 10 Punkten relativ zur Baseline und waren somit Responder. Von den Patienten, die in der EP von Eculizumab auf Ravulizumab umgestellt worden waren, zeigten an Tag 365 der Studie 17,9 % (95 %-KI = [11,1; 27,6]) eine Response.

In der Subskala *Fatigue* des EORTC QLQ-C30 hatten nach 52 Wochen Behandlung mit Ravulizumab 30,2% (95 %-KI = [25,4; 46,2]) der Patienten eine Verbesserung von mindestens 10 Punkten relativ zur Baseline und waren somit Responder. Von den Patienten, die in der EP von einer Behandlung mit Eculizumab auf eine Behandlung mit Ravulizumab umgestellt worden waren, zeigten an Tag 365 der Studie 30,5 % (95 %-KI = [23,1; 42,8]) eine Response.

In den Subskalen *Körperliche Funktion* und *Fatigue* waren die Anteile der Patienten, die nach 52 Wochen Response zeigten, zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Lediglich in der Subskala *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität* zeigte von den Patienten, die in der EP von Eculizumab auf Ravulizumab umgestellt worden waren, ein numerisch höherer Anteil der Patienten Response als von den Patienten, die 52 Wochen mit Ravulizumab behandelt wurden.

Zusammenschau der Ergebnisse

Insgesamt war der allgemeine Gesundheitsstatus (Subskala *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität*) sowie die Funktionen in den untersuchten Bereichen (Funktionsskalen *Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Soziale Funktion*) bei den bereits mit Eculizumab vorbehandelten Patienten der Studie ALXN1210-PNH-302 zu Studienbeginn durchschnittlich höher als bei den Komplementinhibitor-naiven Patienten der Studie ALXN1210-PNH-301, innerhalb der Studie waren die beiden Patientengruppen jedoch vergleichbar. Auch fast alle Ausprägungen derbetrachteten Symptome und sonstigen Anzeichen (Symptomskalen *Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö* und Subskala *Finanzielle Schwierigkeiten*) lagen in Studie ALXN-PNH-302 bei den Patienten im Mittel in geringerer Ausprägung vor. Dennoch zeigten sich auch bei den bereits mit Eculizumab vorbehandelten Patienten der Studie ALXN1210-PNH-302 im Ravulizumab-Behandlungsarm relativ zur Baseline im Mittel Verbesserungen des Globalen Gesundheitsstatus‘ und der Lebensqualität bei der Mehrzahl der Studienvisiten. Außerdem zeigten sich in beiden Behandlungsarmen

Verbesserungen der körperlichen, emotionalen und sozialen Funktion relativ zur Baseline zu allen Studienvisiten und Verbesserungen der Rollenfunktion und kognitiven Funktion zu fast allen Studienvisiten. Es war des Weiteren im Vergleich zur Baseline ein Anstieg der Werte und damit eine Verbesserung der Funktion in beiden Behandlungsgruppen für die Symptomskalen *Schlaflosigkeit* und *Diarrhö* und in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe für die Symptomskalen *Fatigue* und *Appetitverlust* zu allen Studienvisiten zu beobachten. Für die Symptomskalen *Dyspnoe, Obstipation* und *Finanzielle Schwierigkeiten* war im Vergleich zur Baseline ein Anstieg der Werte und damit eine Verbesserung der Funktion zur Mehrzahl der Studienvisiten zu beobachten. In den Symptomskalen *Übelkeit und Erbrechen* sowie *Schmerzen* war dagegen keine Verbesserung zu beobachten.

Dabei war die mittlere absolute Veränderung der Punktzahl in der Subskala *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität* des EORTC QLQ-C30 unter der Behandlung mit Ravulizumab relativ zur Baseline zu allen Studienvisiten der PEP größer als unter der Behandlung mit Eculizumab. Die Analyse der Veränderung zur Baseline in der Subskala *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität* des EORTC QLQ-C30 anhand des MMRM bestätigte zu allen Studienvisiten eine geringfügige numerische Überlegenheit von Ravulizumab. Zum Ende der randomisierten Behandlungsphase an Tag 183 zeigte sich eine Behandlungsdifferenz von 4,5 Punkten (SEM = 2,2, 95 %-KI = [0,2; 8,9]) zugunsten von Ravulizumab. In der Studie ALXN1210-PNH-302 war in der PEP bis Tag 183 unter Ravulizumab ein höherer Anteil an Respondern zu verzeichnen als unter Eculizumab. In der Gruppe, die zunächst mit Eculizumab behandelt wurde, nahm nach Umstellung auf Ravulizumab in der EP der Anteil an Respondern deutlich zu und überstieg numerisch den Anteil an Respondern unter durchgehender Ravulizumab-Behandlung (Ravulizumab: 16,7 %, Eculizumab zu Ravulizumab: 20,0 %).

Für die Mehrzahl der Funktionsskalen war die durchschnittliche absolute Verbesserung der Werte unter der Behandlung mit Ravulizumab relativ zur Baseline zu allen Studienvisiten (*Körperliche Funktion*) bzw. zur Mehrzahl der Studienvisiten (*Rollenfunktion* und *Soziale Funktion*) größer als unter der Behandlung mit Eculizumab. Die Analyse der Veränderung zur Baseline in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 anhand des MMRM bestätigte für diese Funktionsskalen sowie auch für die Funktionsskala *Kognitive Funktion* für alle oder die Mehrzahl der Studienvisiten eine geringfügige numerische Überlegenheit von Ravulizumab. Auch der prozentuale Anteil an Patienten, die in der Funktionsskala *Körperliche Funktion* des EORTC QLQ-C30 eine Response (Verbesserung der Punktzahl von mindestens 10 Punkten) zeigten, war in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe zu allen Studienvisiten der PEP jeweils höher als in der Eculizumab-Behandlungsgruppe. Die Differenz des prozentualen Anteils an Respondern zwischen den Behandlungsarmen betrug am Ende der PEP an Tag 183 9,1 % (95 %-KI = [–1,9; 19,7]) zugunsten von Ravulizumab. An Tag 365 der Studie war die absolute Verbesserung in fast allen Funktionsskalen (*Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Kognitive Funktion, Soziale Funktion*) bei den Patienten, die bis zu diesem Zeitpunkt insgesamt 52 Wochen mit Ravulizumab behandelt worden waren, höher als bei Patienten, die in der EP von einer Behandlung mit Eculizumab auf eine Behandlung mit Ravulizumab umgestellt worden waren. Der Anteil der Patienten, die an Tag 365 in der Funktionsskala

Körperliche Funktion eine Response erreichten, war zwischen den beiden Behandlungsarmen vergleichbar.

An Tag 365 wurden keine Veränderungen der Punktzahlen in den Symptomskalen von 10 Punkten oder mehr beobachtet. Zur besseren Vergleichbarkeit mit Studie ALXN1210-PNH-301 wurden die PNH-assoziierten Symptome Fatigue, Schmerzen und Dyspnoe betrachtet. Von diesen Symptomen war die durchschnittliche absolute Verbesserung der Werte relativ zur Baseline für die EORTC-Symptomskala *Fatigue* zu allen Zeitpunkten größer als unter der Behandlung mit Eculizumab. Für die Symptomskalen *Schmerzen* und *Dyspnoe* zeigten sich über den Zeitverlauf keine konsistenten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Die Analyse der Veränderung der Punktzahl zur Baseline in den Symptom- und sonstigen Skalen des EORTC QLQ-C30 anhand des MMRM bestätigte für alle der betrachteten Symptome zu allen Studienvisiten (Symptomskala *Fatigue*) bzw. zur Mehrzahl der Studienvisiten (Symptomskalen *Schmerzen* und *Dyspnoe*) eine geringfügige numerische Überlegenheit von Ravulizumab. Somit konnte für alle betrachteten direkt mit der PNH assoziierten Symptome (*Fatigue*, *Schmerzen*, *Dyspnoe*) eine geringfügige numerische Überlegenheit von Ravulizumab gezeigt werden. Auch der prozentuale Anteil der Patienten, die in der Symptomskala *Fatigue* des EORTC QLQ-C30 eine Response (Verbesserung der Punktzahl von mindestens 10 Punkten) zeigten, war in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe zu allen Studienvisiten der PEP jeweils höher als in der Eculizumab-Behandlungsgruppe. Die Differenz des prozentualen Anteils an Respondern zwischen den Behandlungsarmen betrug am Ende der PEP an Tag 183 9,6 % (95 %-KI = [–4,1; 22,9]) zugunsten von Ravulizumab. An Tag 365 der Studie war bei den betrachteten Ausprägungen der Symptome und Anzeichen bei den Patienten, die bis zu diesem Zeitpunkt insgesamt 52 Wochen mit Ravulizumab behandelt worden waren, die durchschnittliche absolute Verbesserung in der Mehrzahl der PNH-assoziierten Symptomskalen (*Fatigue* und *Schmerzen*) höher bzw. eine Verschlechterung der Symptome war weniger häufig als bei Patienten, die in der EP von einer Behandlung mit Eculizumab auf eine Behandlung mit Ravulizumab umgestellt worden waren. Der Anteil der Patienten, nach an Tag 365 in der Funktionsskala *Fatigue* eine Response erreichten, war zwischen den beiden Behandlungsarmen vergleichbar.

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

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da die Krankheitscharakteristika zur Baseline der in Studie ALXN1210-PNH-301 untersuchten Komplementinhibitor-naiven Patienten nicht ausreichend mit den Krankheitscharakteristika der in Studie ALXN1210-PNH-302 untersuchten bereits mit Eculizumab behandelten Patienten vergleichbar waren.

4.3.1.3.9 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

Tabelle 4-128: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen

Studie	Operationalisierung
Studien-über-greifend	Die Verträglichkeit der Behandlung mit Ravulizumab wurde anhand des Auftretens, der Häufigkeit und des Schweregrads von unerwünschten Ereignissen (UE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) beurteilt. Ein **unerwünschtes Ereignis** wurde definiert als jegliches unerwünschtes medizinisches Zeichen (einschließlich auffälliger Laborparameter), Symptom oder Anzeichen einer Erkrankung, das zeitlich mit der Anwendung des Arzneimittels zusammenfällt, unabhängig davon, ob das Ereignis in kausalem Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation steht. Transfusionen wurden grundsätzlich als Wirksamkeitsendpunkte betrachtet und nicht als UE oder SUE klassifiziert, es sei denn sie wurden vom Prüfarzt als solche identifiziert. Schwangerschaften, die während der mütterlichen oder väterlichen Exposition mit der Studienmedikation auftraten, wurden innerhalb von 24 Stunden nach Bekanntwerden vom Prüfarzt gemeldet. Die UE wurden sowohl während der PEP als auch während EP kontinuierlich im Studienverlauf überwacht. Für die Auswertung der Inzidenz der UE wurden alle Patienten des Safety Sets berücksichtigt. Da die Hemmung von C5 die Anfälligkeit für Infektionen erhöht, die insbesondere durch Meningokokken verursacht werden, wurden folgende Ereignisse als **UE von besonderem Interesse** betrachtet: • Meningokokken-Infektionen • Sepsis • Schwere Infektionen • Aspergillose • Infusionsreaktionen Daneben wurden weitere UE von besonderem Interesse erfasst: • Schwere Nebenwirkungen der Haut • Herzerkrankungen (einschließlich Kammerflimmern) • Angioödem Der Schweregrad eines UE wurde anhand der CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.03 oder neuer) beurteilt. Dabei wurden folgende Definitionen angewandt: • Mild (Grad 1): Der Patient nimmt keine oder nur geringfügige Symptome wahr. Das Ereignis erfordert lediglich eine klinische Beobachtung, benötigt aber keine therapeutischen Maßnahmen. • Moderat (Grad 2): Jedes Ereignis, das dem Studienteilnehmer ein geringes Ausmaß an Unannehmlichkeit oder Sorgen bereitet und einen Einfluss auf normale tägliche Aktivitäten und das Funktionsniveau des Studienteilnehmers hat. Minimale, lokale oder nichtinvasive therapeutische Maßnahmen verschaffen normalerweise Besserung. • Schwerwiegend (Grad 3): Jedes Ereignis, das zur Unterbrechung normaler täglicher Aktivitäten führt und eine systemische Medikation oder einen Krankenhausaufenthalt erforderlich macht. Das Ereignis schränkt den Studienteilnehmer normalerweise stark ein. • Lebensbedrohlich (Grad 4): Jedes Ereignis, das den Tod als unmittelbares Risiko hat und eine sofortige therapeutische Maßnahme erfordert. • Das UE führt zum Tod des Patienten (Grad 5): Ereignis, das mit dem Tod endet.

Studie	Operationalisierung
	Die UE wurden hinsichtlich ihrer **Kausalität** bzw. ihres **Zusammenhangs mit der Studienmedikation** als wie folgt eingeschätzt: • Kein Zusammenhang: Es besteht keine Beziehung zwischen der Studienmedikation und dem berichteten Ereignis. • Zusammenhang unwahrscheinlich: Das klinische Bild entspricht weitestgehend einer anderen Ursache als der Studienmedikation, die Attribution kann jedoch nicht mit absoluter Sicherheit vorgenommen werden. Dennoch wird das UE als nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend eingeschätzt. • Möglicherweise besteht ein Zusammenhang: Die Behandlung mit der Studienmedikation könnte das UE verursacht oder dazu beigetragen haben. Das heißt, das Ereignis trat in einer logischen zeitlichen Abfolge nach dem Zeitpunkt der Behandlung mit der Studienmedikation auf und folgt einem bekannten Muster von Reaktionen auf die Studienmedikation. Das UE könnte jedoch auch anderen Faktoren zugeschrieben werden. • Zusammenhang wahrscheinlich: Es besteht eine logische zeitliche Abfolge des Ereignisses und der Behandlung mit der Studienmedikation und es besteht wahrscheinlich eine Beziehung zu der Studienmedikation. Diese Einschätzung sollte auf dem bekannten pharmakologischen Mechanismus der Studienmedikation, auf bekannten oder bereits berichteten unerwünschten Reaktionen auf die Studienmedikation oder Wirkstoffklasse oder auf der klinischen Erfahrung des Prüfarztes basieren. • Definitiver Zusammenhang: Der zeitliche Zusammenhang mit der Studienmedikation und/oder anderen Bedingungen (zeitgleiche Erkrankung, Reaktion auf begleitende Medikation oder Progression bzw. Ausdruck des Krankheitsstadiums) können das Ereignis nicht erklären, das Ereignis passt zum bekannten pharmakologischen Profil, nach Beendigung der Behandlung wird eine Verbesserung des Ereignisses beobachtet und das Ereignis tritt bei erneuter Exposition erneut auf. Therapieassoziierte UE schließen alle Ereignisse ein, die vom Prüfarzt als möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv mit der Studienmedikation zusammenhängend eingeschätzt wurden. Nicht therapieassoziierte UE umfassen alle Ereignisse, die vom Prüfarzt als nicht oder unwahrscheinlich mit der Studienmedikation zusammenhängend eingeschätzt wurden. Ein **schwerwiegendes UE (SUE)** ist jegliches UE, für das Folgendes zutrifft oder das zu Folgendem führt: • Tod, • unmittelbar lebensbedrohlich, • benötigt stationäre Hospitalisierung oder Verlängerung einer bereits bestehenden Hospitalisierung, • persistierende oder signifikante Behinderung oder Erwerbsunfähigkeit, • kongenitale Anomalie/Geburtsfehler, • ein wichtiges medizinisches Ereignis, das – basierend auf medizinischer Einschätzung – den Patienten gefährdet und medizinisches oder chirurgisches Eingreifen notwendig machen könnte, um eines der oben gelisteten Ereignisse zu verhindern. Alle UE wurden gemäß MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Terminologie eingestuft. Dokumentiert wurden Angaben zu UE und SUE ab dem Zeitpunkt der Unterschrift auf der Einwilligungserklärung bis 56 Tage nach Erhalt der letzten Dosis. Ein nach der

Studie	Operationalisierung
	Einwilligung aber vor der Verabreichung des Studienmedikaments gemeldetes UE wurde als UE vor Behandlung betrachtet. SUE und alle damit verbundenen Maßnahmen wurden Alexion Global Pharmacovigilance (GPV) innerhalb von 24 Stunden nach Auftreten des Ereignisses mitgeteilt. SUE wurden unabhängig vom kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation erfasst. Für SUE, von denen angenommen wird, dass sie ursächlich mit der Studienmedikation zusammenhängen, bestand keine zeitliche Begrenzung für die Meldung. SUE wurden dabei zusammen mit folgenden Informationen angegeben: • angemessene und angeforderte Follow-up-Informationen • kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation • therapeutische Maßnahmen • Ergebnis • medizinische Aufzeichnungen sowie Labor- / Diagnoseparameter **Immunogenität** Um das Vorhandensein und die Titer von ADA gegen Ravulizumab oder Eculizumab im Serum zu bestimmen, wurden in der PEP an den Tagen 1, 71, 127 und 183 bzw. zum Zeitpunkt des vorzeitigen Ausscheidens aus der Studie jeweils vor der Gabe der Studienmedikation Serum-Blutproben genommen. In der EP bis Woche 52 wurden die ADA-Titer an den Tagen 239 und 351 bestimmt. Die Inzidenz von ADA, einschließlich neutralisierende ADA, wurde deskriptiv für beide Behandlungsgruppen zusammengefasst. Dabei wurden für jede Studienvisite die Anzahl und der Anteil der Patienten, die positiv bzw. negativ auf ADA getestet wurden, bestimmt. Außerdem wurde die Anzahl und der Anteil der Patienten ermittelt, die Antikörper mit einer Kreuzreaktivität mit Eculizumab aufwiesen.

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

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

Tabelle 4-129: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit Ravulizumab

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ALXN1210-PNH-301						
PEP	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
EP	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

ALXN1210-PNH-302						
PEP	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
EP	hoch	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die randomisierten kontrollierten Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 sind beide offene Studien ohne Verblindung der Patienten und Endpunkterheber. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingeschätzt. Auch für die Erhebung unerwünschter Ereignisse waren die Endpunkterheber nicht verblindet. In der Auswertung wurden alle Patienten des Safety Set berücksichtigt. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es wurden alle a priori definierten Analysen durchgeführt und berichtet. Daher kann eine ergebnisabhängige Berichterstattung ausgeschlossen werden. Für die PEP konnten keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, identifiziert werden. Während der EP wurden alle Patienten mit Ravulizumab behandelt, sodass für diese Phase kein Kontrollarm mehr gegeben war. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse als hoch eingeschätzt.

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

ALXN1210-PNH-301

Überblick über unerwünschte Ereignisse

Primäre Evaluationsphase (PEP)

Tabelle 4-130: Auftreten unerwünschter Ereignisse in der PEP der Studie ALXN1210-PNH-301 (Safety Set) mit Ravulizumab

Unerwünschte Ereignisse	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)		Total (N = 246)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Unerwünschte Ereignisse (UE)	110 (88,0)	566	105 (86,8)	556	215 (87,4)	1.122
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	11 (8,8)	15	9 (7,4)	13	20 (8,1)	28
UE, die zum Tod führten	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
UE, die zum Behandlungsabbruch führten	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
SUE, die zum Behandlungsabbruch führten	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1

Unerwünschte Ereignisse	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)		Total (N = 246)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
UE nach Kausalität						
Therapieassoziiert	**51 (40,8)**	**118**	**50 (41,3)**	**117**	**101 (41,1)**	**235**
Definitiver Zusammenhang	3 (2,4)	3	7 (5,8)	15	10 (4,1)	18
Zusammenhang wahrscheinlich	17 (13,6)	27	22 (18,2)	35	39 (15,9)	62
Möglicherweise Zusammenhang	38 (30,4)	88	30 (24,8)	67	68 (27,6)	155
Nicht therapieassoziiert	**103 (82,4)**	**448**	**101 (83,5)**	**439**	**204 (82,9)**	**887**
Zusammenhang unwahrscheinlich	32 (25,6)	78	37 (30,6)	77	69 (28,0)	155
Kein Zusammenhang	94 (75,2)	370	94 (77,7)	362	188 (76,4)	732
UE nach Schweregrad						
Grad 1	98 (78,4)	379	94 (77,7)	388	192 (78,0)	767
Grad 2	65 (52,0)	149	56 (46,3)	130	121 (49,2)	279
Grad 3	21 (16,8)	33	19 (15,7)	35	40 (16,3)	68
Grad 4	5 (4,0)	5	2 (1,7)	2	7 (2,8)	7
Grad 5	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
SUE nach Kausalität						
Therapieassoziiert	**4 (3,2)**	**5**	**1 (0,8)**	**1**	**5 (2,0)**	**6**
Definitiver Zusammenhang	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0
Zusammenhang wahrscheinlich	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0
Möglicherweise Zusammenhang	4 (3,2)	5	1 (0,8)	1	5 (2,0)	6
Nicht therapieassoziiert	**7 (5,6)**	**10**	**8 (6,6)**	**12**	**15 (6,1)**	**22**
Zusammenhang unwahrscheinlich	2 (1,6)	2	3 (2,5)	3	5 (2,0)	5
Kein Zusammenhang	5 (4,0)	8	5 (4,1)	9	10 (4,1)	17
UE von besonderem Interesse						
Meningokokken-Infektionen	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0
Aspergillose	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	(0,0)	0
Weitere schwere Infektionen	2 (1,6)	2	4 (3,3)	5	6 (2,4)	7

Unerwünschte Ereignisse	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)		Total (N = 246)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Sepsis	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0
Infusionsreaktionen	11 (8,8)	12	10 (8,3)	10	21 (8,5)	22
Schwere Nebenwirkungen der Haut	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0
Herzerkrankungen	2 (1,6)	2	0 (0,0)	0	2 (0,8)	2
Angioödem	3 (2,4)	4	0 (0,0)	0	3 (1,2)	4

UE schließen alle UE ein, die während oder nach der Verabreichung der ersten Studienmedikation aufgetreten sind.

Therapieassoziierte UE schließen alle Ereignisse ein, die vom Prüfarzt als möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv mit der Studienmedikation zusammenhängend eingeschätzt wurden. Nicht therapieassoziierte UE umfassen alle Ereignisse, die vom Prüfarzt als nicht oder unwahrscheinlich mit der Studienmedikation zusammenhängend eingeschätzt wurden.

Wenn Patienten mehrere Ereignisse aufweisen, werden diese sowohl für die mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehende Kategorie als auch für den Schweregrad erfasst.

% = n/N*100. E = Anzahl der Ereignisse.

Der Schweregrad von UE wurde anhand der CTCAE Version 4.03 oder neuer beurteilt. Dabei wurden folgende Definitionen angewandt: Grad 1 = mild; Grad 2 = moderat; Grad 3 = schwerwiegend; Grad 4 = lebensbedrohlich; Grad 5 = tödlich.

Der Patient 0694-304 erhielt während der PEP alle Infusionen der Studienmedikation. Zum Behandlungsabbruch und Tod des Patienten kam es erst in der EP.

Alle UE wurden anhand der MedDRA Version 20.1 codiert.

Tabelle 4-130 gibt einen Überblick über die Häufigkeit der aufgetretenen Nebenwirkungen. Während der PEP erlebten 215 Patienten (87,4 %) ein UE, wobei die Anteile der Patienten mit UE in den Gruppen Ravulizumab und Eculizumab (88,0 % vs. 86,8 %) etwa ähnlich waren. Auch der Anteil der Patienten mit UE, die mit der Therapie assoziiert waren (40,8 % vs. 41,3 %) unterschied sich in beiden Gruppen kaum. Die Mehrheit der Patienten erlebte UE mit dem Schweregrad 1 oder 2. Der Anteil der Patienten mit UE des Schweregrads 3 war in beiden Gruppen vergleichbar (16,8 % vs. 15,7 %). Insgesamt sieben Patienten (Ravulizumab: n = 5 [4,0 %], Eculizumab: n = 2 [1,7 %]) berichteten über UE mit dem Schweregrad 4. SUE wurden von insgesamt 20 Patienten (8,1 %) berichtet, wobei sich der Anteil zu ähnlichen Häufigkeiten auf beide Behandlungsgruppen aufteilte (Ravulizumab: n = 11 [8,8 %], Eculizumab: n = 9 [7,4 %]). Während der PEP kam es weder zu Behandlungsabbrüchen aufgrund von UE oder zu Todesfällen. Patient 0694-304, der mit Eculizumab behandelt wurde, starb während der Extensionsphase (EP) an einem Adenokarzinom der Lunge, welches jedoch als nicht therapieassoziiert eingestuft wurde. Die Symptome (blutiger Auswurf, Husten und Keuchen) traten bereits während der PEP auf, sodass der Patient für die EP von der Studie ausgeschlossen wurde und mit einer palliativen Chemotherapie begann.

Bei 30 Patienten (12,2 %) wurden UE von besonderem Interesse identifiziert, wobei der Anteil in beiden Gruppen etwa ähnlich war (Ravulizumab: 13,6 %, Eculizumab: 10,7 %).

Meningokokken-Infektionen wurden nicht berichtet. Bei drei Patienten kam es zu temporären Unterbrechungen in der Behandlung. In der Ravulizumab-Gruppe hatte ein Patient eine infusionsbedingte Reaktion (Rückenschmerzen im Lendenwirbelbereich), die bei den nachfolgenden Infusionen jedoch ausblieb. Bei einem weiteren Patienten, der mit Ravulizumab behandelt wurde, wurden Muskelkrämpfe bei Infusionsgabe festgestellt. In der Eculizumab-Gruppe traten bei einem Patienten Kopfschmerzen auf, die trotz einer Reduktion der Infusionsrate bei den nachfolgenden Visiten erneut auftraten. Die Unterbrechungen traten jedoch nur temporär auf, sodass die Behandlungen bei allen betroffenen Patienten bis zum Studienende durchgeführt werden konnten.

Tabelle 4-131: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT in der PEP der Studie ALXN1210-PNH-301 (Safety Set) mit Ravulizumab

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	**Ravulizumab (N = 125)**		**Eculizumab (N = 121)**		**Total (N = 246)**	
	n (%)	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**
Patienten mit unerwünschten Ereignissen	**110 (88,0)**	**566**	**105 (86,8)**	**556**	**215 (87,4)**	**1.122**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	**13 (10,4)**	**22**	**18 (14,9)**	**24**	**31 (12,6)**	**46**
Neutropenie	4 (3,2)	8	5 (4,1)	5	9 (3,7)	13
Anämie	3 (2,4)	3	5 (4,1)	8	8 (3,3)	11
Aplastische Änamie	3 (2,4)	4	2 (1,7)	2	5 (2,0)	6
Leukopenie	1 (0,8)	2	2 (1,7)	2	3 (1,2)	4
Hämolyse	0 (0,0)	0	2 (1,7)	2	2 (0,8)	2
Thrombozytopenie	2 (1,6)	3	0 (0,0)	0	2 (0,8)	3
Megaloblastäre	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Febrile Neutropenie	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Lymphknotenentzündung	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Lymphadenopathie	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Panzytopenie	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Splenomegalie	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Thrombozytose	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Herzerkrankungen	**9 (7,2)**	**14**	**7 (5,8)**	**8**	**16 (6,5)**	**22**
Palpitationen	6 (4,8)	9	2 (1,7)	2	8 (3,3)	11
Angina pectoris	1 (0,8)	1	2 (1,7)	2	3 (1,2)	3
AV-Block 1. Grades	1 (0,8)	1	2 (1,7)	2	3 (1,2)	3
Linksherzinsuffizienz	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)		Total (N = 246)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Myokardischämie	1 (0,8)	2	0 (0,0)	0	1 (0,4)	2
Sinusbradykardie	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Tachykardie	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	**2 (1,6)**	**2**	**1 (0,8)**	**1**	**3 (1,2)**	**3**
Tinnitus	1 (0,8)	1	1 (0,8)	1	2 (0,8)	2
Schwindel	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Endokrine Erkrankungen	**0 (0,0)**	**0**	**1 (0,8)**	**1**	**1 (0,4)**	**1**
Nebennieren-Insuffizienz	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Augenerkrankungen	**6 (4,8)**	**6**	**7 (5,8)**	**8**	**13 (5,3)**	**14**
Hyposphagma	1 (0,8)	1	2 (1,7)	2	3 (1,2)	3
Augenschmerzen	1 (0,8)	1	1 (0,8)	1	2 (0,8)	2
Verschwommene Sicht	2 (1,6)	2	0 (0,0)	0	2 (0,8)	2
Lidkantenparallele konjunktivale Falte (LIPKOF)	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Episkleritis	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Tränenfluss erhöht	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Photophobie	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Retinale Gefäßthrombose	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Skleralhyperämie	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Sehbehinderung	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**46 (36,8)**	**74**	**40 (33,1)**	**72**	**86 (35,0)**	**146**
Übelkeit	11 (8,8)	14	10 (8,3)	14	21 (8,5)	28
Diarrhoe	10 (8,0)	12	5 (4,1)	7	15 (6,1)	19
Abdominelle Schmerzen	7 (5,6)	7	7 (5,8)	7	14 (5,7)	14
Dyspepsie	4 (3,2)	6	6 (5,0)	7	10 (4,1)	13
Erbrechen	5 (4,0)	5	4 (3,3)	5	9 (3,7)	10
Zahnschmerzen	3 (2,4)	3	2 (1,7)	2	5 (2,0)	5
Oberbauchschmerzen	4 (3,2)	4	0 (0,0)	0	4 (1,6)	4
Obstipation	1 (0,8)	1	3 (2,5)	4	4 (1,6)	5
Schleimhautulzeration	2 (1,6)	4	2 (1,7)	3	4 (1,6)	7
Abdominelle Beschwerden	1 (0,8)	1	2 (1,7)	2	3 (1,2)	3

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)		Total (N = 246)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Dysphagie	2 (1,6)	2	1 (0,8)	1	3 (1,2)	3
Gastritis	2 (1,6)	2	1 (0,8)	2	3 (1,2)	4
Zahnfleischblutung	2 (1,6)	2	1 (0,8)	1	3 (1,2)	3
Blähungen	0 (0,0)	0	2 (1,7)	2	2 (0,8)	2
Unterbauchschmerzen	2 (1,6)	2	0 (0,0)	0	2 (0,8)	2
Aszites	1 (0,8)	1	1 (0,8)	1	2 (0,8)	2
Enteritis	1 (0,8)	1	1 (0,8)	1	2 (0,8)	2
Lebensmittelvergiftung	0 (0,0)	0	2 (1,7)	2	2 (0,8)	2
Gastroösophageale Refluxkrankheit	2 (1,6)	2	0 (0,0)	0	2 (0,8)	2
Hämorrhoiden	1 (0,8)	1	1 (0,8)	1	2 (0,8)	2
Ösophagusspasmus	0 (0,0)	0	2 (1,7)	2	2 (0,8)	2
Chronische Gastritis	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Trockener Mund	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Schmerzen im Epigastrium	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Weicher Stuhlgang	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Schwellung der Gingiva	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Darmverschluss	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Neutropenische Kolitis	0 (0,0)	0	1 (0,8)	2	1 (0,4)	2
Proktalgie	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Rektale Blutung	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Stomatitis	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Zungenulzeration	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**25 (20,0)**	**38**	**27 (22,3)**	**41**	**52 (21,1)**	**79**
Fieber (Pyrexie)	6 (4,8)	7	13 (10,7)	16	19 (7,7)	23
Fatigue	5 (4,0)	6	4 (3,3)	6	9 (3,7)	12
Brustschmerzen	2 (1,6)	4	5 (4,1)	7	7 (2,8)	11
Peripheres Ödem	2 (1,6)	3	3 (2,5)	3	5 (2,0)	6
Asthenie	1 (0,8)	1	3 (2,5)	3	4 (1,6)	4
Grippeähnliche Krankheit	3 (2,4)	3	1 (0,8)	1	4 (1,6)	4
Schmerzen an der Impfstelle	4 (3,2)	4	0 (0,0)	0	4 (1,6)	4

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)		Total (N = 246)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Schmerzen	2 (1,6)	2	1 (0,8)	1	3 (1,2)	3
Beschwerden in der Brust	1 (0,8)	2	1 (0,8)	1	2 (0,8)	3
Schüttelfrost	1 (0,8)	1	1 (0,8)	1	2 (0,8)	2
Gangstörung	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Hyperthermia	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Unwohlsein	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Nicht-herzbedingter Brustschmerz	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Periphere Schwellung	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Entzündung an der Stelle der Impfung	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Blutung an der Gefäßeinstichstelle	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Leber- und Gallenerkrankungen	**3 (2,4)**	**3**	**3 (2,5)**	**3**	**6 (2,4)**	**6**
Cholezystitis	1 (0,8)	1	1 (0,8)	1	2 (0,8)	2
Hyperbilirubinämie	1 (0,8)	1	1 (0,8)	1	2 (0,8)	2
Gelbsucht	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Okulärer Ikterus	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Erkrankungen des Immunsystems	**0 (0,0)**	**0**	**4 (3,3)**	**4**	**4 (1,6)**	**4**
Hypersensitivität	0 (0,0)	0	3 (2,5)	3	3 (1,2)	3
Saisonale Allergie	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**54 (43,2)**	**83**	**58 (47,9)**	**83**	**112 (45,5)**	**166**
Nasopharyngitis	11 (8,8)	14	18 (14,9)	20	29 (11,8)	34
Infektion der oberen Atemwege	13 (10,4)	15	7 (5,8)	7	20 (8,1)	22
Virale Infektion der oberen Atemwege	9 (7,2)	10	10 (8,3)	12	19 (7,7)	22
Herpes simplex-Virus Typ 1	2 (1,6)	2	5 (4,1)	5	7 (2,8)	7
Bronchitis	2 (1,6)	2	3 (2,5)	4	5 (2,0)	6
Influenza	2 (1,6)	2	3 (2,5)	3	5 (2,0)	5
Pharyngitis	2 (1,6)	2	3 (2,5)	3	5 (2,0)	5
Rhinitis	2 (1,6)	2	3 (2,5)	3	5 (2,0)	5
Harnwegsinfektion	2 (1,6)	2	2 (1,7)	2	4 (1,6)	4

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)		Total (N = 246)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Abszess an den Extremitäten	1 (0,8)	1	2 (1,7)	3	3 (1,2)	4
Gastroenteritis	1 (0,8)	3	2 (1,7)	2	3 (1,2)	5
Pneumonie	0 (0,0)	0	3 (2,5)	3	3 (1,2)	3
Sinusitis	2 (1,6)	2	1 (0,8)	1	3 (1,2)	3
Cellulitis	1 (0,8)	1	1 (0,8)	2	2 (0,8)	3
Gingivitis	2 (1,6)	2	0 (0,0)	0	2 (0,8)	2
Paronychie	1 (0,8)	1	1 (0,8)	1	2 (0,8)	2
Infektion der Atemwege	2 (1,6)	2	0 (0,0)	0	2 (0,8)	2
Bakterielle Infektion der oberen Atemwege	1 (0,8)	1	1 (0,8)	1	2 (0,8)	2
Virale Infektion	1 (0,8)	1	1 (0,8)	1	2 (0,8)	2
Cheilitis angularis	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Karbunkel	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Zervizitis	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Zystitis	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Ohrenentzündung	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Pilzinfektion der Haut	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Gastroenteritis viral	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Gastrointestinale Infektion	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Herpes genitalis	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Giardiasis	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Zoster ophthalmicus	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Herpes-simplex-Virusinfektion	1 (0,8)	2	0 (0,0)	0	1 (0,4)	2
Herpes Zoster	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Hypopyon	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Infektion	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Latente Tuberkulose-Infektion	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Leptospirose	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Orale Candidiasis	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Pharyngitis bakteriell	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Pharyngotonsillitis	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Rotavirusinfektion	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)		Total (N = 246)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Systemische Infektion	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Tinea versicolor	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Mandelentzündung	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Vaginalinfektion	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Vulvovaginale Candidiasis	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Vulvovaginale mykotische Infektion	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	**13 (10,4)**	**16**	**9 (7,4)**	**12**	**22 (8,9)**	**28**
Gliedmaßenverletzung	1 (0,8)	1	2 (1,7)	2	3 (1,2)	3
Prellung	1 (0,8)	1	1 (0,8)	1	2 (0,8)	2
Sturz	2 (1,6)	2	0 (0,0)	0	2 (0,8)	2
Bänderverstauchung	0 (0,0)	0	2 (1,7)	3	2 (0,8)	3
Verfahrensbedingte Schmerzen	2 (1,6)	2	0 (0,0)	0	2 (0,8)	2
Impfkomplikation	2 (1,6)	2	0 (0,0)	0	2 (0,8)	2
Tierkratzer	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Arthropodenbiss	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Arthropodenstich	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Exkoriation	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Kopfverletzung	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Infusionsbedingte Reaktion	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Gelenkverletzung	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Platzwunde	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Postprozedurale Entzündung	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Verkehrsunfall	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Hautverletzung	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Zahnfrakturen	1 (0,8)	2	0 (0,0)	0	1 (0,4)	2
Transfusionsreaktion	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Untersuchungen	**24 (19,2)**	**38**	**19 (15,7)**	**40**	**43 (17,5)**	**78**
Alanin-Aminotransferase erhöht	6 (4,8)	6	4 (3,3)	6	10 (4,1)	12

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)		Total (N = 246)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	6 (4,8)	6	3 (2,5)	3	9 (3,7)	9
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	3 (2,4)	3	3 (2,5)	3	6 (2,4)	6
D-Dimere erhöht	3 (2,4)	4	1 (0,8)	1	4 (1,6)	5
Neutrophilenzahl erniedrigt	2 (1,6)	2	2 (1,7)	3	4 (1,6)	5
Aspartataminotransferase erhöht	1 (0,8)	1	2 (1,7)	3	3 (1,2)	4
Körpertemperatur erhöht	1 (0,8)	1	2 (1,7)	2	3 (1,2)	3
Thrombozytenzahl erniedrigt	1 (0,8)	1	2 (1,7)	2	3 (1,2)	3
Erhöhtes Gewicht	1 (0,8)	1	2 (1,7)	2	3 (1,2)	3
Erhöhtes Blutkreatinin	0 (0,0)	0	2 (1,7)	2	2 (0,8)	2
Hypertonie	2 (1,6)	3	0 (0,0)	0	2 (0,8)	3
Proteinurie	1 (0,8)	1	1 (0,8)	1	2 (0,8)	2
Transaminasen	0 (0,0)	0	2 (1,7)	3	2 (0,8)	3
Weiße Blutkörperchen erniedrigt	1 (0,8)	1	1 (0,8)	1	2 (0,8)	2
Abnormale aPTT	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Verkürzte aPTT	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Konjugiertes Bilirubin erhöht	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Unkonjugiertes Bilirubin erhöht	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Blutlaktatdehydrogenase erhöht	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Phosphat-Konzentration im Blut verringert	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Blutkalium verringert	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Harnsäurewert erhöht	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Erhöhtes CRP	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Positiver direkter Coombs-Test	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Glukosurie	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Augeninnendruck erhöht	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Werte des Leberfunktionstests	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)		Total (N = 246)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
erhöht						
Lymphozytenzahl erniedrigt	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Serumferritin erhöht	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Vermindertes Gewicht	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	**10 (8,0)**	**16**	**16 (13,2)**	**18**	**26 (10,6)**	**34**
Hypokaliämie	6 (4,8)	11	6 (5,0)	8	12 (4,9)	19
Eisenmangel	1 (0,8)	1	2 (1,7)	2	3 (1,2)	3
Hyperuricämie	1 (0,8)	1	1 (0,8)	1	2 (0,8)	2
Hypokalzämie	0 (0,0)	0	2 (1,7)	2	2 (0,8)	2
Magnesiummangel	0 (0,0)	0	2 (1,7)	2	2 (0,8)	2
Hämochromatose	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Hyperphagie	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Hypoglykämie	1 (0,8)	2	0 (0,0)	0	1 (0,4)	2
Hypophosphatämie	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Vitamin B12-Mangel	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	**33 (26,4)**	**60**	**31 (25,6)**	**48**	**64 (26,0)**	**108**
Arthralgie	8 (6,4)	12	8 (6,6)	9	16 (6,5)	21
Myalgie	7 (5,6)	8	9 (7,4)	12	16 (6,5)	20
Schmerzen in den Extremitäten	9 (7,2)	10	7 (5,8)	8	16 (6,5)	18
Rückenschmerzen	7 (5,6)	9	6 (5,0)	6	13 (5,3)	15
Muskuloskelettale Schmerzen	4 (3,2)	4	2 (1,7)	2	6 (2,4)	6
Muskelspasmen	3 (2,4)	5	2 (1,7)	2	5 (2,0)	7
Nackenschmerzen	2 (1,6)	2	2 (1,7)	2	4 (1,6)	4
Knochenschmerzen	2 (1,6)	2	0 (0,0)	0	2 (0,8)	2
Eingeschränkte Gelenksbeweglichkeit	1 (0,8)	1	1 (0,8)	1	2 (0,8)	2
Gliederschmerzen	1 (0,8)	1	1 (0,8)	1	2 (0,8)	2
Muskuloskelettale Steifheit	2 (1,6)	2	0 (0,0)	0	2 (0,8)	2
Osteoarthritis	0 (0,0)	0	2 (1,7)	2	2 (0,8)	2
Kokzygodynie	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)		Total (N = 246)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Flankenschmerzen	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Leistenschmerz	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Gelenkschwellung	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Muskel-Skelett-Beschwerden	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Osteoarthritis der Wirbelsäule	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Wirbelsäulenschmerzen	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	**1 (0,8)**	**3**	**3 (2,5)**	**3**	**4 (1,6)**	**6**
Adenokarzinom des Dickdarms	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Hepatische Neoplasie	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Adenokarzinom der Lunge	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Uterusleiomyom	1 (0,8)	3	0 (0,0)	0	1 (0,4)	3
Erkrankungen des Nervensystems	**55 (44,0)**	**90**	**47 (38,8)**	**92**	**102 (41,5)**	**182**
Kopfschmerzen	45 (36,0)	70	40 (33,1)	72	85 (34,6)	142
Benommenheit	9 (7,2)	9	7 (5,8)	10	16 (6,5)	19
Migräne	2 (1,6)	2	2 (1,7)	2	4 (1,6)	4
Hypoästhesie	2 (1,6)	2	1 (0,8)	1	3 (1,2)	3
Kopfbeschwerden	1 (0,8)	1	1 (0,8)	1	2 (0,8)	2
Gedächtnisschwäche	1 (0,8)	1	1 (0,8)	1	2 (0,8)	2
Ischialgie	0 (0,0)	0	2 (1,7)	2	2 (0,8)	2
Amnesie	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Karpaltunnelsyndrom	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Posturaler Schwindel	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Dysästhesie	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Unfreiwillige Muskelkontraktionen	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Parästhesien	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Kreislaufinstabilität	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Tremor	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)		Total (N = 246)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Produktprobleme	**0 (0,0)**	**0**	**1 (0,8)**	**1**	**1 (0,4)**	**1**
Geräteausfall	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Psychiatrische Erkrankungen	**6 (4,8)**	**7**	**11 (9,1)**	**15**	**17 (6,9)**	**22**
Insomnie	2 (1,6)	2	6 (5,0)	7	8 (3,3)	9
Angst	1 (0,8)	2	2 (1,7)	3	3 (1,2)	5
Depression	1 (0,8)	1	1 (0,8)	1	2 (0,8)	2
Delirium	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Einschlafstörungen	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Nervosität	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Phonophobie	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Schlafstörung	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Tic-Störung	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	**4 (3,2)**	**6**	**6 (5,0)**	**6**	**10 (4,1)**	**12**
Proteinurie	1 (0,8)	1	1 (0,8)	1	2 (0,8)	2
Nierenkolik	1 (0,8)	1	1 (0,8)	1	2 (0,8)	2
Nierenzyste	1 (0,8)	2	1 (0,8)	1	2 (0,8)	3
Chromaturie	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Nephrolithiasis (Nierenstein)	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Nierenschmerzen	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Harnverhaltung	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	**5 (4,0)**	**10**	**6 (5,0)**	**11**	**11 (4,5)**	**21**
Menorrhagie	2 (1,6)	3	3 (2,5)	3	5 (2,0)	6
Unregelmäßiger Zyklus	1 (0,8)	1	1 (0,8)	1	2 (0,8)	2
Vaginale Blutung	1 (0,8)	1	1 (0,8)	1	2 (0,8)	2
Ausfluss von Zervixschleim	0 (0,0)	0	1 (0,8)	4	1 (0,4)	4
Erkrankung des Gebärmutterhalses	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Dysmenorrhoe	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Endometriose	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)		Total (N = 246)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Gesteigerte Erektion	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Ovarialzyste	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Uteruspolypen	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Vaginaler Ausfluss	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**27 (21,6)**	**38**	**22 (18,2)**	**38**	**49 (19,9)**	**76**
Oropharyngeale Schmerzen	8 (6,4)	10	6 (5,0)	6	14 (5,7)	16
Husten	4 (3,2)	4	8 (6,6)	11	12 (4,9)	15
Nasenbluten	4 (3,2)	4	4 (3,3)	6	8 (3,3)	10
Rhinorrhoe	3 (2,4)	3	5 (4,1)	5	8 (3,3)	8
Dyspnoe (Luftnot)	3 (2,4)	4	2 (1,7)	2	5 (2,0)	6
Allergische Rhinitis	4 (3,2)	5	1 (0,8)	1	5 (2,0)	6
Verstopfte Nase	1 (0,8)	1	2 (1,7)	3	3 (1,2)	4
Husten mit Auswurf	2 (1,6)	2	1 (0,8)	1	3 (1,2)	3
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)	1 (0,8)	1	1 (0,8)	1	2 (0,8)	2
Atelektase	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Dysphonie	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Lungenfibrose	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Lungenhochdruck	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Niesen	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Entzündung der oberen Atemwege	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	**23 (18,4)**	**30**	**15 (12,4)**	**19**	**38 (15,4)**	**49**
Juckreiz	3 (2,4)	3	5 (4,1)	5	8 (3,3)	8
Hautausschlag	2 (1,6)	2	3 (2,5)	3	5 (2,0)	5
Nächtliches Schwitzen	2 (1,6)	2	2 (1,7)	2	4 (1,6)	4
Haarausfall	1 (0,8)	1	2 (1,7)	2	3 (1,2)	3
Akne	2 (1,6)	2	0 (0,0)	0	2 (0,8)	2
Rötung	2 (1,6)	4	0 (0,0)	0	2 (0,8)	4
Erkrankung der Makula	2 (1,6)	2	0 (0,0)	0	2 (0,8)	2

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)		Total (N = 246)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Generalisierter Juckreiz	1 (0,8)	1	1 (0,8)	1	2 (0,8)	2
Juckender Hautausschlag	2 (1,6)	2	0 (0,0)	0	2 (0,8)	2
Urtikaria (Nesselallergie)	2 (1,6)	3	0 (0,0)	0	2 (0,8)	3
Hautzyste	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Dermatitis	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Dermatitis allergisch	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Atopische Dermatitis	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Ekchymose	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Subkutanes Hämatom	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Pityriasis	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Hautausschlag erythematös	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Hautausschlag makulopapulös	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Seborrhoische Dermatitis	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Exfoliation	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Hauthyperpigmentierung	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Hautläsion	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Hautgeschwür	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Gefäßerkrankungen	**9 (7,2)**	**10**	**8 (6,6)**	**8**	**17 (6,9)**	**18**
Hypotonie	3 (2,4)	4	2 (1,7)	2	5 (2,0)	6
Hypertonie	1 (0,8)	1	2 (1,7)	2	3 (1,2)	3
Orthostatische Hypotonie	1 (0,8)	1	1 (0,8)	1	2 (0,8)	2
Thrombose	1 (0,8)	1	1 (0,8)	1	2 (0,8)	2
Tiefe Venenthrombose	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Hämatom	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Hitzewallungen	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Blässe	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Periphere Kälte	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1

% = n/N*100. E = Anzahl der Ereignisse.

Therapieassoziierte UE schließen alle UE ein, die während oder nach der Verabreichung der ersten Studienmedikation aufgetreten sind.

Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer SOC hat, so wird er/sie nur einmal für diese SOC gezählt. Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer bevorzugten Bezeichnung hat, so wird er/sie nur einmal für diese bevorzugte Bezeichnung gezählt.

Alle UE wurden anhand der MedDRA Version 20.1 codiert.

Tabelle 4-131 zeigt das Auftreten von UE während der PEP nach SOC und PT. In beiden Behandlungsgruppen wurden Kopfschmerzen als häufigstes UE berichtet, wobei der Anteil in beiden Gruppen etwa gleich groß war (Ravulizumab: 36,0 % vs. Eculizumab: 33,1 %). Bei dem überwiegenden Teil dieser Patienten (ausgenommen eines Patienten) konnten die Kopfschmerzen einem Schweregrad der Stufe 1 oder 2 zugewiesen werden. Infektionen der oberen Atemwege, worunter Nasopharyngitis, Infektionen der oberen Atemwege, virale Infektion der oberen Atemwege, oropharyngeale Schmerzen, Rhinorrhoe, Pharyngitis, Rhinitis, Infektionen der Atemwege oder Entzündungen der oberen Atemwege subsumiert wurden, sind in beiden Gruppen etwa ähnlich häufig aufgetreten (Ravulizumab: 34,4 %, Eculizumab: 35,5 %). Darüber hinaus war Fieber (Pyrexie) das einzige UE, das bei mindestens 10 % der Patienten auftrat. In der Ravulizumab-Gruppe erkrankten dabei sechs Patienten (sieben Ereignisse, 4,8 %) und in der Eculizumab-Gruppe 13 Patienten (16 Ereignisse, 10,7 %) an Fieber. Die Ereignisse konnten überwiegend den Schweregraden 1 oder 2 zugeordnet werden, wobei ein Ereignis in der Eculizumab-Gruppe mit einem Schweregrad von 3 eingestuft wurde. Das Fieber trat dabei nicht während der Verabreichung der Studienmedikation auf.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die aufgetretenen Nebenwirkungen zwischen den beiden Behandlungsgruppen, Ravulizumab und Eculizumab, keine deutlichen Unterschiede in ihren Häufigkeiten aufwiesen. Damit wurde für Ravulizumab ein ähnlich gutes Sicherheitsprofil wie für Eculizumab beobachtet.

Extensionsphase (EP)

Tabelle 4-132: Auftreten unerwünschter Ereignisse bis Woche 52 der EP aus RCT ALXN1210-PNH-301 (Safety Set) mit Ravulizumab

Unerwünschte Ereignisse	Ravulizumab (N = 124)		Eculizumab zu Ravulizumab (N = 119)	
	n (%)	E	n (%)	E
Patienten mit UE	79 (63,7)	222	89 (74,8)	61
Therapieassoziiert	13 (10,5)	21	19 (16,0)	33
Nicht therapieassoziiert	72 (58,1)	201	87 (73,1)	228
Grad 1	58 (46,8)	15	59 (49,6)	129
Grad 2	45 (36,3)	83	59 (49,6)	115
Grad 3	13 (10,5)	21	11 (9,2)	15
Grad 4	3 (2,4)	3	2 (1,7)	2
Grad 5	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0
UE, die zu einer Behandlungsunterbrechung führten	1 (0,8)	2	3 (2,5)	3
UE, die zum Behandlungs-abbruch führten	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1
Therapieassoziierte UE, die als schweres unerwünschtes vaskuläres	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1

Unerwünschte Ereignisse	Ravulizumab (N = 124)		Eculizumab zu Ravulizumab (N = 119)	
	n (%)	E	n (%)	E
Ereignis klassifiziert wurden				
UE von besonderem Interesse	9 (7,3)	10	11 (9,2)	14
SUE	9 (7,3)	11	7 (5,9)	10
Therapieassoziiert	1 (0,8)	1	1 (0,8)	1
Nicht therapieassoziiert	8 (6,5)	10	6 (5,0)	9
SUE, die zu einer Behandlungsunterbrechung führten	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0
SUE, die zum Behandlungsabbruch führten	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1
SUE, die als schweres unerwünschtes vaskuläres Ereignis klassifiziert wurden	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1
UE, die zum Tod führten	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0

UE schließen alle UE ein, die während oder nach der Verabreichung der ersten Studienmedikation aufgetreten sind.

Therapieassoziierte UE schließen alle Ereignisse ein, die vom Prüfarzt als möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv mit der Studienmedikation zusammenhängend eingeschätzt wurden. Nicht therapieassoziierte UE umfassen alle Ereignisse, die vom Prüfarzt als nicht oder unwahrscheinlich mit der Studienmedikation zusammenhängend eingeschätzt wurden.

Wenn Patienten mehrere Ereignisse aufweisen, werden diese sowohl für die mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehende Kategorie als auch für den Schweregrad erfasst.

% = n/N*100. E = Anzahl der Ereignisse.

Der Schweregrad von UE wurde anhand der CTCAE Version 4.03 oder neuer beurteilt. Dabei wurden folgende Definitionen angewandt: Grad 1 = mild; Grad 2 = moderat; Grad 3 = schwerwiegend; Grad 4 = lebensbedrohlich; Grad 5 = tödlich.

Alle UE wurden anhand der MedDRA Version 20.1 codiert.

In Tabelle 4-132 ist die Häufigkeit der während der EP der Studie ALXN1210-PNH-301 bis Woche 52 aufgetretenen UE dargestellt. Bis Woche 52 der EP erlebten unter der durchgehenden Behandlung mit Ravulizumab 63,7 % der Patienten ein UE. Von den Patienten, die in der EP auf die Behandlung mit Ravulizumab umgestellt worden waren, erlebten 74,8 % der Patienten ein UE. Damit traten in beiden Behandlungsgruppen in der EP bei weniger Patienten UE auf als in der PEP. In beiden Behandlungsgruppen war, wie auch in der PEP, die Mehrzahl der UE nicht mit der Therapie assoziiert sowie vom Schweregrad 1 oder 2. SUE traten unter der durchgehenden Ravulizumab-Behandlung bei 7,3 % der Patienten und in der Eculizumab-zu-Ravulizumab-Gruppe bei 5,9 % der Patienten auf. Dabei war in beiden Gruppen bei lediglich einem Patienten das SUE mit der Therapie assoziiert. Es gab in beiden Gruppen keine UE, die zum Tod führten.

Somit weist Ravulizumab in der Studie ALXN1210-PNH-301 insgesamt, insbesondere auch bei der Langzeitanwendung, ein gutes Sicherheitsprofil auf.

Tabelle 4-133: Auftreten unerwünschter Ereignisse, die in der PEP bei mindestens 5 % der Patienten auftraten, nach SOC und PT bis Woche 52 der EP aus RCT ALXN1210-PNH-301 (Safety Set) mit Ravulizumab

Systemorganklassen (SOCs) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	Ravulizumab (N = 124)		Eculizumab zu Ravulizumab (N = 119)	
	n (%)	E	n (%)	E
Erkrankungen des Nervensystems				
Kopfschmerzen	6 (4,8)	8	10 (8,4)	12
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Infektion der oberen Atemwege	10 (8,1)	12	5 (4,2)	5
Nasopharyngitis	8 (6,5)	11	15 (12,6)	19
Virale Infektion der oberen Atemwege	3 (2,4)	3	2 (1,7)	2
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
Schmerzen in den Extremitäten	0 (0,0)	0	3 (2,5)	3
Arthralgie	3 (2,4)	3	5 (4,2)	6
Rückenschmerzen	1 (0,8)	1	–	–
Myalgie	1 (0,8)	4	3 (2,5)	3
Muskelspasmen	1 (0,8)	2	–	–
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Übelkeit	2 (1,6)	2	6 (5,0)	7
Diarrhoe	2 (1,6)	2	4 (3,4)	4
Abdominelle Schmerzen	3 (2,4)	4	6 (5,0)	7
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Fieber (Pyrexie)	7 (5,6)	7	0 (0,0)	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Husten	–	–	4 (3,4)	4
Dyspnoe (Luftnot)	–	–	1 (0,8)	1
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
Anämie	–	–	6 (5,0)	7

% = n/N*100, E = Anzahl der Ereignisse

UE schließen alle UE ein, die während oder nach der Verabreichung der ersten Studienmedikation aufgetreten sind.

Alle UE wurden anhand der MedDRA Version 20.1 codiert.

Tabelle 4-133 zeigt das Auftreten von UE nach SOC und PT, die in der PEP bei mindestens 5 % der Patienten auftraten, bis Woche 52 der EP der Studie ALXN1210-PNH-301. In beiden Behandlungsgruppen traten die am häufigsten berichteten UE in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf. Dabei wurde bei 10 Patienten (8,1 %), die eine durchgehende

Behandlung mit Ravulizumab erhalten hatten, eine Infektion der oberen Atemwege festgestellt. Bei den Patienten, die in der EP auf die Behandlung mit Ravulizumab umgestellt worden waren, berichteten 15 Patienten (12,6 %) von einer Nasopharyngitis. Kopfschmerzen traten unter der durchgehenden Ravulizumab-Behandlung bei 4,8 % der Patienten und nach Umstellung von Eculizumab auf Ravulizumab in der EP bei 8,4 % der Patienten auf.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Primäre Evaluationsphase (PEP)

Tabelle 4-134: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT in der PEP der Studie ALXN1210-PNH-301 (Safety Set) mit Ravulizumab

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)		Total (N = 246)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Patienten schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen	**11 (8,8)**	**15**	**9 (7,4)**	**13**	**20 (8,1)**	**28**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	**4 (3,2)**	**5**	**0 (0,0)**	**0**	**4 (1,6)**	**5**
Anämie	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Aplastische Änamie	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Neutropenie	1 (0,8)	2	0 (0,0)	0	1 (0,4)	2
Thrombozytopenie	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Herzerkrankungen	**2 (1,6)**	**2**	**0 (0,0)**	**0**	**2 (0,8)**	**2**
Linksherzinsuffizienz	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Myokardischämie	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**0 (0,0)**	**0**	**2 (1,7)**	**3**	**2 (0,8)**	**3**
Darmverschluss	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Neutropenische Kolitis	0 (0,0)	0	1 (0,8)	2	1 (0,4)	2
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**1 (0,8)**	**1**	**2 (1,7)**	**2**	**3 (1,2)**	**3**
Fieber (Pyrexie)	1 (0,8)	1	2 (1,7)	2	3 (1,2)	3
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**2 (1,6)**	**2**	**4 (3,3)**	**5**	**6 (2,4)**	**7**
Abszess an den Extremitäten	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Cellulitis	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)		Total (N = 246)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Infektion	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Leptospirose	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Pneumonie	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Systemische Infektion	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Virale Infektion der oberen Atemwege	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	**1 (0,8)**	**1**	**0 (0,0)**	**0**	**1 (0,4)**	**1**
Platzwunde	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	**1 (0,8)**	**2**	**2 (1,7)**	**2**	**3 (1,2)**	**4**
Adenokarzinom des Dickdarms	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Adenokarzinom der Lunge	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Uterusleiomyom	1 (0,8)	2	0 (0,0)	0	1 (0,4)	2
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	**1 (0,8)**	**1**	**1 (0,8)**	**1**	**2 (0,8)**	**2**
Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Nierenkolik	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Gefäßerkrankungen	**1 (0,8)**	**1**	**0 (0,0)**	**0**	**1 (0,4)**	**1**
Tiefe Venenthrombose	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1

% = n/N*100. E = Anzahl der Ereignisse.

Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer SOC hat, so wird er/sie nur einmal für diese SOC gezählt. Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer bevorzugten Bezeichnung hat, so wird er/sie nur einmal für diese bevorzugte Bezeichnung gezählt.

Alle UE wurden anhand der MedDRA Version 20.1 codiert.

In der Tabelle 4-134 ist das Auftreten von SUE nach Systemorganklassen (SOC, *System Organ Classes*) und bevorzugter Bezeichnung (PT, *Preferred Term*) dargestellt. Der Anteil der Patienten mit SUE war in beiden Behandlungsgruppen ähnlich (Ravulizumab: 8,8 %, Eculizumab: 7,4 %). Fieber (Pyrexie) wurde von einem Patienten in der Ravulizumab-Gruppe und zwei Patienten in der Eculizumab-Gruppe berichtet und stellt damit das am häufigsten aufgetretene SUE dar. Weitere SUE traten bei maximal einem Patienten in einer der beiden Behandlungsgruppen auf. In der SOC „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen

(einschl. Zysten und Polypen)“ berichteten insgesamt drei Patienten von SUE. In der Ravulizumab-Gruppe trat bei einem Patienten ein Uterusleiomyom (Patient 0715-301) auf, während in der Eculizumab-Gruppe ein Patient von einem Adenokarzinom des Dickdarms (Patient 0098-301) sowie ein weiterer von einem Adenokarzinom der Lunge (Patient 0694-304) betroffen waren. In der SOC „Herzerkrankungen“ waren in der Ravulizumab-Gruppe ein Patient von Linksherzinsuffizienz (Patient 0645-302) und ein Patient von Myokardischämie (Patient 0802-303) betroffen. Der Patient mit Linksherzinsuffizienz entwickelte eine hämolytische Anämie und eine vorübergehende diastolische Dysfunktion, die stationär mit Erythrozyten-Transfusionen behandelt wurde. Der Patient, der eine Myokardischämie entwickelte, litt zunächst an Mitralklappeninsuffizienz und unterzog sich einer geplanten perkutanen Koronarintervention (PCI) mit einer Stentimplantation in den LAD. Basierend auf den anatomischen Befunden zum Zeitpunkt der PCI wurde eine stille myokardiale Ischämie diagnostiziert. Der Patient war asymptomatisch.

Extensionsphase (EP)

Tabelle 4-135: Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse bis Woche 52 der EP aus RCT ALXN1210-PNH-301 (Safety Set) mit Ravulizumab

Systemorganklassen (SOCs) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	n (%)	E
Ravulizumab (N = 124)		
Patienten mit SUE	**9 (7,3)**	**11**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystms	**3 (2,4)**	**4**
Aplastische Anämie	2 (1,6)	3
Hämolyse	1 (0,8)	1
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**2 (1,6)**	**2**
Abzess an den Extremitäten	1 (0,8)	1
Virale Infektion der oberen Atemwege	1 (0,8)	1
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**1 (0,8)**	**1**
Fieber (Pyrexie)	1 (0,8)	1
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	**1 (0,8)**	**1**
Uterus-Leiomyom	1 (0,8)	1
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**1 (0,8)**	**1**
Bauchhernie	1 (0,8)	1
Leber- und Gallenerkrankungen	**1 (0,8)**	**1**
Cholelithiasis (Gallenstein)	1 (0,8)	1
Erkrankungen des Nervensystems	**1 (0,8)**	**1**
Migräne	1 (0,8)	1
Eculizumab zu Ravulizumab (N = 119)		

Systemorganklassen (SOCs) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	n (%)	E
Patienten mit SUE	**7 (5,9)**	**10**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**4 (3,4)**	**5**
Pneumonie	1 (0,8)	1
Endometritis	1 (0,8)	1
Endophthalmitis	1 (0,8)	1
Endokarditis durch Pilzbefall	1 (0,8)	1
Infektion des oberen Atemwegstrakt	1 (0,8)	1
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	**2 (1,7)**	**3**
Myelodysplastisches Syndrome	1 (0,8)	1
Uterusleiomyom	1 (0,8)	2
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	**1 (0,8)**	**1**
Hämolytische Anämie	1 (0,8)	1
Gefäßerkrankungen	**1 (0,8)**	**1**
Arterielle Embolie	1 (0,8)	1

% = n/N*100. E = Anzahl der Ereignisse.

Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer SOC hat, so wird er/sie nur einmal für diese SOC gezählt. Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer bevorzugten Bezeichnung hat, so wird er/sie nur einmal für diese bevorzugte Bezeichnung gezählt.

Alle UE wurden anhand der MedDRA Version 20.1 codiert.

In Tabelle 4-135 sind alle bis Woche 52 der EP der Studie ALXN1210-PNH-301 aufgetretenen SUE dargestellt. In der Ravulizumab-Gruppe traten SUE bei neun Patienten (7,3 %, 11 Ereignisse) auf. Dabei waren die häufigsten SUE in den ersten 6 Monaten der EP Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, die bei 2,4 % der Patienten auftraten. Infektionen und parasitäre Erkrankungen traten bei zwei der 124 mit Ravulizumab behandelten Patienten auf (1,6 %). Alle weiteren SUE in der Ravulizumab-Gruppe traten ausschließlich bei jeweils einem Patienten auf. Diese wurden in den SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Leber- und Gallenerkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems festgestellt.

Im Eculizumab-zu-Ravulizumab-Arm traten bei sieben Patienten (5,9 %, 10 Ereignisse) SUE auf. Bei 3,4 % der 119 Patienten traten in den ersten 6 Monaten der EP Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf (fünf Ereignisse bei vier Patienten). Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) wurden bei zwei Patienten (1,7 %) beobachtet. Alle weiteren SUE in dieser Behandlungsgruppe traten jeweils nur einmal in Form einer hämolytischen Anämie bzw. einer arteriellen Embolie auf.

Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad

Primäre Evaluationsphase (PEP)

Tabelle 4-136: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT und nach Schweregrad in der PEP der Studie ALXN1210-PNH-301 (Safety Set) mit Ravulizumab

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	**Ravulizumab (N = 125) n (%)**			**Eculizumab (N = 121) n (%)**			**Total (N = 246) n (%)**		
	Grad 1-2	**Grad 3**	**Grad 4**	**Grad 1-2**	**Grad 3**	**Grad 4**	**Grad 1-2**	**Grad 3**	**Grad 4**
Patienten unerwünschten Ereignissen	**89 (71,2)**	**16 (12,8)**	**5 (4,0)**	**85 (70,2)**	**17 (14,0)**	**2 (1,7)**	**174 (70,7)**	**33 (13,4)**	**7 (2,8)**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	**3 (2,4)**	**6 (4,8)**	**4 (3,2)**	**9 (7,4)**	**9 (7,4)**	**0 (0,0)**	**12 (4,9)**	**15 (6,1)**	**4 (1,6)**
Neutropenie	0 (0,0)	2 (1,6)	2 (1,6)	3 (2,5)	2 (1,7)	0 (0,0)	3 (1,2)	4 (1,6)	2 (0,8)
Anämie	1 (0,8)	2 (1,6)	0 (0,0)	1 (0,8)	4 (3,3)	0 (0,0)	2 (0,8)	6 (2,4)	0 (0,0)
Aplastische Änamie	1 (0,8)	1 (0,8)	1 (0,8)	1 (0,8)	1 (0,8)	0 (0,0)	2 (0,8)	2 (0,8)	1 (0,4)
Leukopenie	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)	2 (0,8)	0 (0,0)
Hämolyse	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0,0)
Thrombozytopenie	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	1 (0,4)
Megaloblastäre Anämie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Febrile Neutropenie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Lymphknotenentzündung	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lymphadenopathie	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Panzytopenie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Splenomegalie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 125) n (%)			Eculizumab (N = 121) n (%)			Total (N = 246) n (%)		
	Grad 1-2	**Grad 3**	**Grad 4**	**Grad 1-2**	**Grad 3**	**Grad 4**	**Grad 1-2**	**Grad 3**	**Grad 4**
Thrombozytose	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Herzerkrankungen	**7 (5,6)**	**2 (1,6)**	**0 (0,0)**	**7 (5,8)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**14 (5,7)**	**2 (0,8)**	**0 (0,0)**
Palpitationen	6 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (3,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Angina Pectoris	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
AV-Block 1. Grades	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Linksherzinsuffizienz	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Myokardischämie	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Sinusbradykardie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tachykardie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	**2 (1,6)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**1 (0,8)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**3 (1,2)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Tinnitus	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schwindel	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Endokrine Erkrankungen	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**1 (0,8)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**1 (0,4)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Nebenniereninsuffizienz	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Augenerkrankungen	**6 (4,8)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**7 (5,8)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**13 (5,3)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Hyposphagma	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Augen-schmerzen	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verschwommene Sicht	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lidkantenparallele konjunktivale Falte (LIPKOF)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 125) n (%)			Eculizumab (N = 121) n (%)			Total (N = 246) n (%)		
	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4
Episkleritis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tränenfluss erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Photophobie	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Retinale Gefäßthrombose	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Skleralhyperämie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sehbehinderung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**45 (36,0)**	**1 (0,8)**	**0 (0,0)**	**38 (31,4)**	**2 (1,7)**	**0 (0,0)**	**83 (33,7)**	**3 (1,2)**	**0 (0,0)**
Übelkeit	11 (8,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	21 (8,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Diarrhoe	9 (7,2)	1 (0,8)	0 (0,0)	5 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	14 (5,7)	1 (0,4)	0 (0,0)
Abdominelle Schmerzen	7 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (5,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	14 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dyspepsie	4 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erbrechen	5 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (3,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (3,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zahn-schmerzen	3 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Oberbauch-schmerzen	4 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Obstipation	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schleimhautulzeration	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Abdominelle Beschwerden	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dysphagie	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gastritis	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 125) n (%)			Eculizumab (N = 121) n (%)			Total (N = 246) n (%)		
	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4
Zahnfleischblutung	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Blähungen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Unterbauchschmerzen	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Aszites	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Enteritis	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lebensmittelvergiftung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gastroösophageale Refluxkrankheit	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hämorrhoiden	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ösophagusspasmus	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Chronische Gastritis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Trockener Mund	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schmerzen im Epigastrium	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Weicher Stuhlgang	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schwellung der Gingiva	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Darmver-schluss	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Neutropenische Kolitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Proktalgie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rektale Blutung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Stomatitis	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 125) n (%)			Eculizumab (N = 121) n (%)			Total (N = 246) n (%)		
	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4
Zungenulzeration	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Allgemeine Erkran-kungen und Beschwerden am Verab-reichungsort	**25 (20,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**25 (20,7)**	**2 (1,7)**	**0 (0,0)**	**50 (20,3)**	**2 (0,8)**	**0 (0,0)**
Fieber (Pyrexie)	6 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (9,9)	1 (0,8)	0 (0,0)	18 (7,3)	1 (0,4)	0 (0,0)
Fatigue	5 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,5)	1 (0,8)	0 (0,0)	8 (3,3)	1 (0,4)	0 (0,0)
Brust-schmerzen	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Peripheres Ödem	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Asthenie	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Grippeähnliche Krankheit	3 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schmerzen an der Impfstelle	4 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schmerzen	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Beschwerden in der Brust	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schüttelfrost	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gangstörung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hyperthermia	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Unwohlsein	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nicht-herzbedingter Brustschmerz	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Periphere Schwellung	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Entzündung an der Stelle der Impfung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Blutung an der Gefäßeinstich-stelle	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 125) n (%)			Eculizumab (N = 121) n (%)			Total (N = 246) n (%)		
	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4
Leber- und Gallenerkrankungen	**3 (2,4)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**2 (1,7)**	**1 (0,8)**	**0 (0,0)**	**5 (2,0)**	**1 (0,4)**	**0 (0,0)**
Cholezystitis	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0,0)
Hyperbilirubinämie	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gelbsucht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Okulärer Ikterus	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Immunsystems	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**4 (3,3)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**4 (1,6)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Hypersensitivität	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Saisonale Allergie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**51 (40,8)**	**3 (2,4)**	**0 (0,0)**	**54 (44,6)**	**4 (3,3)**	**0 (0,0)**	**105 (42,7)**	**7 (2,8)**	**0 (0,0)**
Nasopharyngitis	11 (8,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	18 (14,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	29 (11,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infektion der oberen Atemwege	13 (10,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (5,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	20 (8,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Virale Infektion der oberen Atemwege	9 (7,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	19 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Herpes simplex-Virus Typ 1	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Bronchitis	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Influenza	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pharyngitis	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rhinitis	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Harnwegsinfektion	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Abszess an den Extremitäten	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,8)	0 (0,0)	2 (0,8)	1 (0,4)	0 (0,0)
Gastroenteritis	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pneumonie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 125) n (%)			Eculizumab (N = 121) n (%)			Total (N = 246) n (%)		
	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4
Sinusitis	1 (0,8)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	1 (0,4)	0 (0,0)
Cellulitis	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0,0)
Gingivitis	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Paronychie	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infektion der Atemwege	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Bakterielle Infektion der oberen Atemwege	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Virale Infektion	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Cheilitis angularis	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Karbunkel	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Zervizitis	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zystitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ohrenentzündung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pilzinfektion der Haut	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gastroenteritis viral	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gastrointestinale Infektion	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Herpes genitalis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Giardiasis	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zoster ophthalmicus	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Herpes-simplex-Virusinfektion	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Herpes Zoster	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypopyon	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 125) n (%)			Eculizumab (N = 121) n (%)			Total (N = 246) n (%)		
	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4
Infektion	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Latente Tuberkulose-Infektion	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Leptospirose	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Orale Candidiasis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pharyngitis bakteriell	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pharyngotonsillitis	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rotavirusinfektion	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Systemische Infektion	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Tinea versicolor	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Mandelentzündung	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vaginalinfektion	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vulvovaginale Candidiasis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vulvovaginale mykotische Infektion	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	**12 (9,6)**	**1 (0,8)**	**0 (0,0)**	**9 (7,4)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**21 (8,5)**	**1 (0,4)**	**0 (0,0)**
Gliedmaßenverletzung	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Prellung	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sturz	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Bänderverstauchung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verfahrensbedingte Schmerzen	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Impfkomplikation	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 125) n (%)			Eculizumab (N = 121) n (%)			Total (N = 246) n (%)		
	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4
Tierkratzer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Arthropodenbiss	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Arthropodenstich	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Exkoriation	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kopfverletzung	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infusionsbedingte Reaktion	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gelenkverletzung	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Platzwunde	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Postproz-durale Entzündung	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verkehrsunfall	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hautverletzung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zahnfrakturen	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Transfusionsreaktion	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Untersuchungen	**20 (16,0)**	**3 (2,4)**	**1 (0,8)**	**15 (12,4)**	**2 (1,7)**	**2 (1,7)**	**35 (14,2)**	**5 (2,0)**	**3 (1,2)**
Alanin-Aminotransferase erhöht	6 (4,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (3,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	5 (4,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	3 (2,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (3,3)	1 (0,4)	0 (0,0)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	3 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
D-Dimere erhöht	3 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Neutrophilenzahl erniedrigt	1 (0,8)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,8)	1 (0,4)	2 (0,8)	1 (0,4)
Aspartataminotransferase erhöht	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Körpertemperatur erhöht	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 125) n (%)			Eculizumab (N = 121) n (%)			Total (N = 246) n (%)		
	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4
Thrombozytenzahl erniedrigt	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)	0 (0,0)	2 (0,8)
Erhöhtes Gewicht	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erhöhtes Blutkreatinin	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypertonie	1 (0,8)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0,0)
Proteinurie	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Transaminasen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Weiße Blutkörperch-en erniedrigt	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0,0)
Abnormale aPTT	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verkürzte aPTT	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Konjugiertes Bilirubin erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Unkonjugiertes Bilirubin erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Blutlaktatdehydrogenase erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Phosphat-Konzentration im Blut verringert	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Blutkalium verringert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Harnsäurewert erhöht	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erhöhtes CRP	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Positiver direkter Coombs-Test	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Glukosurie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Augeninnen-druck erhöht	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Werte des Leberfunktionstests erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 125) n (%)			Eculizumab (N = 121) n (%)			Total (N = 246) n (%)		
	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4
Lymphozytenzahl erniedrigt	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Serumferritin erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vermindertes Gewicht	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	**8 (6,4)**	**2 (1,6)**	**0 (0,0)**	**12 (9,9)**	**4 (3,3)**	**0 (0,0)**	**20 (8,1)**	**6 (2,4)**	**0 (0,0)**
Hypokaliämie	4 (3,2)	2 (1,6)	0 (0,0)	2 (1,7)	4 (3,3)	0 (0,0)	6 (2,4)	6 (2,4)	0 (0,0)
Eisenmangel	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hyperuricämie	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypokalzämie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Magnesiummangel	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hämochromatose	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hyperphagie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypoglykämie	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypophosphatämie	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vitamin B12-Mangel	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	**32 (25,6)**	**1 (0,8)**	**0 (0,0)**	**31 (25,6)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**63 (25,6)**	**1 (0,4)**	**0 (0,0)**
Arthralgie	8 (6,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (6,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	16 (6,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Myalgie	7 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (7,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	16 (6,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schmerzen in den Extremitäten	9 (7,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (5,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	16 (6,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rückenschmerzen	6 (4,8)	1 (0,8)	0 (0,0)	6 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (4,9)	1 (0,4)	0 (0,0)
Muskuloskelettale Schmerzen	4 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 125) n (%)			Eculizumab (N = 121) n (%)			Total (N = 246) n (%)		
	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4
Muskelspasmen	3 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nackenschmerzen	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Knochenschmerzen	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Eingeschränkte Gelenksbeweglichkeit	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gliederschmerzen	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Muskuloskelettale Steifheit	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Osteoarthritis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kokzygodynie	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Flankenschmerzen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Leistenschmerz	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gelenkschwellung	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Muskelskelettbeschwerden	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Osteoarthritis der Wirbelsäule	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Wirbelsäulenschmerzen	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	**0 (0,0)**	**1 (0,8)**	**0 (0,0)**	**1 (0,8)**	**1 (0,8)**	**0 (0,0)**	**1 (0,4)**	**2 (0,8)**	**0 (0,0)**
Adenokarzinom des Dickdarms	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Hepatische Neoplasie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Uterusleiomyom	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	**54 (43,2)**	**1 (0,8)**	**0 (0,0)**	**46 (38,0)**	**1 (0,8)**	**0 (0,0)**	**100 (40,7)**	**2 (0,8)**	**0 (0,0)**

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 125) n (%)			Eculizumab (N = 121) n (%)			Total (N = 246) n (%)		
	Grad 1-2	**Grad 3**	**Grad 4**	**Grad 1-2**	**Grad 3**	**Grad 4**	**Grad 1-2**	**Grad 3**	**Grad 4**
Kopfschmerzen	44 (35,2)	1 (0,8)	0 (0,0)	39 (32,2)	1 (0,8)	0 (0,0)	83 (33,7)	2 (0,8)	0 (0,0)
Benommenheit	9 (7,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (5,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	16 (6,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Migräne	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypoästhesie	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kopf-beschwerden	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gedächtnis-schwäche	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ischialgie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Amnesie	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Karpaltunnelsyndrom	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Posturaler Schwindel	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dysästhesie	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Unfreiwillige Muskelkontraktionen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Parästhesien	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kreislaufinstabilität	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tremor	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Produktprobleme	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**1 (0,8)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**1 (0,4)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Geräteausfall	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Psychiatrische Erkrankungen	**6 (4,8)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**11 (9,1)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**17 (6,9)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Insomnie	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (3,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Angst	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Depression	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 125) n (%)			Eculizumab (N = 121) n (%)			Total (N = 246) n (%)		
	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4
Delirium	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Einschlafstörungen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nervosität	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Phonophobie	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schlafstörung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tic-Störung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	**3 (2,4)**	**1 (0,8)**	**0 (0,0)**	**6 (5,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**9 (3,7)**	**1 (0,4)**	**0 (0,0)**
Proteinurie	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nierenkolik	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0,0)
Nierenzyste	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Chromaturie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nephrolithiasis (Nierenstein)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nierenschmerzen	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Harnverhaltung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	**5 (4,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**6 (5,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**11 (4,5)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Menorrhagie	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Unregel-mäßiger Zyklus	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vaginale Blutung	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 125) n (%)			Eculizumab (N = 121) n (%)			Total (N = 246) n (%)		
	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4
Ausfluss von Zervixschleim	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankung des Gebär-mutterhalses	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dysmenorrhoe	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Endometriose	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gesteigerte Erektion	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ovarialzyste	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Uteruspolypen	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vaginaler Ausfluss	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**27 (21,6)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**21 (17,4)**	**1 (0,8)**	**0 (0,0)**	**48 (19,5)**	**1 (0,4)**	**0 (0,0)**
Oropharyn-geale Schmerzen	8 (6,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	14 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Husten	4 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (6,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (4,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nasenbluten	4 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (3,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (3,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rhinorrhoe	3 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (3,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dyspnoe (Luftnot)	3 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,8)	0 (0,0)	4 (1,6)	1 (0,4)	0 (0,0)
Allergische Rhinitis	4 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verstopfte Nase	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Husten mit Auswurf	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0,0)
Atelektase	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dysphonie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 125) n (%)			Eculizumab (N = 121) n (%)			Total (N = 246) n (%)		
	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4
Lungenfibrose	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lungenhochdruck	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Niesen	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Entzündung der oberen Atemwege	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	**23 (18,4)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**15 (12,4)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**38 (15,4)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Juckreiz	3 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (3,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hautausschlag	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nächtliches Schwitzen	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Haarausfall	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Akne	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rötung	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankung der Makula	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Generalisierter Juckreiz	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Juckender Hautausschlag	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Urtikaria (Nesselallergie)	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hautzyste	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dermatitis	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dermatitis allergisch	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Atopische Dermatitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ekchymose	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Subkutanes Hämatom	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 125) n (%)			Eculizumab (N = 121) n (%)			Total (N = 246) n (%)		
	Grad 1-2	**Grad 3**	**Grad 4**	**Grad 1-2**	**Grad 3**	**Grad 4**	**Grad 1-2**	**Grad 3**	**Grad 4**
Pityriasis	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hautausschlag erythematös	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hautausschlag makulo-papulös	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Seborrhoische Dermatitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Exfoliation	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hauthyperpigmentierung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hautläsion	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hautgeschwür	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen	**8 (6,4)**	**1 (0,8)**	**0 (0,0)**	**7 (5,8)**	**1 (0,8)**	**0 (0,0)**	**15 (6,1)**	**2 (0,8)**	**0 (0,0)**
Hypotonie	2 (1,6)	1 (0,8)	0 (0,0)	2 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,6)	1 (0,4)	0 (0,0)
Hypertonie	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Orthostatische Hypotonie	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Thrombose	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,4)	0 (0,0)
Tiefe Venenthrombose	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hämatom	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hitze-wallungen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Blässe	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Periphere Kälte	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 125) n (%)			Eculizumab (N = 121) n (%)			Total (N = 246) n (%)		
	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4

% = n/N*100.

UE schließen alle UE ein, die während oder nach der Verabreichung der ersten Studienmedikation aufgetreten sind.

Der Schweregrad von UE wurde anhand der CTCAE Version 4.03 oder neuer beurteilt. Dabei wurden folgende Definitionen angewandt: Grad 1 = mild; Grad 2 = moderat; Grad 3 = schwerwiegend; Grad 4 = lebensbedrohlich; Grad 5 = tödlich.

Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer SOC hatte, so wurde er/sie nur einmal für diese SOC für die schwerste Kategorie gezählt. Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer bevorzugten Bezeichnung hat, so wird er/sie nur einmal für diese bevorzugte Bezeichnung für die schwerste Kategorie gezählt.

Patient 0694-304 erlitt ein Adenokarzinom der Lunge mit dem Schweregrad 5, welches in der obigen Tabelle nicht enthalten ist.

Alle UE wurden anhand der MedDRA Version 20.1 codiert.

In Tabelle 4-136 ist das Auftreten von UE während der PEP nach SOC und PT und nach Schweregrad dargestellt. Hinsichtlich der Schweregrade der einzelnen UE sind zwischen beiden Behandlungsgruppen kaum Unterschiede festzustellen. Die Mehrheit der Patienten berichtete von UE der Schweregrade 1 oder 2 (Ravulizumab: 71,2 %, Eculizumab: 70,2 %). Der Anteil der Patienten mit UE vom Schweregrad 3 war in beiden Gruppen ähnlich (Ravulizumab: 12,8 %, Eculizumab: 14,0 %). Insgesamt sieben Patienten erlitten UE vom Grad 4 (Ravulizumab: n = 5 (4 %), Eculizumab: n = 2 (1,7 %)). In der Ravulizumab-Gruppe handelte es sich dabei um eine verminderte Thrombozytenzahl, Thrombozytopenie, Neutropenie und aplastische Anämie. In der Eculizumab-Gruppe handelte es sich um eine verminderte Neutrophilenzahl und eine verminderte Thrombozytenzahl. Die fünf Patienten in der Ravulizumab-Gruppe und einer der zwei Patienten in der Eculizumab-Gruppe verzeichneten bereits eine aplastische Anämie oder Knochenmarkhypoplasie. Der zweite Patient der Eculizumab-Gruppe hatte bereits eine schwere rheumatoide Arthritis, die eine immunsuppressive Therapie erforderte. Keines der o.g. UE führte zur Unterbrechung oder zum Abbruch der Behandlung. Ein UE vom Grad 5, welches in der Eculizumab-Gruppe auftrat, führte zunächst zum Behandlungsabbruch und in der EP schließlich zum Tod des Patienten.

Unerwünschte Ereignisse nach Kausalität

Primäre Evaluationsphase (PEP)

Tabelle 4-137: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT und nach Kausalität in der PEP der Studie ALXN1210-PNH-301 (Safety Set) mit Ravulizumab

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)		Total (N = 246)	
	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert
Patienten mit unerwünschten Ereignissen	**51 (40,8)**	**59 (47,2)**	**50 (41,3)**	**55 (45,5)**	**101 (41,1)**	**114 (46,3)**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	**4 (3,2)**	**9 (7,2)**	**1 (0,8)**	**17 (14,0)**	**5 (2,0)**	**26 (10,6)**
Neutropenie	1 (0,8)	3 (2,4)	1 (0,8)	4 (3,3)	2 (0,8)	7 (2,8)
Anämie	1 (0,8)	2 (1,6)	0 (0,0)	5 (4,1)	1 (0,4)	7 (2,8)
Leukopenie	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,8)	1 (0,8)	1 (0,4)	2 (0,8)
Lymphknotenentzündung	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Thrombozytopenie	1 (0,8)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,4)
megaloblastäre Anämie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Aplastische Änamie	0 (0,0)	3 (2,4)	0 (0,0)	2 (1,7)	0 (0,0)	5 (2,0)
Febrile Neutropenie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Hämolyse	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,7)	0 (0,0)	2 (0,8)
Lymphadenopathie	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)		Total (N = 246)	
	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert
Panzytopenie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Splenomegalie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Thrombozytose	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Herzerkrankungen	**2 (1,6)**	**7 (5,6)**	**1 (0,8)**	**6 (5,0)**	**3 (1,2)**	**13 (5,3)**
AV-Block 1. Grades	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,7)	1 (0,4)	2 (0,8)
Linksherzinsuffizienz	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Palpitationen	1 (0,8)	5 (4,0)	0 (0,0)	2 (1,7)	1 (0,4)	7 (2,8)
Tachykardie	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Angina pectoris	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	2 (1,7)	0 (0,0)	3 (1,2)
Myokardischämie	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Sinusbradykardie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	**0 (0,0)**	**2 (1,6)**	**0 (0,0)**	**1 (0,8)**	**0 (0,0)**	**3 (1,2)**
Tinnitus	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	2 (0,8)
Schwindel	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Endokrine Erkrankungen	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**1 (0,8)**	**0 (0,0)**	**1 (0,4)**
Nebennieren-Insuffizienz	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Augenerkrankungen	**2 (1,6)**	**4 (3,2)**	**0 (0,0)**	**7 (5,8)**	**2 (0,8)**	**11 (4,5)**
Photophobie	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Verschwommene Sicht	1 (0,8)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,4)
Hyposphagma	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	2 (1,7)	0 (0,0)	3 (1,2)
Lidkantenparallele konjunktivale Falte (LIPKOF)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Episkleritis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Augenschmerzen	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	2 (0,8)
Tränenfluss erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Retinale Gefäßthrombose	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Skleralhyperämie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Sehbehinderung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**8 (6,4)**	**38 (30,4)**	**6 (5,0)**	**34 (28,1)**	**14 (5,7)**	**72 (29,3)**
Übelkeit	6 (4,8)	5 (4,0)	3 (2,5)	7 (5,8)	9 (3,7)	12 (4,9)
Erbrechen	2 (1,6)	3 (2,4)	1 (0,8)	3 (2,5)	3 (1,2)	6 (2,4)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)		Total (N = 246)	
	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert
Dyspepsie	1 (0,8)	3 (2,4)	1 (0,8)	5 (4,1)	2 (0,8)	8 (3,3)
Abdominelle Schmerzen	0 (0,0)	7 (5,6)	1 (0,8)	6 (5,0)	1 (0,4)	13 (5,3)
Obstipation	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (1,7)	1 (0,4)	3 (1,2)
Schleimhautulzeration	1 (0,8)	1 (0,8)	0 (0,0)	2 (1,7)	1 (0,4)	3 (1,2)
Abdominelle Beschwerden	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	2 (1,7)	0 (0,0)	3 (1,2)
Blähungen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,7)	0 (0,0)	2 (0,8)
Unterbauchschmerzen	0 (0,0)	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)
Oberbauchschmerzen	0 (0,0)	4 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,6)
Aszites	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	2 (0,8)
Chronische Gastritis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Diarrhoe	0 (0,0)	10 (8,0)	0 (0,0)	5 (4,1)	0 (0,0)	15 (6,1)
Trockener Mund	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Dysphagie	0 (0,0)	2 (1,6)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	3 (1,2)
Enteritis	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	2 (0,8)
Schmerzen im Epigastrium	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Weicher Stuhlgang	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Lebensmittelvergiftung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,7)	0 (0,0)	2 (0,8)
Gastritis	0 (0,0)	2 (1,6)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	3 (1,2)
Gastroösophageale Refluxkrankheit	0 (0,0)	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)
Zahnfleischblutung	0 (0,0)	2 (1,6)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	3 (1,2)
Schwellung der Gingiva	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Hämorrhoiden	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	2 (0,8)
Darmverschluss	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Neutropenische Kolitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Ösophagusspasmus	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,7)	0 (0,0)	2 (0,8)
Proktalgie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Rektale Blutung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Stomatitis	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Zungenulzeration	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Zahnschmerzen	0 (0,0)	3 (2,4)	0 (0,0)	2 (1,7)	0 (0,0)	5 (2,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**4 (3,2)**	**21 (16,8)**	**5 (4,1)**	**22 (18,2)**	**9 (3,7)**	**43 (17,5)**

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)		Total (N = 246)	
	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert
Fieber (Pyrexie)	1 (0,8)	5 (4,0)	3 (2,5)	10 (8,3)	4 (1,6)	15 (6,1)
Brustschmerzen	2 (1,6)	0 (0,0)	1 (0,8)	4 (3,3)	3 (1,2)	4 (1,6)
Asthenie	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (1,7)	1 (0,4)	3 (1,2)
Hyperthermia	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Peripheres Ödem	0 (0,0)	2 (1,6)	1 (0,8)	2 (1,7)	1 (0,4)	4 (1,6)
Beschwerden in der Brust	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	2 (0,8)
Schüttelfrost	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	2 (0,8)
Fatigue	0 (0,0)	5 (4,0)	0 (0,0)	4 (3,3)	0 (0,0)	9 (3,7)
Gangstörung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Grippeähnliche Krankheit	0 (0,0)	3 (2,4)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	4 (1,6)
Unwohlsein	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Nicht-herzbedingter Brustschmerz	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Schmerzen	0 (0,0)	2 (1,6)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	3 (1,2)
Periphere Schwellung	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Entzündung an der Stelle der Impfung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Schmerzen an der Impfstelle	0 (0,0)	4 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,6)
Blutung an der Gefäßeinstichstelle	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Leber- und Gallenerkrankungen	**1 (0,8)**	**2 (1,6)**	**2 (1,7)**	**1 (0,8)**	**3 (1,2)**	**3 (1,2)**
Hyperbilirubinämie	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)
Gelbsucht	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Cholezystitis	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	2 (0,8)
Okulärer Ikterus	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Erkrankungen des Immunsystems	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**1 (0,8)**	**3 (2,5)**	**1 (0,4)**	**3 (1,2)**
Hypersensitivität	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	2 (1,7)	1 (0,4)	2 (0,8)
Saisonale Allergie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**8 (6,4)**	**46 (36,8)**	**5 (4,1)**	**53 (43,8)**	**13 (5,3)**	**99 (40,2)**
Abszess an den Extremitäten	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,8)	1 (0,4)
Herpes simplex-Virus	0 (0,0)	2 (1,6)	2 (1,7)	3 (2,5)	2 (0,8)	5 (2,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)		Total (N = 246)	
	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert
Typ 1						
Infektion der oberen Atemwege	2 (1,6)	11 (8,8)	0 (0,0)	7 (5,8)	2 (0,8)	18 (7,3)
Cellulitis	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)	1 (0,4)
Pilzinfektion der Haut	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Herpes genitalis	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Gingivitis	1 (0,8)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,4)
Infektion	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Leptospirose	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Nasopharyngitis	0 (0,0)	11 (8,8)	1 (0,8)	17 (14,0)	1 (0,4)	28 (11,4)
Sinusitis	1 (0,8)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)	2 (0,8)
Systemische Infektion	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Virale Infektion der oberen Atemwege	1 (0,8)	8 (6,4)	0 (0,0)	10 (8,3)	1 (0,4)	18 (7,3)
Cheilitis angularis	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Bronchitis	0 (0,0)	2 (1,6)	0 (0,0)	3 (2,5)	0 (0,0)	5 (2,0)
Karbunkel	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Zervizitis	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Zystitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Ohrenentzündung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Gastroenteritis	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	2 (1,7)	0 (0,0)	3 (1,2)
Gastroenteritis viral	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Gastrointestinale Infektion	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Giardiasis	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Zoster ophthalmicus	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Herpes-simplex-Virusinfektion	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Herpes Zoster	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Hypopyon	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Influenza	0 (0,0)	2 (1,6)	0 (0,0)	3 (2,5)	0 (0,0)	5 (2,0)
Latente Tuberkulose-Infektion	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Orale Candidiasis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Paronychie	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	2 (0,8)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)		Total (N = 246)	
	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert
Pharyngitis	0 (0,0)	2 (1,6)	0 (0,0)	3 (2,5)	0 (0,0)	5 (2,0)
Pharyngitis bakteriell	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Pharyngotonsillitis	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Pneumonie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,5)	0 (0,0)	3 (1,2)
Infektion der Atemwege	0 (0,0)	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)
Rhinitis	0 (0,0)	2 (1,6)	0 (0,0)	3 (2,5)	0 (0,0)	5 (2,0)
Rotavirusinfektion	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Tinea versicolor	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Mandelentzündung	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Bakterielle Infektion der oberen Atemwege	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	2 (0,8)
Harnwegsinfektion	0 (0,0)	2 (1,6)	0 (0,0)	2 (1,7)	0 (0,0)	4 (1,6)
Vaginalinfektion	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Virale Infektion	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	2 (0,8)
Vulvovaginale Candidiasis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Vulvovaginale mykotische Infektion	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	**1 (0,8)**	**12 (9,6)**	**0 (0,0)**	**9 (7,4)**	**1 (0,4)**	**21 (8,5)**
Infusionsbedingte Reaktion	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Tierkratzer	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Arthropodenbiss	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Arthropodenstich	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Prellung	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	2 (0,8)
Exkoriation	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Sturz	0 (0,0)	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)
Kopfverletzung	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Gelenkverletzung	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Platzwunde	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Bänderverstauchung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,7)	0 (0,0)	2 (0,8)
Gliedmaßenverletzung	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	2 (1,7)	0 (0,0)	3 (1,2)
Postprozedurale Entzündung	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)		Total (N = 246)	
	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert
Verfahrensbedingte Schmerzen	0 (0,0)	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)
Verkehrsunfall	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Hautverletzung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Zahnfrakturen	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Transfusionsreaktion	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Impfkomplikation	0 (0,0)	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)
Untersuchungen	**6 (4,8)**	**18 (14,4)**	**5 (4,1)**	**14 (11,6)**	**11 (4,5)**	**32 (13,0)**
Alanin-Aminotransferase erhöht	1 (0,8)	5 (4,0)	1 (0,8)	3 (2,5)	2 (0,8)	8 (3,3)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	0 (0,0)	1 (0,8)	2 (1,7)	0 (0,0)	2 (0,8)	1 (0,4)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	1 (0,8)	2 (1,6)	1 (0,8)	2 (1,7)	2 (0,8)	4 (1,6)
D-Dimere erhöht	1 (0,8)	2 (1,6)	1 (0,8)	0 (0,0)	2 (0,8)	2 (0,8)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	1 (0,8)	5 (4,0)	1 (0,8)	2 (1,7)	2 (0,8)	7 (2,8)
Abnormale aPTT	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Verkürzte aPTT	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Konjugiertes Bilirubin erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Unkonjugiertes Bilirubin erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Phosphat-Konzentration im Blut verringert	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Positiver direkter Coombs-Test	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Glukosurie	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Augeninnendruck erhöht	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Lymphozytenzahl erniedrigt	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Neutrophilenzahl erniedrigt	1 (0,8)	1 (0,8)	0 (0,0)	2 (1,7)	1 (0,4)	3 (1,2)
Erhöhtes Blutkreatinin	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,7)	0 (0,0)	2 (0,8)
Blutlaktatdehydrogenase erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Blutkalium verringert	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Hypertonie	0 (0,0)	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)		Total (N = 246)	
	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert
Harnsäurewert erhöht	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Körpertemperatur erhöht	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	2 (1,7)	0 (0,0)	3 (1,2)
Erhöhtes CRP	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Werte des Leberfunktionstests erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Thrombozytenzahl erniedrigt	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	2 (1,7)	0 (0,0)	3 (1,2)
Proteinurie	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	2 (0,8)
Serumferritin erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Transaminasen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,7)	0 (0,0)	2 (0,8)
Vermindertes Gewicht	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Erhöhtes Gewicht	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	2 (1,7)	0 (0,0)	3 (1,2)
Weiße Blutkörperchen erniedrigt	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	2 (0,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	**4 (3,2)**	**6 (4,8)**	**3 (2,5)**	**13 (10,7)**	**7 (2,8)**	**19 (7,7)**
Hypokaliämie	2 (1,6)	4 (3,2)	1 (0,8)	5 (4,1)	3 (1,2)	9 (3,7)
Hyperphagie	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Hyperurikämie	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,4)	1 (0,4)
Hypokalzämie	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,8)	1 (0,4)	1 (0,4)
Hypophosphatämie	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Hämochromatose	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Hypoglykämie	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Magnesiummangel	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,7)	0 (0,0)	2 (0,8)
Eisenmangel	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	2 (1,7)	0 (0,0)	3 (1,2)
Vitamin B12-Mangel	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	**8 (6,4)**	**25 (20,0)**	**5 (4,1)**	**26 (21,5)**	**13 (5,3)**	**51 (20,7)**
Schmerzen in den Extremitäten	4 (3,2)	5 (4,0)	2 (1,7)	5 (4,1)	6 (2,4)	10 (4,1)
Myalgie	1 (0,8)	6 (4,8)	2 (1,7)	7 (5,8)	3 (1,2)	13 (5,3)
Arthralgie	0 (0,0)	8 (6,4)	1 (0,8)	7 (5,8)	1 (0,4)	15 (6,1)
Knochenschmerzen	1 (0,8)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,4)
Gelenkschwellung	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)		Total (N = 246)	
	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert
Gliederschmerzen	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,4)
Muskelspasmen	1 (0,8)	2 (1,6)	0 (0,0)	2 (1,7)	1 (0,4)	4 (1,6)
Muskuloskelettale Steifheit	1 (0,8)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,4)
Rückenschmerzen	0 (0,0)	7 (5,6)	0 (0,0)	6 (5,0)	0 (0,0)	13 (5,3)
Kokzygodynie	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Flankenschmerzen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Leistenschmerz	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Eingeschränkte Gelenksbeweglichkeit	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	2 (0,8)
Muskel-Skelett-Beschwerden	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Muskuloskelettale Schmerzen	0 (0,0)	4 (3,2)	0 (0,0)	2 (1,7)	0 (0,0)	6 (2,4)
Nackenschmerzen	0 (0,0)	2 (1,6)	0 (0,0)	2 (1,7)	0 (0,0)	4 (1,6)
Osteoarthritis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,7)	0 (0,0)	2 (0,8)
Osteoarthritis der Wirbelsäule	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Wirbelsäulenschmerzen	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	**0 (0,0)**	**1 (0,8)**	**0 (0,0)**	**3 (2,5)**	**0 (0,0)**	**4 (1,6)**
Adenokarzinom des Dickdarms	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Hepatische Neoplasie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Adenokarzinom der Lunge	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Uterusleiomyom	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Erkrankungen des Nervensystems	**27 (21,6)**	**28 (22,4)**	**29 (24,0)**	**18 (14,9)**	**56 (22,8)**	**46 (18,7)**
Kopfschmerzen	25 (20,0)	20 (16,0)	28 (23,1)	12 (9,9)	53 (21,5)	32 (13,0)
Benommenheit	2 (1,6)	7 (5,6)	1 (0,8)	6 (5,0)	3 (1,2)	13 (5,3)
Migräne	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (1,7)	0 (0,0)	3 (1,2)	1 (0,4)
Kopfbeschwerden	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)
Parästhesien	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Amnesie	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Karpaltunnelsyndrom	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)		Total (N = 246)	
	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert
Posturaler Schwindel	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Dysästhesie	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Hypoästhesie	0 (0,0)	2 (1,6)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	3 (1,2)
Gedächtnisschwäche	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	2 (0,8)
Unfreiwillige Muskelkontraktionen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Kreislaufinstabilität	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Ischialgie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,7)	0 (0,0)	2 (0,8)
Tremor	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Produktprobleme	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**1 (0,8)**	**0 (0,0)**	**1 (0,4)**
Geräteausfall	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Psychiatrische Erkrankungen	**2 (1,6)**	**4 (3,2)**	**4 (3,3)**	**7 (5,8)**	**6 (2,4)**	**11 (4,5)**
Insomnie	1 (0,8)	1 (0,8)	1 (0,8)	5 (4,1)	2 (0,8)	6 (2,4)
Angst	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,8)	1 (0,8)	1 (0,4)	2 (0,8)
Einschlafstörungen	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Phonophobie	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Tic-Störung	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Delirium	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Depression	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	2 (0,8)
Nervosität	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Schlafstörung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	**1 (0,8)**	**3 (2,4)**	**1 (0,8)**	**5 (4,1)**	**2 (0,8)**	**8 (3,3)**
Proteinurie	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)
Chromaturie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Nephrolithiasis (Nierenstein)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Nierenkolik	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	2 (0,8)
Nierenzyste	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	2 (0,8)
Nierenschmerzen	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Harnverhaltung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Erkrankungen der	**1 (0,8)**	**4 (3,2)**	**0 (0,0)**	**6 (5,0)**	**1 (0,4)**	**10 (4,1)**

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)		Total (N = 246)	
	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert
Geschlechtsorgane und der Brustdrüse						
Menorrhagie	1 (0,8)	1 (0,8)	0 (0,0)	3 (2,5)	1 (0,4)	4 (1,6)
Ausfluss von Zervixschleim	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Erkrankung des Gebärmutterhalses	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Dysmenorrhoe	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Endometriose	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Gesteigerte Erektion	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Unregelmäßiger Zyklus	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	2 (0,8)
Ovarialzyste	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Uteruspolypen	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Vaginaler Ausfluss	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Vaginale Blutung	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	2 (0,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**1 (0,8)**	**26 (20,8)**	**4 (3,3)**	**18 (14,9)**	**5 (2,0)**	**44 (17,9)**
Dyspnoe (Luftnot)	1 (0,8)	2 (1,6)	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,8)	3 (1,2)
Husten	0 (0,0)	4 (3,2)	1 (0,8)	7 (5,8)	1 (0,4)	11 (4,5)
Nasenbluten	0 (0,0)	4 (3,2)	1 (0,8)	3 (2,5)	1 (0,4)	7 (2,8)
Verstopfte Nase	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,8)	1 (0,8)	1 (0,4)	2 (0,8)
Atelektase	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	2 (0,8)
Dysphonie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Oropharyngeale Schmerzen	0 (0,0)	8 (6,4)	0 (0,0)	6 (5,0)	0 (0,0)	14 (5,7)
Husten mit Auswurf	0 (0,0)	2 (1,6)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	3 (1,2)
Lungenfibrose	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Lungenhochdruck	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Allergische Rhinitis	0 (0,0)	4 (3,2)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	5 (2,0)
Rhinorrhoe	0 (0,0)	3 (2,4)	0 (0,0)	5 (4,1)	0 (0,0)	8 (3,3)
Niesen	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Entzündung der oberen Atemwege	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Erkrankungen der Haut	**5 (4,0)**	**18 (14,4)**	**6 (5,0)**	**9 (7,4)**	**11 (4,5)**	**27 (11,0)**

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)		Total (N = 246)	
	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert
und des Unterhautzellgewebes						
Hautausschlag	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (1,7)	1 (0,8)	3 (1,2)	2 (0,8)
Juckreiz	0 (0,0)	3 (2,4)	2 (1,7)	3 (2,5)	2 (0,8)	6 (2,4)
Juckender Hautausschlag	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)	0 (0,0)
Haarausfall	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,8)	1 (0,8)	1 (0,4)	2 (0,8)
Hautzyste	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Rötung	1 (0,8)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,4)
Generalisierter Juckreiz	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)	1 (0,4)
Hautausschlag erythematös	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Hautausschlag makulopapulös	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Akne	0 (0,0)	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)
Dermatitis	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Dermatitis allergisch	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Atopische Dermatitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Ekchymose	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Subkutanes Hämatom	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Erkrankung der Makula	0 (0,0)	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)
Nächtliches Schwitzen	0 (0,0)	2 (1,6)	0 (0,0)	2 (1,7)	0 (0,0)	4 (1,6)
Pityriasis	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Seborrhoische Dermatitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Exfoliation	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Hauthyperpigmentierung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Hautläsion	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Hautgeschwür	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Urtikaria (Nesselallergie)	0 (0,0)	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,8)
Gefäßerkrankungen	**0 (0,0)**	**9 (7,2)**	**2 (1,7)**	**6 (5,0)**	**2 (0,8)**	**15 (6,1)**
Hitzewallungen	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Hypertonie	0 (0,0)	1 (0,8)	1 (0,8)	1 (0,8)	1 (0,4)	2 (0,8)
Tiefe Venenthrombose	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Hämatom	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Hypotonie	0 (0,0)	3 (2,4)	0 (0,0)	2 (1,7)	0 (0,0)	5 (2,0)
Orthostatische Hypotonie	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	2 (0,8)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)		Total (N = 246)	
	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert
Blässe	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Periphere Kälte	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Thrombose	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	2 (0,8)

UE schließen alle UE ein, die während oder nach der Verabreichung der ersten Studienmedikation aufgetreten sind.

Prozentangaben basieren auf der absoluten Anzahl an Patienten je Behandlungsgruppe.

Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer SOC hat, so wird er/sie nur einmal für diese SOC für die am stärksten mit der Studienmedikation zusammenhängende Kategorie gezählt. Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer bevorzugten Bezeichnung hat, so wird er/sie nur einmal für diese bevorzugte Bezeichnung für die am stärksten mit der Studienmedikation zusammenhängende Kategorie gezählt.

Therapieassoziierte UE schließen alle Ereignisse ein, die vom Prüfarzt als möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv mit der Studienmedikation zusammenhängend eingeschätzt wurden. Nicht therapieassoziierte UE umfassen alle Ereignisse, die vom Prüfarzt als nicht oder unwahrscheinlich mit der Studienmedikation zusammenhängend eingeschätzt wurden.

Alle UE wurden anhand der MedDRA Version 20.1 codiert.

Tabelle 4-137 zeigt das Auftreten von UE während der PEP nach SOC und PT und nach Kausalität. Der Anteil der Patienten mit UE, die vom Prüfarzt als mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend eingeschätzt wurden, war in beiden Behandlungsgruppen ähnlich (Ravulizumab: 40,8 %, 51/125 und Eculizumab: 41,3 %, 50/121). Die am häufigsten berichteten UE, die mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend eingeschätzt wurden, waren der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ zuzuordnen, wovon 27 Patienten (21,6 %) in der Ravulizumab-Gruppe und 29 Patienten (24 %) in der Eculizumab-Gruppe berichteten dies. Daneben berichteten 14 Patienten von „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (Ravulizumab: n = 8 [6,4 %], Eculizumab: n = 6 [5,0 %]) und jeweils 13 Patienten von „Infektionen und parasitären Erkrankungen“ (Ravulizumab: n = 8 [6,4 %], Eculizumab: n = 5 [4,1 %]) und „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ (Ravulizumab: n = 8 [6,4 %], Eculizumab: n = 5 [4,1 %]), die in Zusammenhang mit der Studienmedikation eingeschätzt wurden.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Kausalität

Primäre Evaluationsphase (PEP)

Tabelle 4-138: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT und nach Kausalität in der PEP der Studie ALXN1210-PNH-301 (Safety Set) mit Ravulizumab

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)		Total (N = 246)	
	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)		Total (N = 246)	
	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert
Patienten schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen	**4 (3,2)**	**7 (5,6)**	**1 (0,8)**	**8 (6,6)**	**5 (2,0)**	**15 (6,1)**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	**1 (0,8)**	**3 (2,4)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**1 (0,4)**	**3 (1,2)**
Anämie	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Aplastische Änamie	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Neutropenie	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Thrombozytopenie	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Herzerkrankungen	**1 (0,8)**	**1 (0,8)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**1 (0,4)**	**1 (0,4)**
Linksherzinsuffizienz	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Myokardischämie	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**2 (1,7)**	**0 (0,0)**	**2 (0,8)**
Darmverschluss	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Neutropenische Kolitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**1 (0,8)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**2 (1,7)**	**1 (0,4)**	**2 (0,8)**
Fieber (Pyrexie)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,7)	1 (0,4)	2 (0,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**2 (1,6)**	**0 (0,0)**	**1 (0,8)**	**3 (2,5)**	**3 (1,2)**	**3 (1,2)**
Infektion	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Leptospirose	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Systemische Infektion	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)
Abszess an den Extremitäten	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Cellulitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Pneumonie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Virale Infektion der oberen Atemwege	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	**0 (0,0)**	**1 (0,8)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**1 (0,4)**
Platzwunde	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)		Total (N = 246)	
	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	**0 (0,0)**	**1 (0,8)**	**0 (0,0)**	**2 (1,7)**	**0 (0,0)**	**3 (1,2)**
Adenokarzinom des Dickdarms	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Adenokarzinom der Lunge	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Uterusleiomyom	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	**0 (0,0)**	**1 (0,8)**	**0 (0,0)**	**1 (0,8)**	**0 (0,0)**	**2 (0,8)**
Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)
Nierenkolik	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)
Gefäßerkrankungen	**0 (0,0)**	**1 (0,8)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**1 (0,4)**
Tiefe Venenthrombose	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,4)

UE schließen alle UE ein, die während oder nach der Verabreichung der ersten Studienmedikation aufgetreten sind.

Prozentangaben basieren auf der absoluten Anzahl an Patienten je Behandlungsgruppe.

Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer SOC hat, so wird er/sie nur einmal für diese SOC für die am stärksten mit der Studienmedikation zusammenhängende Kategorie gezählt. Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer bevorzugten Bezeichnung hat, so wird er/sie nur einmal für diese bevorzugte Bezeichnung für die am stärksten mit der Studienmedikation zusammenhängende Kategorie gezählt.

Therapieassoziierte UE schließen alle Ereignisse ein, die vom Prüfarzt als möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv mit der Studienmedikation zusammenhängend eingeschätzt wurden. Nicht therapieassoziierte UE umfassen alle Ereignisse, die vom Prüfarzt als nicht oder unwahrscheinlich mit der Studienmedikation zusammenhängend eingeschätzt wurden.

Alle UE wurden anhand der MedDRA Version 20.1 codiert.

Tabelle 4-138 zeigt das Auftreten von SUE während der PEP nach SOC und PT und nach Kausalität. Insgesamt wurden fünf SUE vom Prüfarzt als wahrscheinlich mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend eingeschätzt. Hierzu zählten die Ereignisse Leptospirose, Fieber (Pyrexie), Anämie, Linksherzinsuffizienz und systemische Infektion, von denen vier Patienten in der Ravulizumab-Gruppe betroffen waren sowie eine Infektion, von der ein Patient in der Eculizumab-Gruppe berichtete. Der Prüfarzt schätzte das Auftreten von Leptospirose und Linksherzinsuffizienz als nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend ein. Der überwiegende Teil der SUE (ausgenommen zwei SUE) trat während der PEP auf. Die tiefe Venenthrombose (auch als MAVE: Major adverse vascular event definiert), von der ein mit Ravulizumab behandelter Patient betroffen war, erstreckte sich hingegen über die PEP hinaus. Ein mit Eculizumab behandelter Patient erlitt ein

Adenokarzinom der Lunge, welches im weiteren Verlauf zum Behandlungsabbruch und zum Ende der EP zum Tod des Patienten führte.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Primäre Evaluationsphase (PEP)

Tabelle 4-139: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach SOC und PT und in der PEP der Studie ALXN1210-PNH-301 (Safety Set) mit Ravulizumab

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)		Total (N = 246)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse	**17 (13,6)**	**20**	**13 (10,7)**	**15**	**30 (12,2)**	**35**
Infusionsreaktionen	**11 (8,8)**	**12**	**10 (8,3)**	**10**	**21 (8,5)**	**22**
Hautausschlag	2 (1,6)	2	3 (2,5)	3	5 (2,0)	5
Allergische Rhinitis	4 (3,2)	5	1 (0,8)	1	5 (2,0)	6
Hypersensitivität	0 (0,0)	0	3 (2,5)	3	3 (1,2)	3
Juckender Hautausschlag	2 (1,6)	2	0 (0,0)	0	2 (0,8)	2
Dermatitis	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Dermatitis allergisch	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Atopische Dermatitis	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Infusionsbedingte Reaktion	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Hautausschlag erythematös	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Hautausschlag makulopapulös	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Weitere schwerwiegende Infektionen	**2 (1,6)**	**2**	**4 (3,3)**	**5**	**6 (2,4)**	**7**
Abszess an den Extremitäten	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Cellulitis	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Infektion	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Leptospirose	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Pneumonie	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Systemische Infektion	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Virale Infektion der oberen Atemwege	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1
Angioödem	**3 (2,4)**	**4**	**0 (0,0)**	**0**	**3 (1,2)**	**4**

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)		Total (N = 246)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Urtikaria (Nesselallergie)	2 (1,6)	3	0 (0,0)	0	2 (0,8)	3
Schwellung der Gingiva	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Herzerkrankungen	**2 (1,6)**	**2**	**0 (0,0)**	**0**	**2 (0,8)**	**2**
Linksherzinsuffizienz	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1
Myokardischämie	1 (0,8)	1	0 (0,0)	0	1 (0,4)	1

% = n/N*100. E = Anzahl der Ereignisse.

UE schließen alle UE ein, die während oder nach der Verabreichung der ersten Studienmedikation aufgetreten sind.

Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer SOC hat, so wird er/sie nur einmal für diese SOC gezählt. Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer bevorzugten Bezeichnung hat, so wird er/sie nur einmal für diese bevorzugte Bezeichnung gezählt.

Alle UE wurden anhand der MedDRA Version 20.1 codiert.

Tabelle 4-139 zeigt das Auftreten von UE von besonderem Interesse während der PEP nach SOC und PT. Insgesamt erlebten 30/246 (12,2 %) Patienten mindestens ein UE von besonderem Interesse, wobei die Anteile betroffener Patienten in beiden Behandlungsgruppen etwa ähnlich waren. Die am häufigsten berichteten UE von besonderem Interesse waren der SOC „Infusionsreaktionen“ zuzuordnen. Die entsprechenden PT wurden durch einen vorbestimmten Algorithmus festgelegt, wobei die Festlegung unabhängig von dem Zusammenhang mit der Studienmedikation und dem Zeitpunkt der Verabreichung des Studienmedikaments erfolgte.

Die Häufigkeit des Auftretens der Infusionsreaktionen, die durchweg den Schweregrad 1 oder 2 aufwiesen, war in beiden Behandlungsgruppen ähnlich gering (Ravulizumab: 8,8 %, Eculizumab: 8,3 %). Am häufigsten berichteten die betroffenen Patienten dabei von Ausschlag (Hautausschlag, juckender Hautausschlag, Hautausschlag erythematös und Hautausschlag makulopapulös), wovon 3,2 % (n = 4) der mit Ravulizumab behandelten Patienten und 4,1 % (n = 5) der mit Eculizumab behandelten Patienten betroffen waren, sowie von allergischer Rhinitis, von der 3,2 % der mit Ravulizumab behandelten Patienten und 0,8 % der mit Eculizumab behandelten Patienten berichteten. Bei drei Patienten aus der Eculizumab-Gruppe (2,5 %) trat eine Hypersensitivität auf. Das einzige UE, das während der Verabreichung der Studienmedikation (Tag 15) beobachtet wurde, war eine Infusionsreaktion vom Schweregrad 2, die bei einem Patienten der Ravulizumab-Gruppe auftrat. Es handelte sich dabei um Schmerzen im unteren Rückenbereich, die nach einer 60-minütigen Unterbrechung der Infusion und einer Behandlung mit Scopolamin/Hyoscinbutylbromid (krampflösend) wieder verschwanden. Nachfolgend erhielt der Patient noch die verbleibende Studienmedikation für Tag 15. Im Weiteren konnte dem Patienten in der PEP die Studienmedikation ohne ein Auftreten zusätzlicher Komplikationen verabreicht werden. In der SOC „Angioödem“ wurden drei UE von besonderem Interesse in der Ravulizumab-Gruppe berichtet. Zwei Patienten berichteten dabei von einer Urtikara (Nesselallergie) mit dem Schweregrad 2 und ein Patient berichtete von einer Schwellung der Gingiva mit dem

Schweregrad 1 nach einer Zahnextraktion. Die Ereignisse traten nicht während der Verabreichung der Studienmedikation auf und wurden vom Prüfarzt als nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend bewertet. Alle UE von besonderem Interesse erstreckten sich nur auf die PEP mit der Ausnahme einer allergischen Rhinitis bei einem mit Ravulizumab behandelten Patienten sowie einem Hautausschlag bei einem mit Eculizumab behandelten Patienten.

Extensionsphase (EP)

Tabelle 4-140: Auftreten unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 52 der EP aus RCT ALXN1210-PNH-301 (Safety Set) mit Ravulizumab

Systemorganklassen (SOCs) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	n (%)	E
Ravulizumab (N = 124)		
Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse	**9 (7,3)**	**10**
Infusionsreaktionen	**5 (4,0)**	**6**
Allergische Rhinitis	2 (1,6)	2
Medikamentenüberempfindlichkeit	1 (0,8)	1
Hypersensitivität	2 (1,6)	3
Angioödem	**2 (1,6)**	**2**
Urtikaria (Nesselallergie)	1 (0,8)	1
Augenlid Ödem	1 (0,8)	1
Weitere schwerwiegende Infektionen	**2 (1,6)**	**2**
Abszess an den Extremitäten	1 (0,8)	1
Virale Infektion der oberen Atemwege	1 (0,8)	1
Eculizumab zu Ravulizumab (N = 119)		
Patienten mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse	**11 (9,2)**	**14**
Infusionsreaktionen	**7 (5,9)**	**9**
Hautausschlag	3 (2,5)	3
Hautausschlag papulös	2 (1,7)	2
allergische Transfusionsreaktion	1 (0,8)	1
Dermatitis	1 (0,8)	2
Ekzem	1 (0,8)	1
Weitere schwerwiegende Infektionen	**4 (3,4)**	**5**
Pneumonie	1 (0,8)	1
Endometritis	1 (0,8)	1
Endophthalmitis	1 (0,8)	1
Endokarditis durch Pilzbefall	1 (0,8)	1

Systemorganklassen (SOCs) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	n (%)	E
Infektion der oberen Atemwege	1 (0,8)	1

% = n/N*100. E = Anzahl der Ereignisse.

UE schließen alle UE ein, die während oder nach der Verabreichung der ersten Studienmedikation aufgetreten sind.

Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer SOC hat, so wird er/sie nur einmal für diese SOC gezählt. Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer bevorzugten Bezeichnung hat, so wird er/sie nur einmal für diese bevorzugte Bezeichnung gezählt.

Alle UE wurden anhand der MedDRA Version 20.1 codiert.

In Tabelle 4-140 sind alle bis Woche 52 der EP der Studie ALXN1210-PNH-301 aufgetretenen UE von besonderem Interesse dargestellt. In der Ravulizumab-Gruppe berichteten neun Patienten (7,3 %, 10 Ereignisse) von UE von besonderem Interesse. Somit traten in der EP im Vergleich zur PEP weniger UE von besonderem Interesse auf. Die häufigsten UE von besonderem Interesse waren Infusionsreaktionen, die bei 4 % der 124 Patienten in den ersten 6 Monaten der EP auftraten. Bei jeweils zwei der fünf Patienten, bei denen diese Ereignisse auftraten, wurde eine allergische Rhinitis oder eine Hypersensitivität und bei einem Patienten eine Medikamentenüberempfindlichkeit berichtet. Bei zwei Patienten kam es zu weiteren schwerwiegenden Infektionen. Dabei trat bei einem Patient ein Abszess an den Extremitäten auf und bei einem Patient kam es zu einer viralen Infektion der oberen Atemwege.

Im Eculizumab-zu-Ravulizumab-Arm traten UE von besonderem Interesse bei elf Patienten (9,2 %, 14 Ereignisse) auf. Dabei wurden bei 5,9 % der 119 Patienten Infusionsreaktionen ebenfalls als die häufigsten UE von besonderem Interesse beobachtet, meist in Form eines Hautausschlags (drei Patienten, 2,5 %) oder eines papulösen Hautausschlags (zwei Patienten, 1,7 %). Bei vier Patienten kam es zu weiteren schwerwiegenden Infektionen. Dabei trat jeweils einmal Pneumonie, Endometritis, Endophthalmitis, Endokarditis durch Pilzbefall und eine Infektion der oberen Atemwege auf.

Immunogenität

Tabelle 4-141: Anzahl (n (%)) der Patienten mit ADA im Studienverlauf aus RCT ALXN1210-PNH-301 (Safety Set) mit Ravulizumab

Visite	Alle Patienten		Patienten mit negativem ADA-Befund zur Baseline	
	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab zu Ravulizumab (N = 121)	Ravulizumab (N = 113)	Eculizumab zu Ravulizumab (N = 115)
Baseline (PEP)				
Negativ	113 (90,4)	115 (95,0)	113 (100,0)	115 (100,0)
Positiv	12 (9,6)	6 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Unbestimmt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Visite	Alle Patienten		Patienten mit negativem ADA-Befund zur Baseline	
	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab zu Ravulizumab (N = 121)	Ravulizumab (N = 113)	Eculizumab zu Ravulizumab (N = 115)
Tag 71 (PEP)				
Negativ	125 (100,0)	116 (95,9)	113 (100,0)	111 (96,5)
Positiv	0 (0,0)	2 (1,7)	0 (0,0)	1 (0,9)
Unbestimmt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tag 127 (PEP)				
Negativ	123 (98,4)	117 (96,7)	112 (99,1)	111 (96,5)
Positiv	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Unbestimmt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tag 183 (PEP)				
Negativ	124 (99,2)	118 (97,5)	112 (99,1)	112 (97,4)
Positiv	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)
Unbestimmt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tag 253 (EP)				
Negativ	122 (97,6)	113 (93,4)	110 (97,3)	107 (93,0)
Positiv	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Unbestimmt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tag 365 (EP)				
Negativ	118 (94,4)	111 (91,7)	108 (95,6)	105 (91,3)
Positiv	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Unbestimmt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Prozentuale Angaben basieren auf den Patientenzahlen in der jeweiligen Spalte. Der Datenschnitt für die Woche 52 erfolgte am 4. September 2018.

Die Proben zur Bestimmung von ADA wurden jeweils vor Gabe der Studienmedikation genommen.

Tabelle 4-142: Anzahl (n (%)) der Patienten mit neutralisierenden ADA in der PEP aus RCT ALXN1210-PNH-301 (Safety Set) mit Ravulizumab

Visite	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab zu Ravulizumab (N = 121)
Tag 1		
Negativ	12 (9,6)	4 (3,3)
Positiv	0 (0,0)	1 (0,8)
Unbestimmt	0 (0,0)	1 (0,8)
Tag 71		

Visite	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab zu Ravulizumab (N = 121)
Negativ	0 (0,0)	2 (1,7)
Positiv	0 (0,0)	0 (0,0)
Unbestimmt	0 (0,0)	0 (0,0)
Tag 127		
Negativ	1 (0,8)	0 (0,0)
Positiv	0 (0,0)	0 (0,0)
Unbestimmt	0 (0,0)	0 (0,0)
Tag 183		
Negativ	1 (0,8)	0 (0,0)
Positiv	0 (0,0)	0 (0,0)
Unbestimmt	0 (0,0)	0 (0,0)
Prozentuale Angaben basieren auf den Patientenzahlen in der jeweiligen Gruppe. Tests zu neutralisierenden ADA wurden nur an Proben durchgeführt, die ADA positiv sind. Die Proben zur Bestimmung von ADA wurden jeweils vor Gabe der Studienmedikation genommen.		

Tabelle 4-143: Anzahl (n (%)) der Patienten mit Antikörpern mit einer Kreuzreaktivität mit Eculizumab in der PEP aus RCT ALXN1210-PNH-301 (Safety Set) mit Ravulizumab

Visite	Ravulizumab (N = 125)
Tag 1	
Negativ	10 (8,0)
Positiv	1 (0,8)
Unbestimmt	1 (0,8)
Tag 127	
Negativ	0 (0,0)
Positiv	0 (0,0)
Unbestimmt	1 (0,8)
Tag 183	
Negativ	1 (0,8)
Positiv	0 (0,0)
Unbestimmt	0 (0,0)
Anmerkungen: Prozentuale Angaben basieren auf den Patientenzahlen in der jeweiligen Gruppe. Tests zur Kreuzreaktivität mit Eculizumab wurden nur an Revulizumab Patienten durchgeführt, die ADA positiv sind. Die Proben zur Bestimmung von ADA wurden jeweils vor Gabe der Studienmedikation genommen.	

Zum Zeitpunkt der Baseline, d.h. vor der ersten Gabe der Studienmedikation wurden bereits

bei insgesamt 18 Patienten ADA nachgewiesen (Ravulizumab: 12 Patienten, Eculizumab: 6 Patienten) (siehe Tabelle 4-141). Im Studienverlauf lagen in der Ravulizumab-Gruppe an den Tagen 127 und 183 jeweils für einen Patienten und an Tag 365 für zwei Patienten positive Nachweise für ADA vor. In der Eculizumab-Gruppe wurden an Tag 71 bei zwei Patienten ADA nachgewiesen. Von den Patienten, bei denen zur Baseline keine ADA nachgewiesen werden konnten, lag im Studienverlauf in beiden Behandlungsgruppen bei jeweils einem Patienten ein positiver ADA-Befund vor. Dabei handelte es sich jedoch jeweils um einen singulären Befund zu einer einzelnen Studienvisite.

Neutralisierende ADA wurden bis Tag 183 lediglich zu nur einer Visite bereits an Tag 1, d.h. vor der ersten Gabe der Studienmedikation, bei einem Patienten der Eculizumab-Gruppe nachgewiesen (siehe Tabelle 4-142). Gegen Ravulizumab gerichtete Antikörper mit einer Kreuzreaktivität mit Eculizumab wurden ebenfalls lediglich an Tag 1 vor der ersten Gabe der Studienmedikation bei einem mit Ravulizumab behandelten Patienten nachgewiesen (siehe Tabelle 4-143).

ALXN1210-PNH-302

Überblick über unerwünschte Ereignisse

Primäre Evaluationsphase (PEP)

Tabelle 4-144: Auftreten unerwünschter Ereignisse in der PEP der Studie ALXN1210-PNH-302 (Safety Set) mit Ravulizumab

Unerwünschte Ereignisse	Ravulizumab (N = 97)		Eculizumab (N = 98)		Total (N = 195)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Unerwünschte Ereignisse (UE)	85 (87,6)	366	86 (87,8)	366	171 (87,7)	732
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	4 (4,1)	7	8 (8,2)	8	12 (6,2)	15
UE, die zum Tod führten	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0
UE, die zum Behandlungsabbruch führten	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0
SUE, die zum Behandlungsabbruch führten	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0
UE nach Kausalität						
Therapieassoziiert	**24 (24,7)**	**61**	**14 (14,3)**	**31**	**38 (19,5)**	**92**
Definitiver Zusammenhang	3 (3,1)	3	0 (0,0)	0	3 (1,5)	3
Zusammenhang wahrscheinlich	9 (9,3)	16	1 (1,0)	1	10 (5,1)	17

Unerwünschte Ereignisse	Ravulizumab (N = 97)		Eculizumab (N = 98)		Total (N = 195)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Möglicherweise Zusammenhang	21 (21,6)	42	13 (13,3)	30	34 (17,4)	72
Nicht therapieassoziiert	**82 (84,5)**	**305**	**86 (87,8)**	**335**	**168 (86,2)**	**640**
Zusammenhang unwahrscheinlich	16 (16,5)	37	19 (19,4)	35	35 (17,9)	72
Kein Zusammenhang	80 (82,5)	268	82 (83,7)	300	162 (83,1)	568
UE nach Schweregrad						
Grad 1	74 (76,3)	272	75 (76,5)	256	149 (76,4)	528
Grad 2	52 (53,6)	79	50 (51,0)	88	102 (52,3)	167
Grad 3	7 (7,2)	11	14 (14,3)	22	21 (10,8)	33
Grad 4	2 (2,1)	4	0 (0,0)	0	2 (1,0)	4
Grad 5	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0
SUE nach Kausalität						
Therapieassoziiert	1 (1,0)	3	1 (1,0)	1	2 (1,0)	4
Definitiver Zusammenhang	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0
Zusammenhang wahrscheinlich	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0
Möglicherweise Zusammenhang	1 (1,0)	3	1 (1,0)	1	2 (1,0)	4
Nicht therapieassoziiert						
Zusammenhang unwahrscheinlich	3 (3,1)	4	7 (7,1)	7	10 (5,1)	11
Kein Zusammenhang	1 (1,0)	1	1 (1,0)	1	2 (1,0)	2
UE von besonderem Interesse						
Meningokokken-Infektionen	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0
Aspergillose	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0
Weitere schwere Infektionen	2 (2,1)	2	1 (1,0)	1	3 (1,5)	3
Sepsis	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0
Infusionsreaktionen	8 (8,2)	10	3 (3,1)	3	11 (5,6)	13
Schwere Nebenwirkungen der Haut	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0
Herzerkrankungen	0 (0,0)	0	1 (1,0)	1	1 (0,5)	1
Angioödem	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1

Unerwünschte Ereignisse	Ravulizumab (N = 97)		Eculizumab (N = 98)		Total (N = 195)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
UE schließen alle UE ein, die während oder nach der Verabreichung der ersten Studienmedikation aufgetreten sind. Therapieassoziierte UE schließen alle Ereignisse ein, die vom Prüfarzt als möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv mit der Studienmedikation zusammenhängend eingeschätzt wurden. Nicht therapieassoziierte UE umfassen alle Ereignisse, die vom Prüfarzt als nicht oder unwahrscheinlich mit der Studienmedikation zusammenhängend eingeschätzt wurden. Wenn Patienten mehrere Ereignisse aufweisen, werden diese sowohl für die mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehende Kategorie als auch für den Schweregrad erfasst. % = n/N*100. E = Anzahl der Ereignisse. Der Schweregrad von UE wurde anhand der CTCAE Version 4.03 oder neuer beurteilt. Dabei wurden folgende Definitionen angewandt: Grad 1 = mild; Grad 2 = moderat; Grad 3 = schwerwiegend; Grad 4 = lebensbedrohlich; Grad 5 = tödlich. Alle UE wurden anhand der MedDRA Version 20.1 codiert.						

Tabelle 4-144 gibt einen Überblick über die Häufigkeit der aufgetretenen UE. Während der PEP erlebten 171/195 Patienten (87,7 %) ein UE, wobei der Anteil der Patienten mit UE in den Gruppen Ravulizumab und Eculizumab etwa ähnlich war. Insgesamt zwölf Patienten (6,2 %) erlebten mindestens ein SUE (Ravulizumab: 4,1 % und Eculizumab: 8,2 %). Während der PEP wurden keine Todesfälle oder Behandlungsabbrüche aufgrund von UE verzeichnet. Es traten keine Meningokokken-Infektionen auf und es wurden keine MAVE berichtet. Die Mehrheit der Patienten erlebte UE vom Schweregrad 1 oder 2, alleinig zwei Patienten aus der Ravulizumab-Gruppe berichteten von UE vom Schweregrad 4. Der Anteil der Patienten mit UE, der vom Prüfarzt als mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend eingeschätzt wurde, war in der Ravulizumab-Gruppe (24,7 %) höher als in der Eculizumab-Gruppe (14,3 %).

Bei einem Patienten der Ravulizumab-Gruppe (1,0 %) kam es zu einer Unterbrechung der Infusionsgabe, die jedoch nicht mit dem Auftreten eines UE in Zusammenhang stand. Auch bei fünf Patienten der Eculizumab-Gruppe (5,1 %) wurden Unterbrechungen bei der Infusionsgabe verzeichnet, wobei zwei Unterbrechungen auf UE zurückzuführen waren. Bei Patient 0263-407 wurde die Verabreichung der Studienmedikation aufgrund von Rückenschmerzen und bei Patient 0272-402 aufgrund von Flankenschmerzen unterbrochen. Die Unterbrechungen waren nur temporär, sodass die weitere Studienmedikation letztendlich bei beiden Patienten vollständig verabreicht werden konnte.

Fünfzehn Patienten (7,7 %) erlebten UE von besonderem Interesse. Auch hier war der Anteil der betroffenen Patienten in der Ravulizumab-Gruppe (10,3 %) höher als in der Eculizumab-Gruppe (5,1 %).

Tabelle 4-145: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT in der PEP der Studie ALXN1210-PNH-302 (Safety Set) mit Ravulizumab

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 97)		Eculizumab (N = 98)		Total (N = 195)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Patienten mit unerwünschten Ereignissen	**85 (87,6)**	**366**	**86 (87,8)**	**366**	**171 (87,7)**	**732**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	**8 (8,2)**	**12**	**10 (10,2)**	**11**	**18 (9,2)**	**23**
Anämie	6 (6,2)	7	3 (3,1)	4	9 (4,6)	11
Hämolyse	1 (1,0)	1	4 (4,1)	4	5 (2,6)	5
Eisenmangelanämie	0 (0,0)	0	2 (2,0)	2	2 (1,0)	2
Neutropenie	2 (2,1)	2	0 (0,0)	0	2 (1,0)	2
Erhöhte Neigung zu Bluterguss	0 (0,0)	0	1 (1,0)	1	1 (0,5)	1
Leukopenie	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Thrombozytopenie	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Herzerkrankungen	**0 (0,0)**	**0**	**3 (3,1)**	**5**	**3 (1,5)**	**5**
Palpitationen	0 (0,0)	0	2 (2,0)	2	2 (1,0)	2
Bradykardie	0 (0,0)	0	1 (1,0)	1	1 (0,5)	1
Perikarderguss	0 (0,0)	0	1 (1,0)	1	1 (0,5)	1
Sinuatrialer Block	0 (0,0)	0	1 (1,0)	1	1 (0,5)	1
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	**6 (6,2)**	**7**	**4 (4,1)**	**4**	**10 (5,1)**	**11**
Ohrenschmerzen	1 (1,0)	1	2 (2,0)	2	3 (1,5)	3
Schwindel	2 (2,1)	3	1 (1,0)	1	3 (1,5)	4
OhrenObstipation	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Ohrbeschwerden	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Morbus Menière	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Tinnitus	0 (0,0)	0	1 (1,0)	1	1 (0,5)	1
Endokrine Erkrankungen	**1 (1,0)**	**1**	**0 (0,0)**	**0**	**1 (0,5)**	**1**
Raumforderung an der Schilddrüse	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Augenerkrankungen	**2 (2,1)**	**2**	**5 (5,1)**	**5**	**7 (3,6)**	**7**
Verschwommene Sicht	0 (0,0)	0	3 (3,1)	3	3 (1,5)	3
Hyposphagma	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Augenblutung	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Reduzierte Sehschärfe	0 (0,0)	0	1 (1,0)	1	1 (0,5)	1

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 97)		Eculizumab (N = 98)		Total (N = 195)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Glaskörpertrübung	0 (0,0)	0	1 (1,0)	1	1 (0,5)	1
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**33 (34,0)**	**57**	**35 (35,7)**	**56**	**68 (34,9)**	**113**
Übelkeit	8 (8,2)	9	9 (9,2)	9	17 (8,7)	18
Diarrhoe	9 (9,3)	10	7 (7,1)	7	16 (8,2)	17
Abdominelle Schmerzen	6 (6,2)	9	9 (9,2)	9	15 (7,7)	18
Obstipation	7 (7,2)	7	5 (5,1)	6	12 (6,2)	13
Erbrechen	6 (6,2)	6	4 (4,1)	4	10 (5,1)	10
Abdominelle Beschwerden	1 (1,0)	1	3 (3,1)	3	4 (2,1)	4
Oberbauchschmerzen	1 (1,0)	1	2 (2,0)	2	3 (1,5)	3
Refluxkrankheit	1 (1,0)	1	2 (2,0)	2	3 (1,5)	3
Zahnschmerzen	1 (1,0)	1	2 (2,0)	2	3 (1,5)	3
Colitis	1 (1,0)	2	1 (1,0)	1	2 (1,0)	3
Dyspepsie	0 (0,0)	0	2 (2,0)	2	2 (1,0)	2
Zahnfleischblutung	0 (0,0)	0	2 (2,0)	2	2 (1,0)	2
Hämorrhoiden	1 (1,0)	1	1 (1,0)	1	2 (1,0)	2
Unterbauchschmerzen	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Bauchsteifigkeit	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Zahnkaries	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Dysphagie	0 (0,0)	0	1 (1,0)	1	1 (0,5)	1
Enterokolitis	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Lebensmittelvergiftung	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Gastritis	0 (0,0)	0	1 (1,0)	1	1 (0,5)	1
Hämatochezie (Blutstuhl)	0 (0,0)	0	1 (1,0)	1	1 (0,5)	1
Reizdarmsyndrom	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Lippenschmerzen	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Schleimhautulzeration	1 (1,0)	2	0 (0,0)	0	1 (0,5)	2
Odynophagie	0 (0,0)	0	1 (1,0)	1	1 (0,5)	1
Parodontale Erkrankungen	0 (0,0)	0	1 (1,0)	1	1 (0,5)	1
Nabelbruch	0 (0,0)	0	1 (1,0)	1	1 (0,5)	1
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**30 (30,9)**	**49**	**31 (31,6)**	**50**	**61 (31,3)**	**99**
Grippeähnliche Krankheit	7 (7,2)	8	8 (8,2)	10	15 (7,7)	18
Fieber (Pyrexie)	9 (9,3)	11	5 (5,1)	7	14 (7,2)	18

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 97)		Eculizumab (N = 98)		Total (N = 195)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Brustschmerzen	3 (3,1)	5	9 (9,2)	12	12 (6,2)	17
Fatigue	6 (6,2)	8	6 (6,1)	8	12 (6,2)	16
Schmerzen an der Impfstelle	2 (2,1)	2	3 (3,1)	3	5 (2,6)	5
Asthenie	1 (1,0)	1	3 (3,1)	3	4 (2,1)	4
Beschwerden in der Brust	1 (1,0)	1	2 (2,0)	2	3 (1,5)	3
Schüttelfrost	2 (2,1)	2	0 (0,0)	0	2 (1,0)	2
Schmerzen an der Injektionsstelle	2 (2,1)	2	0 (0,0)	0	2 (1,0)	2
Nicht-herzbedingter Brustschmerz	0 (0,0)	0	2 (2,0)	2	2 (1,0)	2
Peripheres Ödem	0 (0,0)	0	2 (2,0)	2	2 (1,0)	2
Schmerzen	1 (1,0)	1	1 (1,0)	1	2 (1,0)	2
Achselschmerzen	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Hyperthermia	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Gelenkschmerzen an der Injektionsstelle	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Unwohlsein	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Raumforderung	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Schleimhautentzündung	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Periphere Schwellung	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Thermoregulatorische Störung	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Leber- und Gallenerkrankungen	**3 (3,1)**	**3**	**1 (1,0)**	**1**	**4 (2,1)**	**4**
Okulärer Ikterus	2 (2,1)	2	0 (0,0)	0	2 (1,0)	2
Dilatation der Gallengänge	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Cholelithiasis (Gallenstein)	0 (0,0)	0	1 (1,0)	1	1 (0,5)	1
Erkrankungen des Immunsystems	**0 (0,0)**	**0**	**2 (2,0)**	**2**	**2 (1,0)**	**2**
Lebensmittelallergie	0 (0,0)	0	1 (1,0)	1	1 (0,5)	1
Saisonale Allergie	0 (0,0)	0	1 (1,0)	1	1 (0,5)	1
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**54 (55,7)**	**81**	**51 (52,0)**	**72**	**105 (53,8)**	**153**
Nasopharyngitis	21 (21,6)	26	20 (20,4)	21	41 (21,0)	47
Infektion der oberen Atemwege	18 (18,6)	22	10 (10,2)	13	28 (14,4)	35

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 97)		Eculizumab (N = 98)		Total (N = 195)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Rhinitis	5 (5,2)	7	4 (4,1)	5	9 (4,6)	12
Gastroenteritis	2 (2,1)	2	4 (4,1)	4	6 (3,1)	6
Gastroenteritis viral	3 (3,1)	3	2 (2,0)	2	5 (2,6)	5
Influenza	2 (2,1)	2	3 (3,1)	3	5 (2,6)	5
Oraler Herpes	1 (1,0)	1	3 (3,1)	3	4 (2,1)	4
Sinusitis	0 (0,0)	0	4 (4,1)	5	4 (2,1)	5
Harnwegsinfekt	1 (1,0)	1	3 (3,1)	3	4 (2,1)	4
Infektion der Atemwege	2 (2,1)	2	1 (1,0)	1	3 (1,5)	3
Zahninfektion	1 (1,0)	1	2 (2,0)	2	3 (1,5)	3
Gastrointestinale Infektion viral	1 (1,0)	1	1 (1,0)	1	2 (1,0)	2
Infektion der unteren Atemwege	1 (1,0)	1	1 (1,0)	1	2 (1,0)	2
Akute Pyelonephritis (Nierenbeckenentzündung)	1 (1,0)	1	1 (1,0)	1	2 (1,0)	2
Virale Infektion	0 (0,0)	0	2 (2,0)	2	2 (1,0)	2
Akute Sinusitis	0 (0,0)	0	1 (1,0)	1	1 (0,5)	1
Gerätebezogene Infektion	0 (0,0)	0	1 (1,0)	1	1 (0,5)	1
Ohreninfektion	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Ohrläppchenentzündung	0 (0,0)	0	1 (1,0)	1	1 (0,5)	1
Follikulitis	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Gastrointestinale Infektion	0 (0,0)	0	1 (1,0)	1	1 (0,5)	1
Pilzinfektion im Genitalbereich	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Otitis media chronisch	0 (0,0)	0	1 (1,0)	1	1 (0,5)	1
Pyelonephritis (Nierenbeckenentzündung)	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Rhinovirus-Infektion	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Zahnabszess	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Virale Infektion der oberen Atemwege	1 (1,0)	3	0 (0,0)	0	1 (0,5)	3
Vulvovaginale Candidiasis	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Vulvovaginale mykotische Infektion	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	**9 (9,3)**	**14**	**8 (8,2)**	**10**	**17 (8,7)**	**24**

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 97)		Eculizumab (N = 98)		Total (N = 195)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Infusionsbedingte Reaktion	3 (3,1)	4	1 (1,0)	1	4 (2,1)	5
Prellung	1 (1,0)	4	1 (1,0)	1	2 (1,0)	5
Gliedmaßenverletzung	1 (1,0)	1	1 (1,0)	1	2 (1,0)	2
Impfkomplikation	0 (0,0)	0	2 (2,0)	3	2 (1,0)	3
Sturz	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Handfraktur	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Muskelzerrung	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Posttraumatische Schmerzen	0 (0,0)	0	1 (1,0)	1	1 (0,5)	1
Prozedurale Kopfschmerzen	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Prozedurale Übelkeit	0 (0,0)	0	1 (1,0)	1	1 (0,5)	1
Prozedurales Erbrechen	0 (0,0)	0	1 (1,0)	1	1 (0,5)	1
Speichenfraktur	0 (0,0)	0	1 (1,0)	1	1 (0,5)	1
Thermische Verbrennung	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Untersuchungen	**3 (3,1)**	**3**	**5 (5,1)**	**6**	**8 (4,1)**	**9**
Alanin-Aminotransferase erhöht	0 (0,0)	0	2 (2,0)	2	2 (1,0)	2
Verlängerte aPTT	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Aspartat-Aminotransferase erhöht	0 (0,0)	0	1 (1,0)	1	1 (0,5)	1
Eisenwert im Blut verringert	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Herzgeräusche	0 (0,0)	0	1 (1,0)	1	1 (0,5)	1
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	0 (0,0)	0	1 (1,0)	1	1 (0,5)	1
International Normalized Ratio (INR) erhöht	0 (0,0)	0	1 (1,0)	1	1 (0,5)	1
Thrombozytenzahl verringert	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	**3 (3,1)**	**3**	**2 (2,0)**	**2**	**5 (2,6)**	**5**
Hyperglykämie	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Hypokaliämie	0 (0,0)	0	1 (1,0)	1	1 (0,5)	1
Diabetes mellitus Typ 2	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Vitamin B12-Mangel	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Vitamin D-Mangel	0 (0,0)	0	1 (1,0)	1	1 (0,5)	1

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 97)		Eculizumab (N = 98)		Total (N = 195)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	**23 (23,7)**	**39**	**27 (27,6)**	**40**	**50 (25,6)**	**79**
Schmerzen in den Extremitäten	5 (5,2)	5	4 (4,1)	6	9 (4,6)	11
Rückenschmerzen	4 (4,1)	7	4 (4,1)	6	8 (4,1)	13
Arthralgie	3 (3,1)	3	4 (4,1)	4	7 (3,6)	7
Muskuloskelettale Schmerzen	2 (2,1)	2	5 (5,1)	5	7 (3,6)	7
Myalgie	2 (2,1)	2	4 (4,1)	4	6 (3,1)	6
Nackenschmerzen	3 (3,1)	3	3 (3,1)	3	6 (3,1)	6
Muskelspasmen	1 (1,0)	1	3 (3,1)	3	4 (2,1)	4
Muskuloskelettale Steifheit	3 (3,1)	5	0 (0,0)	0	3 (1,5)	5
Flankenschmerzen	1 (1,0)	1	1 (1,0)	1	2 (1,0)	2
Bandscheibenprotrusion	1 (1,0)	2	1 (1,0)	1	2 (1,0)	3
Muskelverspannungen	1 (1,0)	1	1 (1,0)	1	2 (1,0)	2
Muskelschwäche	1 (1,0)	1	1 (1,0)	2	2 (1,0)	3
Arthritis	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Knochenschmerzen	0 (0,0)	0	1 (1,0)	1	1 (0,5)	1
Schleimbeutelentzündung	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Gliederschmerzen	0 (0,0)	0	1 (1,0)	1	1 (0,5)	1
Muskelkontraktur	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Muskelermüdung	0 (0,0)	0	1 (1,0)	1	1 (0,5)	1
Brustmuskelschmerzen	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Osteoarthritis	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Periarthritis	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Sehnenentzündung	0 (0,0)	0	1 (1,0)	1	1 (0,5)	1
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	**2 (2,1)**	**2**	**1 (1,0)**	**1**	**3 (1,5)**	**3**
Akrochordon	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Basalzellkarzinom	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Hämangiom	0 (0,0)	0	1 (1,0)	1	1 (0,5)	1
Erkrankungen des Nervensystems	**31 (32,0)**	**43**	**25 (25,5)**	**40**	**56 (28,7)**	**83**
Kopfschmerzen	26 (26,8)	31	17 (17,3)	26	43 (22,1)	57

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 97)		Eculizumab (N = 98)		Total (N = 195)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Benommenheit	3 (3,1)	3	7 (7,1)	8	10 (5,1)	11
Kreislaufinstabilität	2 (2,1)	2	2 (2,0)	2	4 (2,1)	4
Aufmerksamkeitsstörung	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Epilepsie	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Kopfbeschwerden	1 (1,0)	2	0 (0,0)	0	1 (0,5)	2
Hypoästhesie	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Gedächtnisschwäche	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Migräne	0 (0,0)	0	1 (1,0)	1	1 (0,5)	1
Parästhesien	0 (0,0)	0	1 (1,0)	1	1 (0,5)	1
Ischialgie	0 (0,0)	0	1 (1,0)	1	1 (0,5)	1
Somnolenz	0 (0,0)	0	1 (1,0)	1	1 (0,5)	1
Tremor	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Psychiatrische Erkrankungen	**4 (4,1)**	**4**	**2 (2,0)**	**4**	**6 (3,1)**	**8**
Insomnie	1 (1,0)	1	1 (1,0)	2	2 (1,0)	3
Abnormale Träume	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Burnout-Syndrom	0 (0,0)	0	1 (1,0)	1	1 (0,5)	1
Depressive Verstimmung	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Euphorie	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Schlafstörung	0 (0,0)	0	1 (1,0)	1	1 (0,5)	1
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	**8 (8,2)**	**8**	**5 (5,1)**	**6**	**13 (6,7)**	**14**
Chromaturie	3 (3,1)	3	1 (1,0)	1	4 (2,1)	4
Dysurie	2 (2,1)	2	1 (1,0)	1	3 (1,5)	3
Pollakisurie	1 (1,0)	1	1 (1,0)	2	2 (1,0)	3
Hämoglobinurie	0 (0,0)	0	1 (1,0)	1	1 (0,5)	1
Nykturie	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Niereninsuffizienz	0 (0,0)	0	1 (1,0)	1	1 (0,5)	1
Harnröhrenprolaps	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	**1 (1,0)**	**2**	**3 (3,1)**	**3**	**4 (2,1)**	**5**
Dysmenorrhoe	1 (1,0)	2	1 (1,0)	1	2 (1,0)	3
Brustschmerzen	0 (0,0)	0	1 (1,0)	1	1 (0,5)	1
Vaginalzyste	0 (0,0)	0	1 (1,0)	1	1 (0,5)	1
Erkrankungen der	**17 (17,5)**	**22**	**25 (25,5)**	**35**	**42 (21,5)**	**57**

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 97)		Eculizumab (N = 98)		Total (N = 195)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Husten	5 (5,2)	5	10 (10,2)	11	15 (7,7)	16
Oropharyngeale Schmerzen	4 (4,1)	4	9 (9,2)	9	13 (6,7)	13
Dyspnoe (Luftnot)	0 (0,0)	0	6 (6,1)	8	6 (3,1)	8
Nasenbluten	3 (3,1)	3	3 (3,1)	3	6 (3,1)	6
Produktiver Husten	3 (3,1)	3	1 (1,0)	1	4 (2,1)	4
Dysphonie	2 (2,1)	2	0 (0,0)	0	2 (1,0)	2
NebenhöhlenObstipation	1 (1,0)	1	1 (1,0)	1	2 (1,0)	2
Lungenversagen	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Atemwegkongestion	0 (0,0)	0	1 (1,0)	1	1 (0,5)	1
Allergische Rhinitis	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Rhinorrhoe	0 (0,0)	0	1 (1,0)	1	1 (0,5)	1
Halsreizung	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Engegefühl im Hals	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	**9 (9,3)**	**12**	**6 (6,1)**	**7**	**15 (7,7)**	**19**
Hautausschlag	3 (3,1)	3	1 (1,0)	1	4 (2,1)	4
Aktinische Keratose	1 (1,0)	1	1 (1,0)	1	2 (1,0)	2
Ekzem	2 (2,1)	2	0 (0,0)	0	2 (1,0)	2
Hyperhidrose	2 (2,1)	2	0 (0,0)	0	2 (1,0)	2
Juckreiz	1 (1,0)	1	1 (1,0)	1	2 (1,0)	2
Hautzyste	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Rötung	0 (0,0)	0	1 (1,0)	1	1 (0,5)	1
Eingewachsener Nagel	0 (0,0)	0	1 (1,0)	1	1 (0,5)	1
Photosensitivität	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Juckender Hautausschlag	0 (0,0)	0	1 (1,0)	1	1 (0,5)	1
Verhärtung der Haut	0 (0,0)	0	1 (1,0)	1	1 (0,5)	1
Urtikaria (Nesselallergie)	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Soziale Umstände	**0 (0,0)**	**0**	**1 (1,0)**	**1**	**1 (0,5)**	**1**
Gehbehinderung	0 (0,0)	0	1 (1,0)	1	1 (0,5)	1
Gefäßerkrankungen	**2 (2,1)**	**2**	**5 (5,1)**	**5**	**7 (3,6)**	**7**
Hypertonie	1 (1,0)	1	2 (2,0)	2	3 (1,5)	3
Hämatom	0 (0,0)	0	1 (1,0)	1	1 (0,5)	1

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 97)		Eculizumab (N = 98)		Total (N = 195)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Hitzewallungen	0 (0,0)	0	1 (1,0)	1	1 (0,5)	1
Orthostatische Hypotonie	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Periphere Gefäßerkrankung	0 (0,0)	0	1 (1,0)	1	1 (0,5)	1

% = n/N*100. E = Anzahl der Ereignisse.

UE schließen alle UE ein, die während oder nach der Verabreichung der ersten Studienmedikation aufgetreten sind.

Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer SOC hat, so wird er/sie nur einmal für diese SOC gezählt. Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer bevorzugten Bezeichnung hat, so wird er/sie nur einmal für diese bevorzugte Bezeichnung gezählt.

Alle UE wurden anhand der MedDRA Version 20.1 codiert.

Tabelle 4-145 zeigt das Auftreten von UE während der PEP nach Systemorganklassen (SOC) und bevorzugter Bezeichnung (PT). In beiden Behandlungsgruppen wurden Kopfschmerzen als häufigstes UE berichtet, wobei der Anteil in der Ravulizumab-Gruppe (26,8 %) höher als in der Eculizumab-Gruppe (17,3 %) war. Bei dem überwiegenden Teil der Patienten (ausgenommen von zwei Patienten) konnten die Kopfschmerzen den Schweregraden 1 oder 2 zugewiesen werden. Infektionen der oberen Atemwege, worunter Nasopharyngitis, Infektion der oberen Atemwege, virale Infektion der oberen Atemwege, oropharyngeale Schmerzen, Rhinorrhoe, Pharyngitis, Rhinitis, Infektionen der Atemwege oder Entzündungen der oberen Atemwege subsumiert wurden, sind in beiden Gruppen etwa ähnlich häufig aufgetreten (Ravulizumab: 44,3 %, Eculizumab: 43,9 %).

Extensionsphase (EP)

Tabelle 4-146: Auftreten unerwünschter Ereignisse bis Woche 52 der EP aus RCT ALXN1210-PNH-302 (Safety Set) mit Ravulizumab

Unerwünschte Ereignisse	Ravulizumab (N = 96)		Eculizumab zu Ravulizumab (N = 95)	
	n (%)	E	n (%)	E
Patienten mit UE	**76 (79,2)**	**192**	**71 (74,7)**	**242**
Therapieassoziiert	14 (14,6)	27	15 (15,8)	39
Nicht therapieassoziiert	72 (75,0)	165	70 (73,7)	203
Grad 1	55 (57,3)	116	57 (60,0)	155
Grad 2	35 (36,5)	60	37 (38,9)	74
Grad 3	13 (13,5)	15	11 (11,6)	13
Grad 4	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0
Grad 5	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0
UE, die zu einer Behandlungsunterbrechung	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0

Unerwünschte Ereignisse	Ravulizumab (N = 96)		Eculizumab zu Ravulizumab (N = 95)	
	n (%)	E	n (%)	E
führten				
UE, die zum Behandlungs-abbruch führten	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0
UE, die als schweres unerwünschtes vaskuläres Ereignis klassifiziert wurden	1 (1,0)	1	1 (1,1)	1
UE von besonderem Interesse	4 (4,2)	6	3 (3,2)	4
SUE	**8 (8,3)**	**8**	**5 (5,3)**	**5**
Therapieassoziiert	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0
Nicht therapieassoziiert	7 (7,3)	7	5 (5,3)	5
SUE, die zu einer Behandlungsunterbrechung führten	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0
SUE, die zum Behandlungsabbruch führten	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0
SUE, die als schweres unerwünschtes vaskuläres Ereignis klassifiziert wurden	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0
UE, die zum Tod führten	**0 (0,0)**	**0**	**0 (0,0)**	**0**

UE schließen alle UE ein, die während oder nach der Verabreichung der ersten Studienmedikation aufgetreten sind.

Therapieassoziierte UE schließen alle Ereignisse ein, die vom Prüfarzt als möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv mit der Studienmedikation zusammenhängend eingeschätzt wurden. Nicht therapieassoziierte UE umfassen alle Ereignisse, die vom Prüfarzt als nicht oder unwahrscheinlich mit der Studienmedikation zusammenhängend eingeschätzt wurden.

Wenn Patienten mehrere Ereignisse aufweisen, werden diese sowohl für die mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehende Kategorie als auch für den Schweregrad erfasst.

% = n/N*100. E = Anzahl der Ereignisse.

Der Schweregrad von UE wurde anhand der CTCAE Version 4.03 oder neuer beurteilt. Dabei wurden folgende Definitionen angewandt: Grad 1 = mild; Grad 2 = moderat; Grad 3 = schwerwiegend; Grad 4 = lebensbedrohlich; Grad 5 = tödlich.

Alle UE wurden anhand der MedDRA Version 20.1 codiert.

In Tabelle 4-146 ist die Häufigkeit der während der EP bis Woche 52 der Studie ALXN1210-PNH-302 aufgetretenen UE dargestellt. In den ersten 6 Monaten der EP erlebten unter der durchgehenden Behandlung mit Ravulizumab 79,2 % der Patienten ein UE. Von den Patienten, die in der EP auf die Behandlung mit Ravulizumab umgestellt worden waren, erlebten 74,7 % der Patienten ein UE. Damit erlitten in der EP im Vergleich zur PEP in beiden Behandlungsarmen weniger Patienten ein UE. In beiden Behandlungsgruppen war die

Mehrzahl der UE nicht mit der Therapie assoziiert sowie vom Schweregrad 1 oder 2. SUE traten unter der durchgehenden Ravulizumab-Behandlung bei 8,3 % der Patienten und in der Eculizumab-zu-Ravulizumab-Gruppe bei 5,3 % der Patienten auf. Dabei war in der Ravulizumab-Gruppe bei lediglich einem Patienten das SUE mit der Therapie assoziiert. Es gab in beiden Behandlungsgruppen keine UE, die zum Tod führten.

Somit weist Ravulizumab auch in der Studie ALXN1210-PNH-302 insgesamt ein gutes Sicherheitsprofil auf. Auch hier war bei längerer Behandlung mit Ravulizumab nur ein geringer Anteil der Patienten von UE betroffen.

Tabelle 4-147: Auftreten unerwünschter Ereignisse, die in der PEP bei mindestens 5 % der Patienten auftraten, nach SOC und PT bis Woche 52 der EP aus RCT ALXN1210-PNH-302 (Safety Set) mit Ravulizumab

Systemorganklassen (SOCs) **Bevorzugte Bezeichnung (PT)**	**Ravulizumab (N = 96)**		**Eculizumab zu Ravulizumab (N = 95)**	
	n (%)	**E**	**n (%)**	**E**
Ravulizumab				
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Nasopharyngitis	6 (6,3)	8	7 (7,4)	7
Infektion der oberen Atemwege	9 (9,4)	9	8 (8,4)	8
Rhinitis	4 (4,2)	6	–	–
Erkrankungen des Nervensystems				
Kopfschmerzen	6 (6,3)	9	10 (10,5)	11
Benommenheit	–	–	6 (6,3)	7
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Diarrhoe	6 (6,3)	6	5 (5,3)	5
Übelkeit	3 (3,1)	3	3 (3,2)	4
Obstipation	0 (0,0)	0	1 (1,1)	1
Abdominelle Schmerzen	4 (4,2)	4	4 (4,2)	4
Erbrechen	3 (3,1)	3	–	–
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Fieber (Pyrexie)	6 (6,3)	6	6 (6,3)	6
Fatigue	13 (13,5)	16	13 (13,7)	15
Grippeähnliche Krankheit	1 (1,0)	2	4 (4,2)	5
Brustschmerzen	–	–	1 (1,1)	1
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				

Anämie	1 (1,0)	1	5 (5,3)	5
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
Schmerzen in den Extremitäten	4 (4,2)	4	5 (5,3)	5
Muskuloskelettale Schmerzen	–	–	1 (1,1)	1
Rückenschmerzen	–	–	6 (6,3)	6
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Husten	3 (3,1)	3	4 (4,2)	4
Oropharyngeale Schmerzen	–	–	2 (2,1)	2
Dyspnoe (Luftnot)	–	–	3 (3,2)	4

UE schließen alle UE ein, die während oder nach der Verabreichung der ersten Studienmedikation aufgetreten sind.

Therapieassoziierte UEs schließen alle Ereignisse ein, die vom Prüfarzt als möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv mit der Studienmedikation zusammenhängend eingeschätzt wurden. Nicht therapieassoziierte UEs umfassen alle Ereignisse, die vom Prüfarzt als nicht oder unwahrscheinlich mit der Studienmedikation zusammenhängend eingeschätzt wurden.

% = n/N*100, E = Anzahl der Ereignisse

Der Schweregrad von UE wurde anhand der CTCAE Version 4.03 oder neuer beurteilt. Dabei wurden folgende Definitionen angewandt: Grad 1 = mild; Grad 2 = moderat; Grad 3 = schwerwiegend; Grad 4 = lebensbedrohlich; Grad 5 = tödlich

Das Datum des Datenschnittes ist der 04. September 2018.

Alle UE wurden anhand der MedDRA Version 20.1 codiert.

Tabelle 4-147 zeigt die Häufigkeit von UE nach SOC und PT, die in der PEP bei mindestens 5 % der Patienten auftraten, bis Woche 52 der EP der Studie ALXN1210-PNH-302. In beiden Behandlungsgruppen wurde in den ersten 6 Monaten der EP Fatigue als häufigstes unerwünschtes Ereignis berichtet. Der Anteil der Patienten, bei denen Fatigue festgestellt wurde, betrug in der Ravulizumab-Gruppe 13,5 % und in der Eculizumab-zu-Ravulizumab-Gruppe 13,7 %. Am zweithäufigsten wurden Infektionen der oberen Atemwege und Kopfschmerzen berichtet. Im Ravulizumab-Arm klagten in den ersten 6 Monaten der EP 9,4 % der Patienten über Infektionen der oberen Atemwege und im Eculizumab-zu-Ravulizumab-Arm 8,4 % der Patienten. Zudem traten unter der durchgehenden Ravulizumab-Behandlung bei 6,3 % der Patienten und unter der initialen Behandlung mit Eculizumab mit Umstellung auf Ravulizumab in der EP bei 10,5 % der Patienten Kopfschmerzen auf.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Primäre Evaluationsphase (PEP)

Tabelle 4-148: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT in der PEP der Studie ALXN1210-PNH-302 (Safety Set) mit Ravulizumab

Systemorganklassen	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Total (N = 195)

Bevorzugte Bezeichnung	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Patienten schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen	**4 (4,1)**	**7**	**8 (8,2)**	**8**	**12 (6,2)**	**15**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	**0 (0,0)**	**0**	**2 (2,0)**	**2**	**2 (1,0)**	**2**
Hämolyse	0 (0,0)	0	2 (2,0)	2	2 (1,0)	2
Herzerkrankungen	**0 (0,0)**	**0**	**1 (1,0)**	**1**	**1 (0,5)**	**1**
Palpitationen	0 (0,0)	0	1 (1,0)	1	1 (0,5)	1
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**1 (1,0)**	**2**	**0 (0,0)**	**0**	**1 (0,5)**	**2**
Colitis	1 (1,0)	2	0 (0,0)	0	1 (0,5)	2
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**1 (1,0)**	**1**	**3 (3,1)**	**3**	**4 (2,1)**	**4**
Fieber (Pyrexie)	0 (0,0)	0	3 (3,1)	3	3 (1,5)	3
Hyperthermia	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Leber- und Gallenerkrankungen	**0 (0,0)**	**0**	**1 (1,0)**	**1**	**1 (0,5)**	**1**
Cholelithiasis (Gallenstein)	0 (0,0)	0	1 (1,0)	1	1 (0,5)	1
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**2 (2,1)**	**2**	**1 (1,0)**	**1**	**3 (1,5)**	**3**
Influenza	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Infektion der unteren Atemwege	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Akute Pyelonephritis (Nierenbeckenentzündung)	0 (0,0)	0	1 (1,0)	1	1 (0,5)	1
Erkrankungen des Nervensystems	**1 (1,0)**	**1**	**0 (0,0)**	**0**	**1 (0,5)**	**1**
Epilepsie	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**1 (1,0)**	**1**	**0 (0,0)**	**0**	**1 (0,5)**	**1**
Lungenversagen	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1

% = n/N*100. E = Anzahl der Ereignisse.

UE schließen alle UE ein, die während oder nach der Verabreichung der ersten Studienmedikation aufgetreten sind.

Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer SOC hat, so wird er/sie nur einmal für diese SOC gezählt. Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer bevorzugten Bezeichnung hat, so wird er/sie nur einmal für diese bevorzugte Bezeichnung gezählt.

Alle UE wurden anhand der MedDRA Version 20.1 codiert.

In der Tabelle 4-148 ist das Auftreten von SUE nach SOC und PT dargestellt. Insgesamt zwölf Patienten (6,2 %) erlebten mindestens ein SUE, wobei vier Patienten (4,1 %) in der Ravulizumab-Gruppe und acht Patienten in der Eculizumab-Gruppe (8,2 %) betroffen waren. Aus der Eculizumab-Gruppe berichteten drei Patienten von Fieber (Pyrexie) und zwei Patienten von Hämolyse. Alle weiteren SUE wurden von maximal einem Patienten berichtet. Patient 0395-402 aus der Ravulizumab-Gruppe hatte eine Krankengeschichte mit intrakraniellen postprozeduralen Blutungen mit der Folge von epileptischen Zuständen, die mit prophylaktischen antiepileptischen Medikamenten therapiert wurden. Dieser Patient erlitt innerhalb eines Tages drei SUE – Hyperthermia, Epilepsie und Lungenversagen –, die jedoch anschließend bewältigt und die Behandlung ohne Unterbrechung fortgeführt werden konnte. Alle SUE konnten noch während der PEP bewältigt werden.

Extensionsphase (EP)

Tabelle 4-149: Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT bis Woche 52 der EP aus RCT ALXN1210-PNH-302 (Safety Set) mit Ravulizumab

Systemorganklassen (SOCs) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	n (%)	E
Ravulizumab (N = 96)		
Patienten mit SUE	**8 (8,3)**	**8**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**3 (3,1)**	**3**
Influenza	1 (1,0)	1
Pharyngitis	1 (1,0)	1
Pneumonie	1 (1,0)	1
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**1 (1,0)**	**1**
Colitis	1 (1,0)	1
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**2 (2,1)**	**2**
Fieber (Pyrexie)	2 (2,1)	2
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	**1 (1,0)**	**1**
Schienbeinfraktur	1 (1,0)	1
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (1,0)	1
Fußdeformität	1 (1,0)	1
Eculizumab zu Ravulizumab (N = 95)		
Patienten mit SUE	**5 (5,3)**	**5**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	**2 (2,1)**	**2**
Hämolyse	1 (1,1)	1
Anämie	1 (1,1)	1
Leber- und Gallenerkrankungen	**1 (1,1)**	**1**

Leberfehlfunktion	1 (1,1)	1
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**2 (2,1)**	**2**
Infektion	1 (1,1)	1
Influenza	1 (1,1)	1

% = n/N*100. E = Anzahl der Ereignisse.

Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer SOC hat, so wird er/sie nur einmal für diese SOC gezählt. Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer bevorzugten Bezeichnung hat, so wird er/sie nur einmal für diese bevorzugte Bezeichnung gezählt.

Alle UE wurden anhand der MedDRA Version 20.1 codiert.

In Tabelle 4-149 ist die Häufigkeit von SUE bis Woche 52 der EP der Studie ALXN1210-PNH-302 dargestellt. Im Ravulizumab-Arm traten insgesamt bei acht Patienten (8,3 %, 8 Ereignisse) SUE auf. Dabei wurden Infektionen und parasitäre Erkrankungen bei drei Patienten beobachtet (3/96 Patienten, 3,1 %), wobei Influenza, Pharyngitis und Pneumonie bei jeweils einem Patienten (1 %) auftraten. Fieber (Pyrexie) trat bei zwei Patienten (2,1 %) auf. Colitis, Schienbeinfraktur und eine Fußdeformität wurden jeweils bei einem Patienten (1,0 %) berichtet.

Im Eculizumab-zu-Ravulizumab-Arm traten innerhalb der ersten 6 Monate der EP bei fünf Patienten (5,3 %, 5 Ereignisse) SUE auf. Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems traten bei zwei Patienten (2/95 Patienten, 2,1 %) auf und äußerten sich als Hämolyse (1/95 Patienten, 1,1 %) sowie als Anämie (1/95 Patienten, 1,1 %). Eine Leber- und Gallenerkrankung wurde bei einem Patienten (1,1 %) in Form von Leberfehlfunktion (1/95 Patienten, 1,1 %) festgestellt. Infektionen und parasitäre Erkrankungen traten bei insgesamt zwei Patienten (2,1 %) auf. Dabei handelte es sich um jeweils eine Infektion sowie Influenza.

Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad

Primäre Evaluationsphase (PEP)

Tabelle 4-150: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT und nach Schweregrad in der PEP der Studie ALXN1210-PNH-302 (Safety Set) mit Ravulizumab

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 97) n (%)			Eculizumab (N = 98) n (%)			Total (N = 195) n (%)		
	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4
Patienten mit unerwünschten Ereignissen	**77 (79,4)**	**6 (6,2)**	**2 (2,1)**	**72 (73,5)**	**14 (14,3)**	**0 (0,0)**	**149 (76,4)**	**20 (10,3)**	**2 (1,0)**
Erkrankungen des Blutes und des Lymph-systems	**3 (3,1)**	**5 (5,2)**	**0 (0,0)**	**4 (4,1)**	**6 (6,1)**	**0 (0,0)**	**7 (3,6)**	**11 (5,6)**	**0 (0,0)**
Anämie	2 (2,1)	4 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (3,1)	0 (0,0)	2 (1,0)	7 (3,6)	0 (0,0)
Hämolyse	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	3 (3,1)	0 (0,0)	2 (1,0)	3 (1,5)	0 (0,0)
Eisenmangelanämie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Neutropenie	0 (0,0)	2 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)	0 (0,0)
Erhöhte Neigung zu Bluterguss	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Leukopenie	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)
Thrombozytopenie	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)
Herzerkrankungen	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**3 (3,1)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**3 (1,5)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Palpitationen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Bradykardie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Perikarderguss	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sinuatrialer Block	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	**6 (6,2)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**4 (4,1)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**10 (5,1)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 97) n (%)			Eculizumab (N = 98) n (%)			Total (N = 195) n (%)		
	Grad 1-2	**Grad 3**	**Grad 4**	**Grad 1-2**	**Grad 3**	**Grad 4**	**Grad 1-2**	**Grad 3**	**Grad 4**
Ohren-schmerzen	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schwindel	2 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
OhrenObstipation	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ohrbeschwerden	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Morbus Menière	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tinnitus	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Endokrine Erkrankungen	**1 (1,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**1 (0,5)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Raumforderung an der Schilddrüse	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Augenerkrankungen	**2 (2,1)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**5 (5,1)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**7 (3,6)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Verschwommene Sicht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (3,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hyposphagma	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Augenblutung	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Reduzierte Sehschärfe	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Glaskörpertrübung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**32 (33,0)**	**1 (1,0)**	**0 (0,0)**	**34 (34,7)**	**1 (1,0)**	**0 (0,0)**	**66 (33,8)**	**2 (1,0)**	**0 (0,0)**
Übelkeit	8 (8,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (9,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	17 (8,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Diarrhoe	9 (9,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	16 (8,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Abdominelle Schmerzen	6 (6,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (8,2)	1 (1,0)	0 (0,0)	14 (7,2)	1 (0,5)	0 (0,0)
Obstipation	7 (7,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (5,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (6,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erbrechen	5 (5,2)	1 (1,0)	0 (0,0)	4 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (4,6)	1 (0,5)	0 (0,0)
Abdominelle Beschwerden	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (3,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 97) n (%)			Eculizumab (N = 98) n (%)			Total (N = 195) n (%)		
	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4
Oberbauchschmerzen	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gastroösophageale Refluxkrankheit	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zahnschmerzen	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Colitis	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dyspepsie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zahnfleischblutung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hämorrhoiden	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Unterbauchschmerzen	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Bauchsteifigkeit	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zahnkaries	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dysphagie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Enterokolitis	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lebensmittelvergiftung	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gastritis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hämatochezie (Blutstuhl)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Reizdarmsyndrom	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lippenschmerzen	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schleimhautulzeration	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Odynophagie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Parodontale Erkrankungen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nabelbruch	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 97) n (%)			Eculizumab (N = 98) n (%)			Total (N = 195) n (%)		
	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**29 (29,9)**	**0 (0,0)**	**1 (1,0)**	**31 (31,6)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**60 (30,8)**	**0 (0,0)**	**1 (0,5)**
Grippeähnliche Krankheit	7 (7,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (8,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	15 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fieber (Pyrexie)	9 (9,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (5,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	14 (7,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Brustschmerzen	3 (3,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (9,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (6,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fatigue	6 (6,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (6,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	12 (6,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schmerzen an der Impfstelle	2 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (3,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Asthenie	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (3,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Beschwerden in der Brust	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schüttelfrost	2 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schmerzen an der Injektionsstelle	2 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nicht-herzbedingter Brustschmerz	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Peripheres Ödem	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schmerzen	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Achselschmerzen	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hyperthermia	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Gelenkschmerzen an der Injektionsstelle	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Unwohlsein	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Raumforderung	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schleimhautentzündung	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 97) n (%)			Eculizumab (N = 98) n (%)			Total (N = 195) n (%)		
	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4
Periphere Schwellung	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Thermoregulatorische Störung	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	**3 (3,1)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**1 (1,0)**	**0 (0,0)**	**3 (1,5)**	**1 (0,5)**	**0 (0,0)**
Okulärer Ikterus	2 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dilatation der Gallengänge	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Cholelithiasis (Gallenstein)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)
Erkrankungen des Immunsystems	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**2 (2,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**2 (1,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Lebensmittelallergie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Saisonale Allergie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**53 (54,6)**	**1 (1,0)**	**0 (0,0)**	**49 (50,0)**	**2 (2,0)**	**0 (0,0)**	**102 (52,3)**	**3 (1,5)**	**0 (0,0)**
Nasopharyngitis	21 (21,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	20 (20,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	41 (21,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infektion der oberen Atemwege	18 (18,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (10,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	28 (14,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rhinitis	5 (5,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (4,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gastroenteritis	2 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (3,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gastroenteritis viral	3 (3,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Influenza	2 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (3,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (2,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Oraler Herpes	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (3,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sinusitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (3,1)	1 (1,0)	0 (0,0)	3 (1,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
Harnwegsinfekt	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (3,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infektion der Atemwege	2 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,5)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 97) n (%)			Eculizumab (N = 98) n (%)			Total (N = 195) n (%)		
	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4
Zahninfektion	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gastrointestinale Infektion viral	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infektion der unteren Atemwege	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
Akute Pyelonephritis (Nierenbeckenentzündung)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
Virale Infektion	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Akute Sinusitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gerätebezogene Infektion	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ohreninfektion	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ohrläppchenentzündung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Follikulitis	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gastrointestinale Infektion	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pilzinfektion im Genitalbereich	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Otitis media chronisch	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)
Pyelonephritis (Nierenbeckenentzündung)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rhinovirusinfektion	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zahnabszess	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Virale Infektion der oberen Atemwege	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vulvovaginale Candidiasis	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vulvovaginale mykotische Infektion	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 97) n (%)			Eculizumab (N = 98) n (%)			Total (N = 195) n (%)		
	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	**9 (9,3)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**8 (8,2)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**17 (8,7)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Infusionsbedingte Reaktion	3 (3,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Prellung	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gliedmaßenverletzung	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Impf-komplikation	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sturz	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Handfraktur	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Muskelzerrung	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Posttraumatische Schmerzen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Prozedurale Kopfschmerzen	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Prozedurale Übelkeit	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Prozedurales Erbrechen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Speichenfraktur	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Thermische Verbrennung	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Untersuchungen	**2 (2,1)**	**0 (0,0)**	**1 (1,0)**	**3 (3,1)**	**2 (2,0)**	**0 (0,0)**	**5 (2,6)**	**2 (1,0)**	**1 (0,5)**
Alanin-Aminotransferase erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
Verlängerte aPTT	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)
Eisenwert im Blut verringert	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Herzgeräusche	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 97) n (%)			Eculizumab (N = 98) n (%)			Total (N = 195) n (%)		
	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)
International Normalized Ratio (INR) erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Thrombozytenzahl verringert	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	**2 (2,1)**	**1 (1,0)**	**0 (0,0)**	**2 (2,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**4 (2,1)**	**1 (0,5)**	**0 (0,0)**
Hyperglykämie	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)
Hypokaliämie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Diabetes mellitus Typ 2	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vitamin B12-Mangel	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vitamin D-Mangel	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	**23 (23,7)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**26 (26,5)**	**1 (1,0)**	**0 (0,0)**	**49 (25,1)**	**1 (0,5)**	**0 (0,0)**
Schmerzen in den Extremitäten	5 (5,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (4,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rückenschmerzen	4 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Arthralgie	3 (3,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (3,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Muskuloskelettale Schmerzen	2 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (5,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (3,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Myalgie	2 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (3,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nackenschmerzen	3 (3,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	5 (2,6)	1 (0,5)	0 (0,0)
Muskelspasmen	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (3,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Muskuloskelettale Steifheit	3 (3,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Flankenschmerzen	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 97) n (%)			Eculizumab (N = 98) n (%)			Total (N = 195) n (%)		
	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4
Bandscheiben-protrusion	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Muskelverspannungen	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Muskelschwäche	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Arthritis	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Knochenschmerzen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schleimbeutelentzündung	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gliederschmerzen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Muskelkontraktur	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Muskelermüdung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Brustmuskelschmerzen	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Osteoarthritis	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Periarthritis	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sehnen-entzündung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	**2 (2,1)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**1 (1,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**3 (1,5)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Akrochordon	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Basalzellkarzinom	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hämangiom	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	**30 (30,9)**	**0 (0,0)**	**1 (1,0)**	**22 (22,4)**	**3 (3,1)**	**0 (0,0)**	**52 (26,7)**	**3 (1,5)**	**1 (0,5)**
Kopf-schmerzen	26 (26,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	15 (15,3)	2 (2,0)	0 (0,0)	41 (21,0)	2 (1,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 97) n (%)			Eculizumab (N = 98) n (%)			Total (N = 195) n (%)		
	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4
Benommenheit	3 (3,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (7,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (5,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kreislaufinstabilität	2 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	3 (1,5)	1 (0,5)	0 (0,0)
Aufmerksamkeitsstörung	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Epilepsie	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Kopf-beschwerden	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypoästhesie	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gedächtnisschwäche	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Migräne	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Parästhesien	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ischialgie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Somnolenz	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tremor	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Psychiatrische Erkrankungen	**4 (4,1)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**2 (2,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**6 (3,1)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Insomnie	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Abnormale Träume	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
BurnoutSyndrom	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Depressive Verstimmung	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Euphorie	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schlafstörung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	**8 (8,2)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**5 (5,1)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**13 (6,7)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Chromaturie	3 (3,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 97) n (%)			Eculizumab (N = 98) n (%)			Total (N = 195) n (%)		
	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4
Dysurie	2 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pollakisurie	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hämoglobinurie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nykturie	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Niereninsuffizienz	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Harnröhrenprolaps	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	**1 (1,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**3 (3,1)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**4 (2,1)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Dysmenorrhoe	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Brustschmerzen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vaginalzyste	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**16 (16,5)**	**0 (0,0)**	**1 (1,0)**	**25 (25,5)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**41 (21,0)**	**0 (0,0)**	**1 (0,5)**
Husten	5 (5,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	10 (10,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	15 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Oropharyngeale Schmerzen	4 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (9,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	13 (6,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dyspnoe (Luftnot)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (6,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (3,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nasenbluten	3 (3,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (3,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (3,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Produktiver Husten	3 (3,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dysphonie	2 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
NebenhöhlenObstipation	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lungenversagen	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 97) n (%)			Eculizumab (N = 98) n (%)			Total (N = 195) n (%)		
	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4
Atemwegkongestion	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Allergische Rhinitis	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rhinorrhoe	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Halsreizung	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Engegefühl im Hals	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	**9 (9,3)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**5 (5,1)**	**1 (1,0)**	**0 (0,0)**	**14 (7,2)**	**1 (0,5)**	**0 (0,0)**
Hautausschlag	3 (3,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Aktinische Keratose	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ekzem	2 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hyperhidrose	2 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Juckreiz	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hautzyste	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rötung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Eingewachsener Nagel	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)
Photosensitivität	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Juckender Hautausschlag	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verhärtung der Haut	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Urtikaria (Nesselallergie)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Soziale Umstände	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**1 (1,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**1 (0,5)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Gehbehinderung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen	**2 (2,1)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**4 (4,1)**	**1 (1,0)**	**0 (0,0)**	**6 (3,1)**	**1 (0,5)**	**0 (0,0)**

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 97) n (%)			Eculizumab (N = 98) n (%)			Total (N = 195) n (%)		
	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4	Grad 1-2	Grad 3	Grad 4
Hypertonie	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	2 (1,0)	1 (0,5)	0 (0,0)
Hämatom	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hitzewallungen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Orthostatische Hypotonie	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Periphere Gefäßerkrankung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)

% = n/N*100.

UE schließen alle UE ein, die während oder nach der Verabreichung der ersten Studienmedikation aufgetreten sind.

Der Schweregrad von UE wurde anhand der CTCAE Version 4.03 oder neuer beurteilt. Dabei wurden folgende Definitionen angewandt: Grad 1 = mild; Grad 2 = moderat; Grad 3 = schwerwiegend; Grad 4 = lebensbedrohlich; Grad 5 = tödlich.

Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer SOC hatte, so wurde er/sie nur einmal für diese SOC für die schwerste Kategorie gezählt. Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer bevorzugten Bezeichnung hat, so wird er/sie nur einmal für diese bevorzugte Bezeichnung für die schwerste Kategorie gezählt.

Alle UE wurden anhand der MedDRA Version 20.1 codiert.

In Tabelle 4-150 ist das Auftreten von UE während der PEP nach SOC und PT und nach den jeweiligen Schweregraden dargestellt. Die Mehrheit der Patienten berichtete von UE der Schweregrade 1 oder 2. Der Anteil der Patienten mit UE des Schweregrads 3 betrug in der Ravulizumab-Gruppe 7,2 % und in der Eculizumab-Gruppe 14,3 %. Zwei Patienten der Ravulizumab-Gruppe berichteten von UE des Schweregrads 4. Dabei handelte es sich um Patient 0044-402, der ein UE in Form einer verringerten Thrombozytenzahl an Tag 183 erlitt sowie Patient 0395-402, der drei SUE – Hyperthermia, Epilepsie und Lungenversagen – an Tag 71 erlitt. Keiner der Ereignisse führte zu einer Unterbrechung oder Einstellung der Behandlung.

Unerwünschte Ereignisse nach Kausalität

Primäre Evaluationsphase (PEP)

Tabelle 4-151: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT und nach Kausalität in der PEP der Studie ALXN1210-PNH-302 (Safety Set) mit Ravulizumab

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 97)		Eculizumab (N = 98)		Total (N = 195)	
	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert
Patienten mit UE	**24 (24,7)**	**61 (62,9)**	**14 (14,3)**	**72 (73,5)**	**38 (19,5)**	**133 (68,2)**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (1,0)	7 (7,2)	1 (1,0)	9 (9,2)	2 (1,0)	16 (8,2)
Hämolyse	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	3 (3,1)	2 (1,0)	3 (1,5)
Anämie	0 (0,0)	6 (6,2)	0 (0,0)	3 (3,1)	0 (0,0)	9 (4,6)
Erhöhte Neigung zu Bluterguss	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Eisenmangelanämie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,0)	0 (0,0)	2 (1,0)
Leukopenie	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Neutropenie	0 (0,0)	2 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)
Thrombozytopenie	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Herzerkrankungen	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**1 (1,0)**	**2 (2,0)**	**1 (0,5)**	**2 (1,0)**
Perikarderguss	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)
Bradykardie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Palpitationen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,0)	0 (0,0)	2 (1,0)
Sinuatrialer Block	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	**0 (0,0)**	**6 (6,2)**	**0 (0,0)**	**4 (4,1)**	**0 (0,0)**	**10 (5,1)**
OhrenObstipation	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Ohrbeschwerden	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Ohrenschmerzen	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	2 (2,0)	0 (0,0)	3 (1,5)
Morbus Menière	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 97)		Eculizumab (N = 98)		Total (N = 195)	
	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert
Tinnitus	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Schwindel	0 (0,0)	2 (2,1)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	3 (1,5)
Endokrine Erkrankungen	**0 (0,0)**	**1 (1,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**1 (0,5)**
Raumforderung an der Schilddrüse	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Augenerkrankungen	**0 (0,0)**	**2 (2,1)**	**0 (0,0)**	**5 (5,1)**	**0 (0,0)**	**7 (3,6)**
Hyposphagma	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Augenblutung	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Verschwommene Sicht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (3,1)	0 (0,0)	3 (1,5)
Reduzierte Sehschärfe	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Glaskörpertrübung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**4 (4,1)**	**29 (29,9)**	**4 (4,1)**	**31 (31,6)**	**8 (4,1)**	**60 (30,8)**
Abdominelle Beschwerden	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	2 (2,0)	2 (1,0)	2 (1,0)
Übelkeit	1 (1,0)	7 (7,2)	1 (1,0)	8 (8,2)	2 (1,0)	15 (7,7)
Bauchsteifigkeit	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)
Obstipation	0 (0,0)	7 (7,2)	1 (1,0)	4 (4,1)	1 (0,5)	11 (5,6)
Diarrhoe	0 (0,0)	9 (9,3)	1 (1,0)	6 (6,1)	1 (0,5)	15 (7,7)
Lippenschmerzen	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)
Erbrechen	0 (0,0)	6 (6,2)	1 (1,0)	3 (3,1)	1 (0,5)	9 (4,6)
Abdominelle Schmerzen	0 (0,0)	6 (6,2)	0 (0,0)	9 (9,2)	0 (0,0)	15 (7,7)
Unterbauchschmerzen	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Oberbauchschmerzen	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	2 (2,0)	0 (0,0)	3 (1,5)
Colitis	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	2 (1,0)
Zahnkaries	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Dyspepsie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,0)	0 (0,0)	2 (1,0)
Dysphagie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Enterokolitis	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Lebensmittelvergiftung	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Gastritis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Refluxkrankheit	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	2 (2,0)	0 (0,0)	3 (1,5)
Zahnfleischblutung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,0)	0 (0,0)	2 (1,0)
Hämatochezie (Blutstuhl)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Hämorrhoiden	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	2 (1,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 97)		Eculizumab (N = 98)		Total (N = 195)	
	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert
Reizdarmsyndrom	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Schleimhautulzeration	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Odynophagie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
parodontale Erkrankungen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Zahnschmerzen	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	2 (2,0)	0 (0,0)	3 (1,5)
Nabelbruch	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**7 (7,2)**	**23 (23,7)**	**4 (4,1)**	**27 (27,6)**	**11 (5,6)**	**50 (25,6)**
Grippeähnliche Krankheit	4 (4,1)	3 (3,1)	2 (2,0)	6 (6,1)	6 (3,1)	9 (4,6)
Fatigue	2 (2,1)	4 (4,1)	0 (0,0)	6 (6,1)	2 (1,0)	10 (5,1)
Asthenie	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (1,0)	2 (2,0)	1 (0,5)	3 (1,5)
Schüttelfrost	1 (1,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)
Hyperthermia	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)
Nicht-herzbedingter Brustschmerz	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (1,0)	1 (0,5)	1 (0,5)
Fieber (Pyrexie)	0 (0,0)	9 (9,3)	1 (1,0)	4 (4,1)	1 (0,5)	13 (6,7)
Achselschmerzen	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Beschwerden in der Brust	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	2 (2,0)	0 (0,0)	3 (1,5)
Brustschmerzen	0 (0,0)	3 (3,1)	0 (0,0)	9 (9,2)	0 (0,0)	12 (6,2)
Gelenkschmerzen an der Injektionsstelle	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Schmerzen an der Injektionsstelle	0 (0,0)	2 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)
Unwohlsein	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Raumforderung	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Schleimhautentzündung	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Peripheres Ödem	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,0)	0 (0,0)	2 (1,0)
Schmerzen	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	2 (1,0)
Periphere Schwellung	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Thermoregulatorische Störung	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Schmerzen an der Impfstelle	0 (0,0)	2 (2,1)	0 (0,0)	3 (3,1)	0 (0,0)	5 (2,6)
Leber- und	**0 (0,0)**	**3 (3,1)**	**0 (0,0)**	**1 (1,0)**	**0 (0,0)**	**4 (2,1)**

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 97)		Eculizumab (N = 98)		Total (N = 195)	
	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert
Gallenerkrankungen						
Dilatation der Gallengänge	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Cholelithiasis (Gallenstein)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Okulärer Ikterus	0 (0,0)	2 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)
Erkrankungen des Immunsystems	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**2 (2,0)**	**0 (0,0)**	**2 (1,0)**
Lebensmittelallergie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Saisonale Allergie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**5 (5,2)**	**49 (50,5)**	**3 (3,1)**	**48 (49,0)**	**8 (4,1)**	**97 (49,7)**
Gastroenteritis viral	1 (1,0)	2 (2,1)	1 (1,0)	1 (1,0)	2 (1,0)	3 (1,5)
Nasopharyngitis	1 (1,0)	20 (20,6)	1 (1,0)	19 (19,4)	2 (1,0)	39 (20,0)
Infektion der oberen Atemwege	2 (2,1)	16 (16,5)	0 (0,0)	10 (10,2)	2 (1,0)	26 (13,3)
Influenza	0 (0,0)	2 (2,1)	1 (1,0)	2 (2,0)	1 (0,5)	4 (2,1)
Oraler Herpes	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (3,1)	1 (0,5)	3 (1,5)
Infektion der Atemwege	0 (0,0)	2 (2,1)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	2 (1,0)
Rhinovirus-Infektion	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)
Akute Sinusitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Gerätebezogene Infektion	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Ohreninfektion	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Ohrläppchenentzündung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Follikulitis	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Gastroenteritis	0 (0,0)	2 (2,1)	0 (0,0)	4 (4,1)	0 (0,0)	6 (3,1)
Gastrointestinale Infektion	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Gastrointestinale Infektion viral	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	2 (1,0)
Pilzinfektion im Genitalbereich	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Infektion der unteren Atemwege	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	2 (1,0)
Otitis media chronisch	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Pyelonephritis (Nierenbeckenentzündung)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Akute Pyelonephritis (Nierenbeckenentzündung)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	2 (1,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 97)		Eculizumab (N = 98)		Total (N = 195)	
	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert
Rhinitis	0 (0,0)	5 (5,2)	0 (0,0)	4 (4,1)	0 (0,0)	9 (4,6)
Sinusitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (4,1)	0 (0,0)	4 (2,1)
Zahnabszess	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Zahninfektion	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	2 (2,0)	0 (0,0)	3 (1,5)
Harnwegsinfekt	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	3 (3,1)	0 (0,0)	4 (2,1)
Virale Infektion	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,0)	0 (0,0)	2 (1,0)
Virale Infektion der oberen Atemwege	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Vulvovaginale Candidiasis	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Vulvovaginale mykotische Infektion	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	**3 (3,1)**	**6 (6,2)**	**1 (1,0)**	**7 (7,1)**	**4 (2,1)**	**13 (6,7)**
Infusionsbedingte Reaktion	2 (2,1)	1 (1,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	3 (1,5)	1 (0,5)
Prozedurale Kopfschmerzen	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)
Prellung	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	2 (1,0)
Sturz	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Handfraktur	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Gliedmaßenverletzung	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	2 (1,0)
Muskelzerrung	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Posttraumatische Schmerzen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Prozedurale Übelkeit	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Prozedurales Erbrechen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Speichenfraktur	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Thermische Verbrennung	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Impfkomplikation	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,0)	0 (0,0)	2 (1,0)
Untersuchungen	**0 (0,0)**	**3 (3,1)**	**0 (0,0)**	**5 (5,1)**	**0 (0,0)**	**8 (4,1)**
Verlängerte aPTT	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Alanin-Aminotransferase erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,0)	0 (0,0)	2 (1,0)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Eisenwert im Blut	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 97)		Eculizumab (N = 98)		Total (N = 195)	
	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert
verringert						
Herzgeräusche	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
International Normalized Ratio (INR) erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Thrombozytenzahl verringert	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	**0 (0,0)**	**3 (3,1)**	**0 (0,0)**	**2 (2,0)**	**0 (0,0)**	**5 (2,6)**
Hyperglykämie	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Hypokaliämie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Diabetes mellitus Typ 2	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Vitamin B12-Mangel	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Vitamin D-Mangel	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	**3 (3,1)**	**20 (20,6)**	**2 (2,0)**	**25 (25,5)**	**5 (2,6)**	**45 (23,1)**
Rückenschmerzen	1 (1,0)	3 (3,1)	0 (0,0)	4 (4,1)	1 (0,5)	7 (3,6)
Flankenschmerzen	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	1 (0,5)
Muskelspasmen	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (3,1)	1 (0,5)	3 (1,5)
Myalgie	1 (1,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	4 (4,1)	1 (0,5)	5 (2,6)
Nackenschmerzen	1 (1,0)	2 (2,1)	0 (0,0)	3 (3,1)	1 (0,5)	5 (2,6)
Schmerzen in den Extremitäten	0 (0,0)	5 (5,2)	1 (1,0)	3 (3,1)	1 (0,5)	8 (4,1)
Arthralgie	0 (0,0)	3 (3,1)	0 (0,0)	4 (4,1)	0 (0,0)	7 (3,6)
Arthritis	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Knochenschmerzen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Schleimbeutelentzündung	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Bandscheibenprotrusion	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	2 (1,0)
Gliederschmerzen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Muskelkontraktur	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Muskelermüdung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Muskelverspannungen	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	2 (1,0)
Muskelschwäche	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	2 (1,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 97)		Eculizumab (N = 98)		Total (N = 195)	
	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert
Brustmuskelschmerzen	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Muskuloskelettale Schmerzen	0 (0,0)	2 (2,1)	0 (0,0)	5 (5,1)	0 (0,0)	7 (3,6)
Muskuloskelettale Steifheit	0 (0,0)	3 (3,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,5)
Osteoarthritis	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Periarthritis	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Sehnenentzündung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	**0 (0,0)**	**2 (2,1)**	**0 (0,0)**	**1 (1,0)**	**0 (0,0)**	**3 (1,5)**
Akrochordon	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Basalzellkarzinom	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Hämangiom	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Erkrankungen des Nervensystems	**13 (13,4)**	**18 (18,6)**	**5 (5,1)**	**20 (20,4)**	**18 (9,2)**	**38 (19,5)**
Kopfschmerzen	12 (12,4)	14 (14,4)	4 (4,1)	13 (13,3)	16 (8,2)	27 (13,8)
Benommenheit	1 (1,0)	2 (2,1)	0 (0,0)	7 (7,1)	1 (0,5)	9 (4,6)
Epilepsie	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)
Kopfbeschwerden	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)
Somnolenz	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)
Aufmerksamkeitsstörung	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Hypoästhesie	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Gedächtnisschwäche	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Migräne	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Parästhesien	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Kreislaufinstabilität	0 (0,0)	2 (2,1)	0 (0,0)	2 (2,0)	0 (0,0)	4 (2,1)
Ischialgie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Tremor	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Psychiatrische Erkrankungen	**0 (0,0)**	**4 (4,1)**	**0 (0,0)**	**2 (2,0)**	**0 (0,0)**	**6 (3,1)**
Abnormale Träume	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Burnout-Syndrom	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Depressive Verstimmung	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Euphorie	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 97)		Eculizumab (N = 98)		Total (N = 195)	
	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert
Insomnie	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	2 (1,0)
Schlafstörung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	**0 (0,0)**	**8 (8,2)**	**0 (0,0)**	**5 (5,1)**	**0 (0,0)**	**13 (6,7)**
Chromaturie	0 (0,0)	3 (3,1)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	4 (2,1)
Dysurie	0 (0,0)	2 (2,1)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	3 (1,5)
Hämoglobinurie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Nykturie	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Pollakisurie	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	2 (1,0)
Niereninsuffizienz	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Harnröhrenprolaps	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	**0 (0,0)**	**1 (1,0)**	**0 (0,0)**	**3 (3,1)**	**0 (0,0)**	**4 (2,1)**
Brustschmerzen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Dysmenorrhoe	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	2 (1,0)
Vaginalzyste	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**4 (4,1)**	**13 (13,4)**	**3 (3,1)**	**22 (22,4)**	**7 (3,6)**	**35 (17,9)**
Oropharyngeale Schmerzen	2 (2,1)	2 (2,1)	2 (2,0)	7 (7,1)	4 (2,1)	9 (4,6)
Nasenbluten	1 (1,0)	2 (2,1)	1 (1,0)	2 (2,0)	2 (1,0)	4 (2,1)
Produktiver Husten	2 (2,1)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	2 (1,0)	2 (1,0)
Dyspnoe (Luftnot)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	5 (5,1)	1 (0,5)	5 (2,6)
Lungenversagen	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)
Engegefühl im Hals	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)
Husten	0 (0,0)	5 (5,2)	0 (0,0)	10 (10,2)	0 (0,0)	15 (7,7)
Dysphonie	0 (0,0)	2 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)
Atemwegkongestion	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Allergische Rhinitis	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Rhinorrhoe	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
NebenhöhlenObstipation	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	2 (1,0)
Halsreizung	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Erkrankungen der Haut und des	**2 (2,1)**	**7 (7,2)**	**0 (0,0)**	**6 (6,1)**	**2 (1,0)**	**13 (6,7)**

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 97)		Eculizumab (N = 98)		Total (N = 195)	
	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert
Unterhautzellgewebes						
Photosensitivität	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)
Juckreiz	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,5)	1 (0,5)
Aktinische Keratose	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	2 (1,0)
Hautzyste	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Ekzem	0 (0,0)	2 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)
Rötung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Hyperhidrose	0 (0,0)	2 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,0)
Eingewachsener Nagel	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Hautausschlag	0 (0,0)	3 (3,1)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	4 (2,1)
Juckender Hautausschlag	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Verhärtung der Haut	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Urtikaria (Nesselallergie)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Soziale Umstände	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**1 (1,0)**	**0 (0,0)**	**1 (0,5)**
Gehbehinderung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Gefäßerkrankungen	**0 (0,0)**	**2 (2,1)**	**0 (0,0)**	**5 (5,1)**	**0 (0,0)**	**7 (3,6)**
Hämatom	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Hitzewallungen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Hypertonie	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	2 (2,0)	0 (0,0)	3 (1,5)
Orthostatische Hypotonie	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Periphere Gefäßerkrankung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)

Anmerkungen: Therapieassoziierte UE schließen alle UE ein, die während oder nach der Verabreichung der ersten Studienmedikation aufgetreten sind.
Prozentangaben basieren auf der absoluten Anzahl an Patienten je Behandlungsgruppe.
Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer SOC hat, so wird er/sie nur einmal für diese SOC für die am stärksten mit der Studienmedikation zusammenhängende Kategorie gezählt. Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer bevorzugten Bezeichnung hat, so wird er/sie nur einmal für diese bevorzugte Bezeichnung für die am stärksten mit der Studienmedikation zusammenhängende Kategorie gezählt.
Therapieassoziierte UE schließen alle Ereignisse ein, die vom Prüfarzt als möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv mit der Studienmedikation zusammenhängend eingeschätzt wurden. Nicht therapieassoziierte UE umfassen alle Ereignisse, die vom Prüfarzt als nicht oder unwahrscheinlich mit der Studienmedikation zusammenhängend eingeschätzt wurden.
Alle UE wurden anhand der MedDRA Version 20.1 codiert.

Tabelle 4-151 zeigt das Auftreten von UE während der PEP nach SOC und PT und nach Kausalität. Der Anteil der Patienten mit UE, die vom Prüfarzt als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend eingeschätzt wurden, war in der Ravulizumab-Gruppe (24,7 %) höher als in der Eculizumab-Gruppe (14,3 %). Die am

häufigsten berichteten UE, die mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend eingeschätzt wurden, waren der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ zuzuordnen, wovon 13 Patienten (13,4 %) in der Ravulizumab-Gruppe und 5 Patienten (5,1 %) in der Eculizumab-Gruppe berichteten. Dabei waren 12,4 % der Patienten in der Ravulizumab-Gruppe und 4,1 % der Patienten in der Eculizumab-Gruppe von Kopfschmerzen betroffen, die als in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingeschätzt wurden. Daneben wurden bei elf Patienten „Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (Ravulizumab: n = 7 [7,2 %], Eculizumab: n = 4 [4,1 %]) festgestellt, die ebenfalls einen Zusammenhang zur Studienmedikation aufwiesen.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Kausalität

Primäre Evaluationsphase (PEP)

Tabelle 4-152: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT und nach Kausalität in der PEP der Studie ALXN1210-PNH-302 (Safety Set) mit Ravulizumab

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 97)		Eculizumab (N = 98)		Total (N = 195)	
	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert
Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen	**1 (1,0)**	**3 (3,1)**	**1 (1,0)**	**7 (7,1)**	**2 (1,0)**	**10 (5,1)**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**2 (2,0)**	**0 (0,0)**	**2 (1,0)**
Hämolyse	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,0)	0 (0,0)	2 (1,0)
Herzerkrankungen	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**1 (1,0)**	**0 (0,0)**	**1 (0,5)**
Palpitationen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**0 (0,0)**	**1 (1,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**1 (0,5)**
Colitis	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**1 (1,0)**	**0 (0,0)**	**1 (1,0)**	**2 (2,0)**	**2 (1,0)**	**2 (1,0)**
Hyperthermia	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)
Fieber (Pyrexie)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	2 (2,0)	1 (0,5)	2 (1,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**1 (1,0)**	**0 (0,0)**	**1 (0,5)**
Cholelithiasis (Gallenstein)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**0 (0,0)**	**2 (2,1)**	**0 (0,0)**	**1 (1,0)**	**0 (0,0)**	**3 (1,5)**
Influenza	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 97)		Eculizumab (N = 98)		Total (N = 195)	
	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert	Therapie-assoziiert	Nicht therapie-assoziiert
Infektion der unteren Atemwege	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Akute Pyelonephritis (Nierenbeckenentzündung)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,5)
Erkrankungen des Nervensystems	**1 (1,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**1 (0,5)**	**0 (0,0)**
Epilepsie	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**1 (1,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**1 (0,5)**	**0 (0,0)**
Lungenversagen	1 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,5)	0 (0,0)

UE schließen alle UE ein, die während oder nach der Verabreichung der ersten Studienmedikation aufgetreten sind.

Prozentangaben basieren auf der absoluten Anzahl an Patienten je Behandlungsgruppe.

Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer SOC hat, so wird er/sie nur einmal für diese SOC für die am stärksten mit der Studienmedikation zusammenhängende Kategorie gezählt. Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer bevorzugten Bezeichnung hat, so wird er/sie nur einmal für diese bevorzugte Bezeichnung für die am stärksten mit der Studienmedikation zusammenhängende Kategorie gezählt.

Therapieassoziierte UE schließen alle Ereignisse ein, die vom Prüfarzt als möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv mit der Studienmedikation zusammenhängend eingeschätzt wurden. Nicht therapieassoziierte UE umfassen alle Ereignisse, die vom Prüfarzt als nicht oder unwahrscheinlich mit der Studienmedikation zusammenhängend eingeschätzt wurden.

Alle UE wurden anhand der MedDRA Version 20.1 codiert.

Tabelle 4-152 zeigt das Auftreten von SUE während der PEP nach SOC und PT und nach Kausalität. Insgesamt wurden vier SUE vom Prüfarzt als mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend eingeschätzt. Dabei handelte es sich um Hyperthermia, Epilepsie und Lungenversagen des Patienten 0395-402 aus der Ravulizumab-Gruppe und Fieber (Pyrexie) des Patienten 0615-402 aus der Eculizumab-Gruppe.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Primäre Evaluationsphase (PEP)

Tabelle 4-153: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse nach SOC und PT und in der PEP der Studie ALXN1210-PNH-302 (Safety Set) mit Ravulizumab

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 97)		Eculizumab (N = 98)		Total (N = 195)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Patienten mit unerwünschten	**10 (10,3)**	**13**	**5 (5,1)**	**5**	**15 (7,7)**	**18**

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 97)		Eculizumab (N = 98)		Total (N = 195)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Ereignissen von besonderem Interesse						
Infusionsreaktionen	**8 (8,2)**	**10**	**3 (3,1)**	**3**	**11 (5,6)**	**13**
Infusionsbedingte Reaktion	3 (3,1)	4	1 (1,0)	1	4 (2,1)	5
Hautausschlag	3 (3,1)	3	1 (1,0)	1	4 (2,1)	4
Ekzem	2 (2,1)	2	0 (0,0)	0	2 (1,0)	2
Juckender Hautausschlag	0 (0,0)	0	1 (1,0)	1	1 (0,5)	1
Allergische Rhinitis	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Weitere schwerwiegende Infektionen	**2 (2,1)**	**2**	**1 (1,0)**	**1**	**3 (1,5)**	**3**
Influenza	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Infektion der unteren Atemwege	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Akute Pyelonephritis (Nierenbeckenentzündung)	0 (0,0)	0	1 (1,0)	1	1 (0,5)	1
Angioödem	**1 (1,0)**	**1**	**0 (0,0)**	**0**	**1 (0,5)**	**1**
Urtikaria (Nesselallergie)	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Herzerkrankungen	**0 (0,0)**	**0**	**1 (1,0)**	**1**	**1 (0,5)**	**1**
Palpitationen	0 (0,0)	0	1 (1,0)	1	1 (0,5)	1

% = n/N*100. E = Anzahl der Ereignisse.

UE schließen alle UE ein, die während oder nach der Verabreichung der ersten Studienmedikation aufgetreten sind.

Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer SOC hat, so wird er/sie nur einmal für diese SOC gezählt. Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer bevorzugten Bezeichnung hat, so wird er/sie nur einmal für diese bevorzugte Bezeichnung gezählt.

Alle UE wurden anhand der MedDRA Version 20.1 codiert.

Tabelle 4-153 zeigt das Auftreten von UE von besonderem Interesse während der PEP nach SOC und PT. Insgesamt erlebten 7,7 % der Patienten (10,3 % der Patienten in der Ravulizumab-Gruppe und 5,1 % der Patienten in der Eculizumab-Gruppe) mindestens ein UE von besonderem Interesse. Die am häufigsten berichteten UE von besonderem Interesse waren der SOC „Infusionsreaktionen“ zuzuordnen. Die entsprechenden PT wurden durch einen vorbestimmten Algorithmus festgelegt, wobei die Festlegung unabhängig von dem Zusammenhang mit der Studienmedikation und dem Zeitpunkt der Verabreichung des Studienmedikaments erfolgte. Insgesamt traten Infusionsreaktionen nur selten auf und wiesen durchweg den Schweregrad 1 oder 2 auf. Zwei UE von besonderem Interesse traten während der Verabreichung der Studienmedikation auf. Ein Patient aus der Ravulizumab-Gruppe berichtete von einer temporären infusionsbedingten Reaktion vom Schweregrad 1 – Blutdrucksenkung – am Tag 16, welche keine Medikation erforderte. Darüber hinaus berichtete ein weiterer Patient aus der Eculizumab-Gruppe von einer temporären

infusionsbedingten Reaktion – infusionsbedingte Schmerzen – am Tag 154, welche ebenfalls keine Medikation erforderte. Alle UE von besonderem Interesse erstreckten sich nur auf die PEP.

Extensionsphase (EP)

Tabelle 4-154: Auftreten unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse bis Woche 52 der EP aus RCT ALXN1210-PNH-302 (Safety Set) mit Ravulizumab

Systemorganklassen (SOCs) Bevorzugte Bezeichnung (PT)	Ravulizumab (N = 96)		Eculizumab zu Ravulizumab (N = 95)	
	n (%)	E	n (%)	E
Ravulizumab				
Infusionsreaktionen	**2 (2,1)**	**3**	**1 (1,1)**	**2**
Hautausschlag	1 (1,0)	1		
Infusionsbedingte Reaktion	1 (1,0)	1	1 (1,1)	2
Hautausschlag makular	1 (1,0)	1		
Weitere schwerwiegende Infektionen	**3 (3,1)**	**3**	2 (2,1)	2
Influenza	1 (1,0)	1	–	–
Pharyngitis	1 (1,0)	1	–	–
Pneumonie	1 (1,0)	1	–	–
Gastroenteritis	–	–	1 (1,1)	1
Influenza	–	–	1 (1,1)	1

% = n/N*100. E = Anzahl der Ereignisse.

UE schließen alle UE ein, die während oder nach der Verabreichung der ersten Studienmedikation aufgetreten sind.

Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer SOC hat, so wird er/sie nur einmal für diese SOC gezählt. Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer bevorzugten Bezeichnung hat, so wird er/sie nur einmal für diese bevorzugte Bezeichnung gezählt.

Alle UE wurden anhand der MedDRA Version 20.1 codiert.

In Tabelle 4-154 sind die bis Woche 52 der EP der Studie ALXN1210-PNH-302 aufgetretenen UE von besonderem Interesse dargestellt. Im Ravulizumab-Arm wurden insgesamt drei Ereignisse in Form von Infusionsreaktionen festgestellt, die bei jeweils einem Patienten (1,0 %) zu Hautausschlag, einer infusionsbedingten Reaktion und makularem Hautauschlag führten. Weitere schwerwiegende Infektionen traten bei insgesamt drei Patienten (3/96 Patienten, 3,1 %) auf und äußerten sich jeweils als Influenza (1/96 Patienten, 1 %), Pharyngitis (1/96 Patienten, 1 %) sowie Pneumonie (1/96 Patienten, 1 %).

Im Eculizumab-zu-Ravulizumab-Arm traten innerhalb der ersten 6 Monate der EP bei einem Patienten (1/95 Patienten, 1,1 %) insgesamt zwei infusionsbedingte Reaktionen auf. Weitere

schwerwiegende Infektionen wurden innerhalb der ersten 6 Monate der EP bei zwei Patienten (2/95, 2,1 %) beobachtet und führten bei jeweils einem Patienten (1/95 Patienten, 1,1 %) zu einer Gastroenteritis und Influenza.

Immunogenität

Tabelle 4-155: Anzahl (n (%)) der Patienten mit ADA im Studienverlauf aus RCT ALXN1210-PNH-302 (Safety Set) mit Ravulizumab

Visite	Alle Patienten		Patienten mit negativem ADA-Befund zur Baseline	
	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab zu Ravulizumab (N = 98)	Ravulizumab (N = 93)	Eculizumab zu Ravulizumab (N = 98)
Baseline (PEP)				
Negativ	93 (95,9)	98 (100,0)	93 (100,0)	98 (100,0)
Positiv	4 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Unbestimmt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tag 71 (PEP)				
Negativ	94 (96,9)	95 (96,9)	92 (98,9)	95 (96,9)
Positiv	2 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Unbestimmt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tag 127 (PEP)				
Negativ	94 (96,9)	94 (95,9)	92 (98,9)	94 (95,9)
Positiv	2 (2,1)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,0)
Unbestimmt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tag 183 (PEP)				
Negativ	95 (97,9)	94 (95,9)	91 (97,8)	94 (95,9)
Positiv	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Unbestimmt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tag 253 (EP)				
Negativ	95 (97,9)	94 (95,9)	91 (97,8)	94 (95,9)
Positiv	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Unbestimmt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tag 365 (EP)				
Negativ	93 (95,9)	91 (92,9)	89 (95,7)	91 (92,9)
Positiv	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Unbestimmt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Prozentuale Angaben basieren auf den Patientenzahlen in der jeweiligen Spalte. Der Datenschnitt für die Woche 52 erfolgte am 7. September 2018.
Die Proben zur Bestimmung von ADA wurden jeweils vor Gabe der Studienmedikation genommen.

Tabelle 4-156: Anzahl (n (%)) der Patienten mit neutralisierenden ADA in der PEP aus RCT ALXN1210-PNH-302 (Safety Set) mit Ravulizumab

Visite	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab zu Ravulizumab (N = 98)
Tag 1		
Negativ	4 (4,1)	0 (0,0)
Positiv	0 (0,0)	0 (0,0)
Unbestimmt	0 (0,0)	0 (0,0)
Tag 71		
Negativ	2 (2,1)	0 (0,0)
Positiv	0 (0,0)	0 (0,0)
Unbestimmt	0 (0,0)	0 (0,0)
Tag 127		
Negativ	2 (2,1)	1 (1,0)
Positiv	0 (0,0)	0 (0,0)
Unbestimmt	0 (0,0)	0 (0,0)
Prozentuale Angaben basieren auf den Patientenzahlen in der jeweiligen Gruppe. Tests zu neutralisierenden ADA wurden nur an Proben durchgeführt, die ADA positiv sind. Die Proben zur Bestimmung von ADA wurden jeweils vor Gabe der Studienmedikation genommen.		

Tabelle 4-157: Anzahl (n (%)) der Patienten mit Antikörpern mit einer Kreuzreaktivität mit Eculizumab in der PEP aus RCT ALXN1210-PNH-302 (Safety Set) mit Ravulizumab

Visite	Ravulizumab (N = 97)
Tag 1	
Negativ	4 (4,1)
Positiv	0 (0,0)
Unbestimmt	0 (0,0)
Tag 71	
Negativ	2 (2,1)
Positiv	0 (0,0)
Unbestimmt	0 (0,0)
Tag 127	
Negativ	1 (1,0)
Positiv	1 (1,0)
Unbestimmt	0 (0,0)
Prozentuale Angaben basieren auf den Patientenzahlen in der jeweiligen Gruppe. Tests zur Kreuzreaktivität mit Eculizumab wurden nur für Ravulizumab-Patienten durchgeführt, die ADA-positiv waren.	

Zum Zeitpunkt der Baseline, d.h. vor der ersten Gabe der Studienmedikation wurden bereits bei insgesamt 4 Patienten der Ravulizumab-Gruppe ADA nachgewiesen (siehe Tabelle 4-155). Im Verlauf der Studie ALXN1210-PNH-302 lagen in der Ravulizumab-Gruppe an den Tagen 71 und 127 jeweils für zwei Patienten positive Nachweise für ADA vor. In der Eculizumab-Gruppe wurden an Tag 127 bei einem Patienten ADA nachgewiesen. Von den Patienten, bei denen zur Baseline keine ADA nachgewiesen werden konnten, lag im Studienverlauf lediglich bei einem Patienten der Eculizumab-Gruppe an Tag 127 ein positiver Nachweis für ADA vor. Auch hier handelte es sich um einen singulären Befund zu einer einzelnen Studienvisite.

Neutralisierende ADA wurden in der Studie ALXN1210-PNH-302 bis Tag 183 bei keinem Studienteilnehmer nachgewiesen (siehe Tabelle 4-156). Gegen Ravulizumab gerichtete Antikörper mit einer Kreuzreaktivität mit Eculizumab wurden lediglich an Tag 127 bei einem mit Ravulizumab behandelten Patienten nachgewiesen (siehe Tabelle 4-157).

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

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da die Krankheitscharakteristika zur Baseline der in Studie ALXN1210-PNH-301 untersuchten Komplementinhibitor-naiven Patienten nicht ausreichend mit den Krankheitscharakteristika der in Studie ALXN1210-PNH-302 untersuchten und bereits mit Eculizumab behandelten Patienten vergleichbar waren.

4.3.1.3.10 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

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

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

4.3.1.3.10.1 Hämolyse

Subgruppenanalyse nach Geschlecht

Eine Subgruppenanalyse nach Geschlecht mittels GEE-Analyse zur Bestimmung der adjustierten Prävalenz von LDH-N und des 95 %-KI der adjustierten Prävalenz sowie der OR und dem 95 %-KI der OR war in der Studie ALXN1210-PNH-301 für die PEP a priori geplant. Für die Studie ALXN1210-PNH-302 wurde diese Analyse post-hoc durchgeführt. Um eine mögliche Effektmodifikation von LDH-N durch das Merkmal Geschlecht statistisch zu testen, wurde für beide Studien dem GEE-Modell jeweils im Rahmen einer explorativen, post-hoc, ohne Korrektur für multiples Testen durchgeführten Subgruppenanalyse ein zusätzlicher Term für die Interaktion der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) mit dem Merkmal Geschlecht (männlich vs. weiblich) hinzugefügt.

Eine Subgruppenanalyse nach Geschlecht für die prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline und des 95 %-KI anhand des MMRM wurde für die PEP in der Studie ALXN1210-PNH-301 post-hoc durchgeführt (LS-Mittelwerte und 95 %-KI). Außerdem wurde für jede Studienvisite im Rahmen dieser MMRM-Analyse eine Schätzung der Differenz der prozentualen Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline zwischen den Behandlungsarmen vorgenommen (LS-Mittelwerte und 95 %-KI). Diese Analysen waren in Studie ALXN1210-PNH-302 a priori geplant. Um eine mögliche Effektmodifikation der prozentualen Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline durch das Merkmal Geschlecht statistisch zu testen, wurden für beide Studien dem MMRM jeweils im Rahmen einer explorativen, post-hoc, ohne Korrektur für multiples Testen durchgeführten Subgruppenanalyse Terme für die Interaktion der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) mit dem Merkmal Geschlecht (männlich vs. weiblich) hinzugefügt (Behandlung X Geschlecht, Behandlung X Geschlecht X Studienvisite).

ALXN1210-PNH-301

LDH-N

Tabelle 4-158: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Geschlecht für LDH-N bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Behandlungseffekt
Männlich			
Adjustierte Prävalenz von LDH-N	0,570	0,433	–

95 %-KI der adjustierten Prävalenz	(0,465; 0,669)	(0,333; 0,539)	–
OR	–	–	1,736
95 %-KI der OR	–	–	(0,991; 3,042)
Weiblich			
Adjustierte Prävalenz von LDH-N	0,476	0,580	–
95 %-KI der adjustierten Prävalenz	(0,356; 0,598)	(0,467; 0,686)	–
OR	–	–	0,656
95 %-KI der OR	–	–	(0,361; 1,194)
p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht = 0,0245			
LDH-N bezieht sich auf einen LDH-Spiegel von ≤ 1-fach ULN von Tag 29 bis Tag 183.			

Die Ergebnisse der für die Studie ALXN1210-PNH-301 a priori geplanten sowie post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse nach Geschlecht für LDH-N sind in Tabelle 4-158 dargestellt. Die OR für den Unterschied der Häufigkeit von LDH-N zwischen der Behandlung mit Ravulizumab und der Behandlung mit Eculizumab lag für Männer bei 1,736 (95 %-KI = [0,991; 3,042]) und für Frauen bei 0,656 (95 %-KI = [0,361; 1,194]). Die Interaktion zwischen der Behandlung und dem Geschlecht erreichte nominelle Signifikanz (p = 0,0245). Bei der Interpretation dieser Ergebnisse sind jedoch die große Zahl an post-hoc durchgeführten Subgruppenanalysen sowie deren explorative Natur zu berücksichtigen. Zudem waren die Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach Geschlecht zwischen den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 nicht konsistent und es existiert keine plausible medizinische Rationale für die Erklärung etwaiger Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Insgesamt kann für die LDH-N deher keine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht angenommen werden.

Prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline

Tabelle 4-159: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline anhand des MMRM bis Tag 183 (Woche 26) nach Geschlecht aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Männlich			
Tag 8			
LS-Mittelwert (SEM)	–68,14 (1,589)	–61,93 (1,572)	–6,22 (2,187)
95 %-KI	(–71,29; –65,00)	(–65,04; –58,82)	(–10,54; –1,89)
Tag 15			
LS-Mittelwert (SEM)	–77,59 (1,029)	–76,00 (1,036)	–1,59 (1,384)

Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
95 %-KI	(–79,63; –75,55)	(–78,04; –73,95)	(–4,33; 1,15)
Tag 22			
LS-Mittelwert (SEM)	–81,28 (0,995)	–79,65 (1,001)	–1,63 (1,332)
95 %-KI	(–83,24; –79,31)	(–81,63; –77,67)	(–4,27; 1,01)
Tag 29			
LS-Mittelwert (SEM)	–81,57 (1,151)	–79,24 (1,149)	–2,33 (1,560)
95 %-KI	(–83,85; –79,30)	(–81,51; –76,97)	(–5,42; 0,75)
Tag 43			
LS-Mittelwert (SEM)	–81,09 (1,076)	–79,20 (1,078)	–1,89 (1,450)
95 %-KI	(–83,22; –78,96)	(–81,33; –77,07)	(–4,76; 0,98)
Tag 57			
LS-Mittelwert (SEM)	–80,13 (1,248)	–79,41 (1,243)	–0,71 (1,698)
95 %-KI	(–82,60; –77,66)	(–81,87; –76,96)	(–4,07; 2,65)
Tag 71			
LS-Mittelwert (SEM)	–80,25 (1,213)	–78,38 (1,208)	–1,87 (1,647)
95 %-KI	(–82,65; –77,85)	(–80,77; –75,99)	(–5,13; 1,39)
Tag 85			
LS-Mittelwert (SEM)	–81,36 (1,052)	–79,35 (1,054)	–2,01 (1,416)
95 %-KI	(–83,45; –79,28)	(–81,44; –77,27)	(–4,81; 0,79)
Tag 99			
LS-Mittelwert (SEM)	–80,76 (1,153)	–78,40 (1,155)	–2,36 (1,564)
95 %-KI	(–83,04; –78,48)	(–80,68; –76,12)	(–5,46; 0,73)
Tag 113			
LS-Mittelwert (SEM)	–80,63 (1,101)	–78,63 (1,100)	–2,00 (1,486)
95 %-KI	(–82,81; –78,45)	(–80,81; –76,46)	(–4,94; 0,94)
Tag 127			
LS-Mittelwert (SEM)	–80,04 (1,213)	–78,58 (1,206)	–1,46 (1,646)
95 %-KI	(–82,44;	(–80,96;	(–4,72; 1,80)

Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	–77,64)	–76,19)	
Tag 141			
LS-Mittelwert (SEM)	–81,35 (1,320)	–78,47 (1,313)	–2,88 (1,803)
95 %-KI	(–83,96; –78,74)	(–81,07; –75,88)	(–6,45; 0,69)
Tag 155			
LS-Mittelwert (SEM)	–80,71 (1,108)	–78,05 (1,106)	–2,65 (1,496)
95 %-KI	(–82,90; –78,52)	(–80,24; –75,87)	(–5,61; 0,30)
Tag 169			
LS-Mittelwert (SEM)	–80,83 (1,019)	–78,97 (1,023)	–1,86 (1,367)
95 %-KI	(–82,84; –78,81)	(–80,99; –76,94)	(–4,57; 0,85)
Tag 183			
LS-Mittelwert (SEM)	–78,12 (2,715)	–75,08 (2,682)	–3,04 (3,788)
95 %-KI	(–83,49; –72,75)	(–80,39; –69,78)	(–10,53; 4,46)
Weiblich			
Tag 8			
LS-Mittelwert (SEM)	–61,74 (1,330)	–61,12 (1,342)	–0,62 (1,804)
95 %-KI	(–64,37; –59,11)	(–63,78; –58,46)	(–4,20; 2,96)
Tag 15			
LS-Mittelwert (SEM)	–72,17 (1,285)	–73,57 (1,321)	1,40 (1,755)
95 %-KI	(–74,71; –69,62)	(–76,19; –70,95)	(–2,08; 4,88)
Tag 22			
LS-Mittelwert (SEM)	–75,84 (1,053)	–76,43 (1,049)	0,59 (1,376)
95 %-KI	(–77,92; –73,75)	(–78,51; –74,35)	(–2,14; 3,32)
Tag 29			
LS-Mittelwert (SEM)	–77,15 (0,963)	–78,11 (0,946)	0,96 (1,227)
95 %-KI	(–79,06; –75,24)	(–79,98; –76,23)	(–1,47; 3,39)
Tag 43			
LS-Mittelwert (SEM)	–76,56 (1,124)	–77,29 (1,129)	0,74 (1,491)
95 %-KI	(–78,78;	(–79,53;	(–2,22; 3,69)

Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	–74,33)	–75,06)	
Tag 57			
LS-Mittelwert (SEM)	–76,52 (1,098)	–77,80 (1,103)	1,27 (1,452)
95 %-KI	(–78,70; –74,35)	(–79,98; –75,61)	(–1,60; 4,15)
Tag 71			
LS-Mittelwert (SEM)	–74,88 (1,760)	–76,70 (1,851)	1,83 (2,492)
95 %-KI	(–78,36; –71,39)	(–80,37; –73,04)	(–3,11; 6,77)
Tag 85			
LS-Mittelwert (SEM)	–76,70 (1,121)	–78,39 (1,139)	1,69 (1,496)
95 %-KI	(–78,92; –74,49)	(–80,65; –76,13)	(–1,28; 4,65)
Tag 99			
LS-Mittelwert (SEM)	–76,91 (1,090)	–77,34 (1,096)	0,44 (1,440)
95 %-KI	(–79,06; –74,75)	(–79,51; –75,17)	(–2,42; 3,29)
Tag 113			
LS-Mittelwert (SEM)	–77,41 (1,075)	–76,96 (1,084)	–0,45 (1,419)
95 %-KI	(–79,54; –75,28)	(–79,11; –74,81)	(–3,26; 2,36)
Tag 127			
LS-Mittelwert (SEM)	–76,23 (1,070)	–78,26 (1,071)	2,03 (1,405)
95 %-KI	(–78,35; –74,11)	(–80,38; –76,14)	(–0,76; 4,81)
Tag 141			
LS-Mittelwert (SEM)	–76,25 (1,071)	–78,10 (1,077)	1,85 (1,411)
95 %-KI	(–78,37; –74,13)	(–80,24; –75,97)	(–0,95; 4,65)
Tag 155			
LS-Mittelwert (SEM)	–76,46 (1,254)	–77,50 (1,288)	1,03 (1,707)
95 %-KI	(–78,95; –73,98)	(–80,05; –74,94)	(–2,35; 4,42)
Tag 169			
LS-Mittelwert (SEM)	–76,35 (1,467)	–75,98 (1,536)	–0,37 (2,049)
95 %-KI	(–79,26; –73,45)	(–79,02; –72,94)	(–4,43; 3,69)

Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Tag 183			
LS-Mittelwert (SEM)	–75,37 (1,353)	–77,27 (1,395)	1,90 (1,860)
95 %-KI	(–78,05; –72,69)	(–80,04; –74,51)	(–1,79; 5,59)
p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht = 0,1205			
p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht X Studienvisite = 0,1809			
Baseline war definiert als der Mittelwert aller verfügbaren Messungen des Zentrallabors vor der ersten Dosis der Studienmedikation. Die Schätzer basieren auf einem MMRM, das die Behandlungsgruppe, die beobachtete Transfusionsvorgeschichte (als kategorische Variable basierend auf dem Spiegel des Stratifizierungsfaktors) sowie den Screening-LDH-Spiegel (als kontinuierliche Variable), die Studienvisite und die Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe beinhaltet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet. Die p-Werte resultieren aus der MMRM-Analyse mit den zusätzlichen Interaktionstermen Behandlung X Geschlecht und Behandlung X Geschlecht X Studienvisite.			

Die Ergebnisse der für die Studie ALXN1210-PNH-301 post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse nach Geschlecht anhand des MMRM für die prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline sind in Tabelle 4-159 dargestellt. Die Interaktion zwischen der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) und dem Geschlecht (männlich vs. weiblich) war statistisch nicht signifikant (p = 0,1205). Auch die Dreifachinteraktion von Behandlung, Geschlecht und Studienvisite war statistisch nicht signifikant (p = 0,1809), sodass für die prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline keine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vorlag.

ALXN1210-PNH-302

LDH-N

Tabelle 4-160: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Geschlecht für LDH-N bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Behandlungseffekt
Männlich			
Adjustierte Prävalenz von LDH-N	0,564	0,627	–
95 %-KI der adjustierten Prävalenz	(0,391; 0,723)	(0,429; 0,790)	–
OR	–	–	0,769
95 %-KI der OR	–	–	(0,404; 1,464)
Weiblich			
Adjustierte Prävalenz von LDH-N	0,725	0,742	–

95 %-KI der adjustierten Prävalenz	(0,614; 0,813)	(0,635; 0,827)	–
OR	–	–	0,914
95 %-KI der OR	–	–	(0,465; 1,799)
p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht = 0,8513			
LDH-N bezieht sich auf einen LDH-Spiegel von ≤ 1-fach ULN von Tag 8 bis Tag 183.			

Die Ergebnisse der für die Studie ALXN1210-PNH-302 post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse nach Geschlecht für LDH-N sind in Tabelle 4-160 dargestellt. Die OR für den Unterschied der Häufigkeit von LDH-N zwischen den Behandlungsgruppen betrug für Männer 0,769 (95 %-KI = [0,404; 1,464]) und für Frauen 0,914 (95 %-KI = [0,465; 1,799]). Die Interaktion zwischen der Behandlung und dem Geschlecht war statistisch nicht signifikant (p = 0,8513), sodass für die LDH-N keine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vorlag.

Prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline

Tabelle 4-161: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für die prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline anhand des MMRM bis Tag 183 (Woche 26) nach Geschlecht aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab

Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Männlich			
Tag 8			
LS-Mittelwert (SEM)	8,28 (3,279)	1,04 (3,279)	7,24 (3,708)
95 %-KI	(1,79; 14,77)	(–5,45; 7,53)	(–0,12; 14,61)
Tag 15			
LS-Mittelwert (SEM)	8,80 (3,343)	0,89 (3,419)	7,91 (3,883)
95 %-KI	(2,18; 15,41)	(–5,88; 7,65)	(0,20; 15,62)
Tag 22			
LS-Mittelwert (SEM)	2,02 (2,686)	–0,37 (2,721)	2,39 (2,624)
95 %-KI	(–3,30; 7,34)	(–5,76; 5,01)	(–2,82; 7,60)
Tag 29			
LS-Mittelwert (SEM)	0,60 (6,910)	19,85 (7,005)	–19,25 (9,437)
95 %-KI	(–13,10; 14,31)	(5,96; 33,74)	(–37,99; –0,52)
Tag 43			
LS-Mittelwert (SEM)	3,45 (3,700)	9,40 (3,747)	–5,95 (4,478)
95 %-KI	(–3,88; 10,77)	(1,98; 16,82)	(–14,85; 2,94)
Tag 57			
LS-Mittelwert (SEM)	5,53 (5,631)	15,60 (5,707)	–10,06 (7,519)
95 %-KI	(–5,63; 16,70)	(4,29; 26,91)	(–24,99; 4,86)
Tag 71			
LS-Mittelwert (SEM)	8,96 (3,282)	8,23 (3,321)	0,73 (3,749)
95 %-KI	(2,45; 15,46)	(1,64; 14,81)	(–6,74; 8,20)
Tag 85			
LS-Mittelwert (SEM)	3,03 (3,099)	7,71 (3,122)	–4,68 (3,413)
95 %-KI	(–3,10; 9,17)	(1,53; 13,89)	(–11,46; 2,10)
Tag 99			
LS-Mittelwert (SEM)	4,78 (4,737)	7,84 (4,747)	–3,06 (6,101)
95 %-KI	(–4,60; 14,16)	(–1,56; 17,24)	(–15,17; 9,05)
Tag 113			
LS-Mittelwert (SEM)	7,32 (20,644)	31,62 (20,851)	–24,30 (29,207)
95 %-KI	(–33,66; 48,29)	(–9,77; 73,01)	(–82,29; 33,68)

Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Tag 127			
LS-Mittelwert (SEM)	11,69 (21,535)	48,69 (21,959)	–37,00 (30,636)
95 %-KI	(–99,98; 123,36)	(–64,13; 161,51)	(–196,94; 122,93)
Tag 141			
LS-Mittelwert (SEM)	3,40 (9,431)	22,32 (9,540)	–18,93 (13,124)
95 %-KI	(–29,47; 36,27)	(–10,88; 55,53)	(–66,33; 28,48)
Tag 155			
LS-Mittelwert (SEM)	5,21 (5,200)	12,41 (5,453)	–7,20 (6,993)
95 %-KI	(–20,26; 30,69)	(–13,55; 38,37)	(–49,63; 35,24)
Tag 169			
LS-Mittelwert (SEM)	7,21 (4,558)	9,79 (4,648)	–2,58 (5,883)
95 %-KI	(–5,93; 20,35)	(–3,54; 23,12)	(–21,79; 16,63)
Tag 183			
LS-Mittelwert (SEM)	5,62 (4,449)	7,24 (4,496)	–1,62 (5,680)
95 %-KI	(–7,39; 18,63)	(–5,87; 20,36)	(–20,85; 17,61)
Weiblich			
Tag 8			
LS-Mittelwert (SEM)	–4,37 (1,739)	–0,07 (1,735)	–4,30 (2,147)
95 %-KI	(–7,81; –0,92)	(–3,51; 3,37)	(–8,56; –0,03)
Tag 15			
LS-Mittelwert (SEM)	–3,10 (2,244)	0,35 (2,247)	–3,44 (2,942)
95 %-KI	(–7,55; 1,35)	(–4,11; 4,80)	(–9,29; 2,40)
Tag 22			
LS-Mittelwert (SEM)	–3,82 (1,909)	–2,32 (1,897)	–1,50 (2,409)
95 %-KI	(–7,60; –0,03)	(–6,08; 1,44)	(–6,29; 3,28)
Tag 29			
LS-Mittelwert (SEM)	–0,89 (2,886)	–0,24 (2,877)	–0,66 (3,895)
95 %-KI	(–6,62; 4,83)	(–5,94; 5,47)	(–8,39; 7,08)
Tag 43			
LS-Mittelwert (SEM)	–1,06 (2,156)	0,76 (2,143)	–1,81 (2,792)
95 %-KI	(–5,34; 3,23)	(–3,50; 5,01)	(–7,37; 3,74)
Tag 57			
LS-Mittelwert (SEM)	3,69 (2,637)	–0,94 (2,612)	4,63 (3,514)
95 %-KI	(–1,54; 8,92)	(–6,12; 4,23)	(–2,35; 11,61)
Tag 71			

Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
LS-Mittelwert (SEM)	14,93 (7,123)	–0,85 (6,901)	15,79 (9,846)
95 %-KI	(0,79; 29,08)	(–14,55; 12,85)	(–3,77; 35,34)
Tag 85			
LS-Mittelwert (SEM)	–2,11 (3,032)	2,40 (2,952)	–4,52 (4,064)
95 %-KI	(–8,13; 3,90)	(–3,45; 8,26)	(–12,59; 3,55)
Tag 99			
LS-Mittelwert (SEM)	–3,13 (2,544)	–2,91 (2,523)	–0,23 (3,380)
95 %-KI	(–8,18; 1,91)	(–7,91; 2,10)	(–6,94; 6,49)
Tag 113			
LS-Mittelwert (SEM)	–0,12 (2,329)	–1,20 (2,299)	1,09 (3,046)
95 %-KI	(–4,73; 4,50)	(–5,76; 3,35)	(–4,96; 7,14)
Tag 127			
LS-Mittelwert (SEM)	4,18 (4,267)	2,63 (4,159)	1,56 (5,838)
95 %-KI	(–4,28; 12,65)	(–5,62; 10,88)	(–10,03; 13,15)
Tag 141			
LS-Mittelwert (SEM)	–4,26 (2,000)	–2,23 (2,009)	–2,03 (2,572)
95 %-KI	(–8,22; –0,29)	(–6,21; 1,76)	(–7,14; 3,07)
Tag 155			
LS-Mittelwert (SEM)	–4,69 (4,446)	7,45 (4,413)	–12,14 (6,148)
95 %-KI	(–13,52; 4,14)	(–1,32; 16,21)	(–24,35; 0,08)
Tag 169			
LS-Mittelwert (SEM)	–1,76 (3,353)	1,72 (3,341)	–3,48 (4,581)
95 %-KI	(–8,42; 4,89)	(–4,91; 8,35)	(–12,58; 5,61)
Tag 183			
LS-Mittelwert (SEM)	–3,81 (2,865)	3,96 (2,858)	–7,77 (3,868)
95 %-KI	(–9,49; 1,88)	(–1,71; 9,63)	(–15,45; –0,08)
p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht = 0,3428			
p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht X Studienvisite = 0,4303			
Baseline war definiert als der Mittelwert aller verfügbaren Messungen des Zentrallabors vor der ersten Dosis der Studienmedikation. Die Schätzer basieren auf einem MMRM, das die Behandlungsgruppe, die beobachtete Transfusionsvorgeschichte (als kategorische Variable basierend auf dem Spiegel des Stratifizierungsfaktors) sowie den Baseline-LDH-Spiegel (als kontinuierliche Variable), die Studienvisite und die Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe beinhaltet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet. Die p-Werte resultieren aus der MMRM-Analyse mit den zusätzlichen Interaktionstermen Behandlung X Geschlecht und Behandlung X Geschlecht X Studienvisite.			

Die Ergebnisse der für die Studie ALXN1210-PNH-302 für die prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline a priori geplanten Subgruppenanalyse nach Geschlecht anhand des MMRM mit post-hoc hinzugefügten Interaktionstermen sind in Tabelle 4-161 dargestellt. Die Interaktion zwischen der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) und dem Geschlecht (männlich vs. weiblich) war statistisch nicht signifikant (p = 0,3428). Auch die Dreifachinteraktion von Behandlung, Geschlecht und Studienvisite war statistisch nicht signifikant (p = 0,4303), sodass auch in der Studie ALXN1210-PNH-302 für die prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline keine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vorlag.

Subgruppenanalyse nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation

Eine Subgruppenanalyse nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation mittels GEE-Analyse zur Bestimmung der adjustierten Prävalenz von LDH-N und des 95 %-KI der adjustierten Prävalenz sowie der OR und dem 95 %-KI der OR war in der Studie ALXN1210-PNH-301 für die PEP a priori geplant. Für die Studie ALXN1210-PNH-302 wurde diese Analyse post-hoc durchgeführt. Um eine mögliche Effektmodifikation von LDH-N durch das Merkmal Alter statistisch zu testen, wurde für beide Studien dem GEE-Modell jeweils im Rahmen einer explorativen, post-hoc, ohne Korrektur für multiples Testen durchgeführten Subgruppenanalyse ein zusätzlicher Term für die Interaktion der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) mit dem Merkmal Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation (18 – 65 Jahre vs. > 65 Jahre) hinzugefügt.

Eine Subgruppenanalyse nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation für die prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline und des 95 %-KI anhand des MMRM wurde für die PEP in der Studie ALXN1210-PNH-301 post-hoc durchgeführt (LS-Mittelwerte und 95 %-KI). Außerdem wurde für jede Studienvisite im Rahmen dieser MMRM-Analyse eine Schätzung der Differenz der prozentualen Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline zwischen den Behandlungsarmen vorgenommen (LS-Mittelwerte und 95 %-KI). Diese Analysen waren in Studie ALXN1210-PNH-302 a priori geplant. Um eine mögliche Effektmodifikation der prozentualen Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline durch das Merkmal Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation statistisch zu testen, wurde für beide Studien dem MMRM jeweils im Rahmen einer explorativen, post-hoc, ohne Korrektur für multiples Testen durchgeführten Subgruppenanalyse Terme für die Interaktion der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) mit dem Merkmal Alter (18–65 Jahre vs. > 65 Jahre) hinzugefügt (Behandlung X Alter, Behandlung X Alter X Studienvisite).

ALXN1210-PNH-301

LDH-N

Tabelle 4-162: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation für LDH-N bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Behandlungseffekt
18 – 65 Jahre			
Adjustierte Prävalenz von LDH-N	0,551	0,501	–
95 %-KI der adjustierten Prävalenz	(0,472; 0,628)	(0,418; 0,584)	–
OR	–	–	1,227
95 %-KI der OR	–	–	(0,799; 1,882)
> 65 Jahre			
Adjustierte Prävalenz von LDH-N	0,463	0,496	–
95 %-KI der adjustierten Prävalenz	(0,239; 0,703)	(0,339; 0,655)	–
OR	–	–	0,876
95 %-KI der OR	–	–	(0,278; 2,762)
p-Wert Interaktion Behandlung X Alter = 0,6088			
LDH-N bezieht sich auf einen LDH-Spiegel von ≤ 1-fach ULN von Tag 29 bis Tag 183.			

Die Ergebnisse der für die Studie ALXN1210-PNH-301 a priori geplanten sowie post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation für LDH-N sind in Tabelle 4-162 dargestellt. Die OR für den Unterschied der Häufigkeit von LDH-N zwischen der Behandlung mit Ravulizumab und der Behandlung mit Eculizumab lag für Patienten zwischen 18 und 65 Jahren bei 1,227 (95 %-KI = [0,799; 1,882]) und für Patienten über 65 Jahre bei 0,876 (95 %-KI = [0,278; 2,762]). Die Interaktion zwischen der Behandlung und dem Alter war statistisch nicht signifikant (p = 0,6088). Damit lag für die LDH-N keine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor.

Prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline

Tabelle 4-163: Ergebnisse der Subgruppenanalyse der prozentualen Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline anhand des MMRM bis Tag 183 (Woche 26) nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Statistik	Ravulizumab (N=125)	Eculizumab (N=121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
18−65 Jahre			
Tag 8			
LS-Mittelwert (SEM)	–65,47 (1,050)	–62,50 (1,081)	–2,97 (1,450)
95 %-KI	(–67,54; –63,41)	(–64,64; –60,37)	(–5,83; –0,11)
Tag 15			
LS-Mittelwert (SEM)	–75,31 (0,765)	–76,05 (0,800)	0,74 (1,027)
95 %-KI	(–76,82; –73,80)	(–77,63; –74,48)	(–1,28; 2,77)
Tag 22			
LS-Mittelwert (SEM)	–78,76 (0,756)	–78,74 (0,787)	–0,02 (1,011)
95 %-KI	(–80,25; –77,27)	(–80,29; –77,19)	(–2,02; 1,97)
Tag 29			
LS-Mittelwert (SEM)	–79,56 (0,746)	–79,54 (0,777)	–0,02 (0,996)
95 %-KI	(–81,03; –78,09)	(–81,07; –78,01)	(–1,99; 1,94)
Tag 43			
LS-Mittelwert (SEM)	–79,13 (0,800)	–78,77 (0,833)	–0,36 (1,079)
95 %-KI	(–80,71; –77,56)	(–80,41; –77,13)	(–2,49; 1,77)
Tag 57			
LS-Mittelwert (SEM)	–78,51 (0,881)	–79,15 (0,919)	0,65 (1,205)
95 %-KI	(–80,24; –76,77)	(–80,96; –77,34)	(–1,73; 3,02)
Tag 71			
LS-Mittelwert (SEM)	–77,74 (1,119)	–78,08 (1,164)	0,34 (1,561)
95 %-KI	(–79,94; –75,53)	(–80,38; –75,79)	(–2,73; 3,42)
Tag 85			
LS-Mittelwert (SEM)	–79,26 (0,807)	–79,55 (0,842)	0,29 (1,091)
95 %-KI	(–80,85;	(–81,21;	(–1,86; 2,45)

Statistik	Ravulizumab (N=125)	Eculizumab (N=121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	–77,67)	–77,89)	
Tag 99			
LS-Mittelwert (SEM)	–78,98 (0,859)	–78,45 (0,897)	–0,53 (1,172)
95 %-KI	(–80,67; –77,28)	(–80,21; –76,68)	(–2,84; 1,78)
Tag 113			
LS-Mittelwert (SEM)	–79,29 (0,814)	–78,53 (0,848)	–0,76 (1,101)
95 %-KI	(–80,89; –77,69)	(–80,20; –76,86)	(–2,93; 1,41)
Tag 127			
LS-Mittelwert (SEM)	–78,54 (0,854)	–79,18 (0,887)	0,64 (1,161)
95 %-KI	(–80,23; –76,86)	(–80,93; –77,43)	(–1,65; 2,92)
Tag 141			
LS-Mittelwert (SEM)	–79,10 (0,806)	–79,35 (0,841)	0,25 (1,090)
95 %-KI	(–80,69; –77,51)	(–81,01; –77,69)	(–1,90; 2,40)
Tag 155			
LS-Mittelwert (SEM)	–78,80 (0,907)	–78,14 (0,945)	–0,67 (1,244)
95 %-KI	(–80,59; –77,01)	(–80,00; –76,27)	(–3,12; 1,79)
Tag 169			
LS-Mittelwert (SEM)	–78,72 (0,964)	–77,59 (1,007)	–1,12 (1,332)
95 %-KI	(–80,62; –76,82)	(–79,58; –75,61)	(–3,75; 1,50)
Tag 183			
LS-Mittelwert (SEM)	–76,98 (1,771)	–76,15 (1,848)	–0,83 (2,526)
95 %-KI	(–80,47; –73,49)	(–79,79; –72,50)	(–5,81; 4,15)
> 65 Jahre			
Tag 8			
LS-Mittelwert (SEM)	–65,38 (3,377)	–58,54 (2,752)	–6,85 (3,667)
95 %-KI	(–72,21; –58,56)	(–64,08; –53,00)	(–14,20; 0,51)
Tag 15			
LS-Mittelwert (SEM)	–75,06 (3,404)	–71,16 (2,752)	–3,90 (3,691)
95 %-KI	(–81,93;	(–76,70;	(–11,29; 3,50)

Statistik	Ravulizumab (N=125)	Eculizumab (N=121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	–68,19)	–65,62)	
Tag 22			
LS-Mittelwert (SEM)	–80,50 (3,377)	–77,66 (2,751)	–2,84 (3,666)
95 %-KI	(–87,32; –73,67)	(–83,20; –72,12)	(–10,19; 4,51)
Tag 29			
LS-Mittelwert (SEM)	–81,43 (3,377)	–76,57 (2,750)	–4,85 (3,664)
95 %-KI	(–88,25; –74,60)	(–82,11; –71,04)	(–12,20; 2,49)
Tag 43			
LS-Mittelwert (SEM)	–80,34 (3,377)	–78,49 (2,748)	–1,85 (3,661)
95 %-KI	(–87,16; –73,52)	(–84,02; –72,96)	(–9,19; 5,49)
Tag 57			
LS-Mittelwert (SEM)	–80,30 (3,377)	–78,76 (2,729)	–1,53 (3,636)
95 %-KI	(–87,12; –73,47)	(–84,26; –73,27)	(–8,83; 5,76)
Tag 71			
LS-Mittelwert (SEM)	–79,77 (3,377)	–77,94 (2,796)	–1,83 (3,698)
95 %-KI	(–86,59; –72,95)	(–83,56; –72,32)	(–9,24; 5,58)
Tag 85			
LS-Mittelwert (SEM)	–80,85 (3,377)	–77,63 (2,750)	–3,22 (3,664)
95 %-KI	(–87,67; –74,02)	(–83,16; –72,09)	(–10,57; 4,13)
Tag 99			
LS-Mittelwert (SEM)	–81,26 (3,377)	–76,76 (2,751)	–4,51 (3,666)
95 %-KI	(–88,09; –74,44)	(–82,30; –71,22)	(–11,86; 2,84)
Tag 113			
LS-Mittelwert (SEM)	–80,37 (3,377)	–76,62 (2,752)	–3,75 (3,667)
95 %-KI	(–87,19; –73,55)	(–82,16; –71,08)	(–11,10; 3,60)
Tag 127			
LS-Mittelwert (SEM)	–78,95 (3,377)	–76,37 (2,752)	–2,59 (3,667)
95 %-KI	(–85,78; –72,13)	(–81,91; –70,83)	(–9,94; 4,76)

Statistik	Ravulizumab (N=125)	Eculizumab (N=121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Tag 141			
LS-Mittelwert (SEM)	–80,12 (3,377)	–74,04 (2,753)	–6,08 (3,669)
95 %-KI	(–86,94; –73,30)	(–79,58; –68,50)	(–13,44; 1,28)
Tag 155			
LS-Mittelwert (SEM)	–80,45 (3,377)	–78,41 (2,752)	–2,05 (3,667)
95 %-KI	(–87,28; –73,63)	(–83,95; –72,87)	(–9,40; 5,31)
Tag 169			
LS-Mittelwert (SEM)	–80,01 (3,377)	–78,81 (2,753)	–1,20 (3,669)
95 %-KI	(–86,84; –73,19)	(–84,35; –73,27)	(–8,56; 6,15)
Tag 183			
LS-Mittelwert (SEM)	–79,73 (3,377)	–77,65 (2,757)	–2,08 (3,675)
95 %-KI	(–86,56; –72,91)	(–83,20; –72,10)	(–9,45; 5,28)
p-Wert Interaktion Behandlung X Alter = 0,3641			
p-Wert Interaktion Behandlung X Alter X Studienvisite = 0,2054			
Baseline war definiert als der Mittelwert aller verfügbaren Messungen des Zentrallabors vor der ersten Dosis der Studienmedikation. Die Schätzer basieren auf einem MMRM, das die Behandlungsgruppe, die beobachtete Transfusionsvorgeschichte (als kategorische Variable basierend auf dem Spiegel des Stratifizierungsfaktors) sowie den Baseline-LDH-Spiegel (als kontinuierliche Variable), die Studienvisite und die Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe beinhaltet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet. Die p-Werte resultieren aus der MMRM-Analyse mit den zusätzlichen Interaktionstermen Behandlung X Alter und Behandlung X Alter X Studienvisite.			

Die Ergebnisse der für die Studie ALXN1210-PNH-301 für die prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation anhand des MMRM sind in Tabelle 4-163 dargestellt. Die Interaktion zwischen der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) und dem Alter (18–65 Jahre vs. > 65 Jahre) war statistisch nicht signifikant (p = 0,3641). Auch die Dreifachinteraktion von Behandlung, Alter und Studienvisite war statistisch nicht signifikant (p = 0,2054), sodass in Studie ALXN1210-PNH-301 für die prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline keine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation vorlag.

ALXN1210-PNH-302

LDH-N

Tabelle 4-164: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation für LDH-N bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Behandlungseffekt
18 – 65 Jahre			
Adjustierte Prävalenz von LDH-N	0,624	0,691	–
95 %-KI der adjustierten Prävalenz	(0,503; 0,730)	(0,586; 0,780)	–
OR	–	–	0,740
95 %-KI der OR	–	–	(0,448; 1,222)
> 65 Jahre			
Adjustierte Prävalenz von LDH-N	0,799	0,858	–
95 %-KI der adjustierten Prävalenz	(0,646; 0,897)	(0,589; 0,962)	–
OR	–	–	0,658
95 %-KI der OR	–	–	(0,150; 2,886)
p-Wert Interaktion Behandlung X Alter = 0,1743			
LDH-N bezieht sich auf einen LDH-Spiegel von ≤ 1-fach ULN von Tag 8 bis Tag 183.			

Die Ergebnisse der für die Studie ALXN1210-PNH-302 post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation für LDH-N sind in Tabelle 4-164 dargestellt. Die OR für den Unterschied der Häufigkeit von LDH-N zwischen den Behandlungsgruppen betrug für Patienten zwischen 18 und 65 Jahren 0,734 (95 %-KI = [0,438; 1,229]) und für Patienten > 65 Jahre 1,127 (95 %-KI = [0,257; 4,951]). Die Interaktion zwischen der Behandlung und dem Alter war statistisch nicht signifikant (p = 0,0535), sodass auch in der Studie ALXN1210-PNH-302 für die LDH-N keine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation vorlag.

Prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline

Tabelle 4-165: Ergebnisse der Subgruppenanalyse der prozentualen Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline anhand des MMRM bis Tag 183 (Woche 26) nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab

Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
18-65 Jahre			
Tag 8			
LS-Mittelwert (SEM)	1,17 (2,040)	–0,26 (2,018)	1,44 (2,427)
95 %-KI	(–2,85; 5,19)	(–4,24; 3,72)	(–3,36; 6,23)
Tag 15			
LS-Mittelwert (SEM)	1,13 (2,073)	0,19 (2,097)	0,93 (2,518)
95 %-KI	(–2,96; 5,21)	(–3,94; 4,33)	(–4,04; 5,91)
Tag 22			
LS-Mittelwert (SEM)	–2,19 (1,781)	–2,16 (1,766)	–0,03 (1,982)
95 %-KI	(–5,70; 1,32)	(–5,65; 1,32)	(–3,94; 3,88)
Tag 29			
LS-Mittelwert (SEM)	–1,07 (4,185)	9,34 (4,240)	–10,41 (5,757)
95 %-KI	(–9,33; 7,18)	(0,97; 17,71)	(–21,78; 0,95)
Tag 43			
LS-Mittelwert (SEM)	0,12 (2,350)	4,72 (2,353)	–4,60 (2,949)
95 %-KI	(–4,51; 4,76)	(0,08; 9,36)	(–10,42; 1,23)
Tag 57			
LS-Mittelwert (SEM)	3,69 (3,479)	5,74 (3,515)	–2,05 (4,702)
95 %-KI	(–3,17; 10,55)	(–1,20; 12,67)	(–11,33; 7,24)
Tag 71			
LS-Mittelwert (SEM)	10,07 (4,298)	3,03 (4,314)	7,04 (5,894)
95 %-KI	(1,59; 18,56)	(–5,48; 11,55)	(–4,60; 18,68)
Tag 85			
LS-Mittelwert (SEM)	–0,50 (2,370)	4,80 (2,357)	–5,31 (2,971)
95 %-KI	(–5,17; 4,17)	(0,16; 9,45)	(–11,17; 0,56)
Tag 99			
LS-Mittelwert (SEM)	–0,18 (3,011)	2,18 (3,017)	–2,36 (3,979)
95 %-KI	(–6,11; 5,76)	(–3,77; 8,13)	(–10,21; 5,50)
Tag 113			
LS-Mittelwert (SEM)	2,52 (11,973)	16,14 (12,099)	–13,62 (16,952)
95 %-KI	(–21,12; 26,15)	(–7,75; 40,03)	(–47,09; 19,85)

Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Tag 127			
LS-Mittelwert (SEM)	7,62 (11,008)	24,45 (11,136)	–16,82 (15,583)
95 %-KI	(–19,83; 35,08)	(–3,33; 52,22)	(–55,86; 22,21)
Tag 141			
LS-Mittelwert (SEM)	–1,72 (5,222)	10,48 (5,288)	–12,20 (7,273)
95 %-KI	(–13,51; 10,07)	(–1,46; 22,42)	(–28,80; 4,40)
Tag 155			
LS-Mittelwert (SEM)	–0,64 (3,345)	8,56 (3,453)	–9,20 (4,557)
95 %-KI	(–8,09; 6,82)	(0,90; 16,22)	(–19,60; 1,21)
Tag 169			
LS-Mittelwert (SEM)	1,19 (3,908)	7,76 (3,968)	–6,56 (5,354)
95 %-KI	(–7,86; 10,24)	(–1,43; 16,95)	(–19,28; 6,16)
Tag 183			
LS-Mittelwert (SEM)	–0,09 (3,338)	10,29 (3,381)	–10,38 (4,499)
95 %-KI	(–7,89; 7,70)	(2,39; 18,19)	(–21,30; 0,53)
> 65 Jahre			
Tag 8			
LS-Mittelwert (SEM)	–0,34 (3,780)	1,79 (3,577)	–2,13 (5,091)
95 %-KI	(–8,29; 7,61)	(–5,71; 9,29)	(–12,84; 8,58)
Tag 15			
LS-Mittelwert (SEM)	8,95 (7,296)	1,07 (6,663)	7,88 (9,815)
95 %-KI	(–6,15; 24,05)	(–12,73; 14,88)	(–12,46; 28,21)
Tag 22			
LS-Mittelwert (SEM)	1,63 (3,768)	0,33 (3,581)	1,30 (5,083)
95 %-KI	(–6,34; 9,60)	(–7,22; 7,88)	(–9,45; 12,06)
Tag 29			
LS-Mittelwert (SEM)	–1,76 (8,021)	7,74 (7,217)	–9,51 (10,734)
95 %-KI	(–18,36; 14,84)	(–7,19; 22,68)	(–31,72; 12,71)
Tag 43			
LS-Mittelwert (SEM)	2,28 (3,617)	3,67 (3,436)	–1,38 (4,872)
95 %-KI	(–5,25; 9,82)	(–3,47; 10,80)	(–11,53; 8,77)
Tag 57			
LS-Mittelwert (SEM)	2,89 (6,406)	13,28 (5,792)	–10,39 (8,571)
95 %-KI	(–10,40; 16,18)	(1,28; 25,28)	(–28,16; 7,39)
Tag 71			

Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
LS-Mittelwert (SEM)	15,96 (7,383)	4,47 (6,633)	11,50 (9,868)
95 %-KI	(0,59; 31,33)	(–9,33; 18,26)	(–9,04; 32,03)
Tag 85			
LS-Mittelwert (SEM)	3,95 (4,465)	3,84 (4,065)	0,11 (5,900)
95 %-KI	(–5,39; 13,29)	(–4,64; 12,33)	(–12,25; 12,47)
Tag 99			
LS-Mittelwert (SEM)	0,42 (3,941)	0,56 (3,725)	–0,13 (5,313)
95 %-KI	(–7,87; 8,72)	(–7,27; 8,38)	(–11,32; 11,05)
Tag 113			
LS-Mittelwert (SEM)	1,81 (3,930)	2,00 (3,701)	–0,19 (5,289)
95 %-KI	(–6,57; 10,19)	(–5,86; 9,86)	(–11,47; 11,09)
Tag 127			
LS-Mittelwert (SEM)	0,61 (6,669)	7,62 (6,035)	–7,01 (8,928)
95 %-KI	(–13,23; 14,45)	(–4,90; 20,13)	(–25,54; 11,53)
Tag 141			
LS-Mittelwert (SEM)	1,28 (4,161)	0,90 (3,905)	0,38 (5,601)
95 %-KI	(–7,44; 10,00)	(–7,27; 9,07)	(–11,37; 12,13)
Tag 155			
LS-Mittelwert (SEM)	–0,56 (4,717)	5,23 (4,495)	–5,79 (6,430)
95 %-KI	(–10,35; 9,24)	(–4,07; 14,53)	(–19,13; 7,55)
Tag 169			
LS-Mittelwert (SEM)	6,51 (4,943)	–0,21 (4,547)	6,73 (6,630)
95 %-KI	(–3,87; 16,90)	(–9,75; 9,32)	(–7,21; 20,66)
Tag 183			
LS-Mittelwert (SEM)	–3,77 (3,483)	1,37 (3,348)	–5,13 (4,707)
95 %-KI	(–11,17; 3,64)	(–5,73; 8,46)	(–15,15; 4,89)
p-Wert Interaktion Behandlung X Alter = 0,5000			
p-Wert Interaktion Behandlung X Alter X Studienvisite = 0,9921			

Baseline war definiert als der Mittelwert aller verfügbaren Messungen des Zentrallabors vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

Die Schätzer basieren auf einem MMRM, das die Behandlungsgruppe, die beobachtete Transfusionsvorgeschichte (als kategorische Variable basierend auf dem Spiegel des Stratifizierungsfaktors) sowie den Screening-LDH-Spiegel (als kontinuierliche Variable), die Studienvisite und die Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe beinhaltet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet.

Die p-Werte resultieren aus der MMRM-Analyse mit den zusätzlichen Interaktionstermen Behandlung X Alter und Behandlung X Alter X Studienvisite.

Die Ergebnisse der für die Studie ALXN1210-PNH-302 für die prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline a priori geplanten Subgruppenanalyse nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation anhand des MMRM mit post-hoc hinzugefügten Interaktionstermen sind in Tabelle 4-165 dargestellt. Die Interaktion zwischen der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) und dem Alter (18–65 Jahre vs. > 65 Jahre) war statistisch nicht signifikant (p = 0,5000). Auch die Dreifachinteraktion von Behandlung, Alter und Studienvisite war statistisch nicht signifikant (p = 0,9921), sodass auch in Studie ALXN1210-PNH-302 für die prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline keine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation vorlag.

Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere (Screening-LDH-Spiegel)

Eine Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere (Screening-LDH-Spiegel) mittels GEE-Analyse zur Bestimmung der adjustierten Prävalenz von LDH-N und des 95 %-KI der adjustierten Prävalenz sowie der OR und dem 95 %-KI der OR war in der Studie ALXN1210-PNH-301 für die PEP a priori geplant. Um eine mögliche Effektmodifikation von LDH-N durch die Krankheitsschwere statistisch zu testen, wurde dem GEE-Modell im Rahmen einer explorativen, post-hoc, ohne Korrektur für multiples Testen durchgeführten Subgruppenanalyse ein zusätzlicher Term für die Interaktion der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) mit der Krankheitsschwere (Screening-LDH-Spiegel) (1,5-fach ULN < LDH < 3-fach ULN vs. LDH ≥ 3-fach ULN) hinzugefügt.

Für die PEP der Studie ALXN1210-PNH-301 wurde eine Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere (Screening-LDH-Spiegel) auch für die prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline und das 95 %-KI anhand des MMRM post-hoc durchgeführt (LS-Mittelwerte und 95 %-KI). Außerdem wurde für jede Studienvisite im Rahmen dieser MMRM-Analyse eine Schätzung der Differenz der prozentualen Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline zwischen den Behandlungsarmen vorgenommen (LS-Mittelwerte und 95 %-KI). Um eine mögliche Effektmodifikation der prozentualen Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline durch das Merkmal Krankheitsschwere (Screening-LDH-Spiegel) statistisch zu testen, wurde dem MMRM im Rahmen einer explorativen, post-hoc, ohne Korrektur für multiples Testen durchgeführten Subgruppenanalyse Terme für die Interaktion der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) mit dem Merkmal Krankheitsschwere (Screening-LDH-Spiegel) (1,5-fach ULN < LDH < 3-fach ULN vs. LDH ≥ 3-fach ULN) hinzugefügt (Behandlung X Krankheitsschwere, Behandlung X Krankheitsschwere X Studienvisite). Aufgrund der durch die Vorbehandlung mit Eculizumab bedingten Homogenität des Patientenkollektivs der Studie ALXN1210-PNH-302 hinsichtlich der Krankheitsschwere wurde bei dieser Studie auf eine Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere verzichtet.

ALXN1210-PNH-301

LDH-N

Tabelle 4-166: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere (Screening-LDH-Spiegel) für LDH-N bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Behandlungseffekt
1,5-fach ULN < LDH < 3-fach ULN			
Adjustierte Prävalenz von LDH-N	0,595	0,462	–
95 %-KI der adjustierten Prävalenz	(0,380; 0,779)	(0,255; 0,683)	–
OR	–	–	1,709
95 %-KI der OR	–	–	(0,559; 5,225)
LDH ≥ 3-fach ULN			
Adjustierte Prävalenz von LDH-N	0,506	0,477	–
95 %-KI der adjustierten Prävalenz	(0,422; 0,591)	(0,393; 0,562)	–
OR	–	–	1,125
95 %-KI der OR	–	–	(0,733; 1,727)
p-Wert Interaktion Behandlung X Screening-LDH-Spiegel = 0,5731			
LDH-N bezieht sich auf einen LDH-Spiegel von ≤ 1-fach ULN von Tag 29 bis Tag 183.			

Die Ergebnisse der für die Studie ALXN1210-PNH-301 a priori geplanten sowie post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere (Screening-LDH-Spiegel) für LDH-N sind in Tabelle 4-166 dargestellt. Die OR für den Unterschied der Häufigkeit von LDH-N zwischen der Behandlung mit Ravulizumab und der Behandlung mit Eculizumab lag für Patienten, die zum Zeitpunkt des Screenings einen LDH-Spiegel zwischen 1,5-fach ULN und < 3-fach ULN aufwiesen, bei 1,709 (95 %-KI = [0,559; 5,225]) und für Patienten mit einem Screening-LDH-Spiegel ≥ 3-fach ULN bei 1,125 (95 %-KI = [0,733; 1,727]). Die Interaktion zwischen der Behandlung und dem Screening-LDH-Spiegel war statistisch nicht signifikant (p = 0,5731). Damit lag für die LDH-N keine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsschwere vor.

Prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline

Tabelle 4-167: Ergebnisse der Subgruppenanalyse der prozentualen Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline anhand des MMRM bis Tag 183 (Woche 26) nach Krankheitsschwere (Screening-LDH-Spiegel) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Statistik	Ravulizumab (N=125)	Eculizumab (N=121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
1,5-fach ULN < LDH < 3-fach ULN			
Tag 8			
LS-Mittelwert (SEM)	–46,62 (2,796)	–41,84 (3,024)	–4,78 (3,928)
95 %-KI	(–52,32; –40,92)	(–48,00; –35,68)	(–12,80; 3,24)
Tag 15			
LS-Mittelwert (SEM)	–54,19 (3,263)	–52,80 (3,511)	–1,39 (4,630)
95 %-KI	(–60,85; –47,53)	(–59,97; –45,64)	(–10,86; 8,08)
Tag 22			
LS-Mittelwert (SEM)	–57,90 (2,283)	–57,14 (2,507)	–0,76 (3,156)
95 %-KI	(–62,57; –53,22)	(–62,26; –52,01)	(–7,24; 5,72)
Tag 29			
LS-Mittelwert (SEM)	–60,00 (2,604)	–55,40 (2,824)	–4,60 (3,635)
95 %-KI	(–65,31; –54,69)	(–61,16; –49,65)	(–12,03; 2,83)
Tag 43			
LS-Mittelwert (SEM)	–57,63 (2,111)	–58,20 (2,315)	0,56 (2,877)
95 %-KI	(–61,95; –53,32)	(–62,92; –53,47)	(–5,33; 6,46)
Tag 57			
LS-Mittelwert (SEM)	–54,75 (2,955)	–57,07 (3,189)	2,32 (4,167)
95 %-KI	(–60,77; –48,74)	(–63,56; –50,59)	(–6,18; 10,82)
Tag 71			
LS-Mittelwert (SEM)	–52,43 (3,893)	–54,29 (4,191)	1,86 (5,597)
95 %-KI	(–60,46; –44,40)	(–62,93; –45,65)	(–9,71; 13,42)
Tag 85			
LS-Mittelwert (SEM)	–58,92 (2,528)	–57,14 (2,767)	–1,78 (3,538)
95 %-KI	(–64,09; –53,76)	(–62,78; –51,50)	(–9,02; 5,46)

Statistik	Ravulizumab (N=125)	Eculizumab (N=121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Tag 99			
LS-Mittelwert (SEM)	–58,97 (2,284)	–57,45 (2,509)	–1,52 (3,159)
95 %-KI	(–63,64; –54,31)	(–62,57; –52,34)	(–7,99; 4,94)
Tag 113			
LS-Mittelwert (SEM)	–60,01 (2,417)	–55,43 (2,664)	–4,58 (3,379)
95 %-KI	(–64,94; –55,08)	(–60,85; –50,01)	(–11,48; 2,32)
Tag 127			
LS-Mittelwert (SEM)	–58,08 (2,504)	–57,74 (2,751)	–0,35 (3,509)
95 %-KI	(–63,19; –52,98)	(–63,33; –52,14)	(–7,51; 6,81)
Tag 141			
LS-Mittelwert (SEM)	–58,67 (3,488)	–52,64 (3,794)	–6,04 (5,002)
95 %-KI	(–65,79; –51,56)	(–60,37; –44,91)	(–16,25; 4,18)
Tag 155			
LS-Mittelwert (SEM)	–55,87 (3,026)	–57,54 (3,350)	1,66 (4,343)
95 %-KI	(–62,07; –49,68)	(–64,38; –50,69)	(–7,24; 10,56)
Tag 169			
LS-Mittelwert (SEM)	–56,01 (2,840)	–56,82 (3,110)	0,81 (4,028)
95 %-KI	(–61,80; –50,21)	(–63,15; –50,48)	(–7,42; 9,04)
Tag 183			
LS-Mittelwert (SEM)	–50,68 (5,422)	–56,80 (5,845)	6,12 (7,877)
95 %-KI	(–61,77; –39,60)	(–68,75; –44,85)	(–10,01; 22,24)
LDH ≥ 3-fach ULN			
Tag 8			
LS-Mittelwert (SEM)	–68,87 (1,092)	–65,09 (1,090)	–3,78 (1,496)
95 %-KI	(–71,03; –66,72)	(–67,24; –62,95)	(–6,73; –0,83)
Tag 15			
LS-Mittelwert (SEM)	–79,04 (0,622)	–78,92 (0,628)	–0,11 (0,798)
95 %-KI	(–80,26; –77,81)	(–80,16; –77,69)	(–1,69; 1,46)

Statistik	Ravulizumab (N=125)	Eculizumab (N=121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Tag 22			
LS-Mittelwert (SEM)	–82,70 (0,599)	–82,00 (0,601)	–0,69 (0,759)
95 %-KI	(–83,88; –81,52)	(–83,19; –80,82)	(–2,19; 0,80)
Tag 29			
LS-Mittelwert (SEM)	–83,30 (0,598)	–82,85 (0,601)	–0,45 (0,758)
95 %-KI	(–84,48; –82,12)	(–84,04; –81,67)	(–1,94; 1,05)
Tag 43			
LS-Mittelwert (SEM)	–83,10 (0,701)	–81,99 (0,704)	–1,10 (0,918)
95 %-KI	(–84,48; –81,71)	(–83,38; –80,61)	(–2,91; 0,71)
Tag 57			
LS-Mittelwert (SEM)	–82,93 (0,645)	–82,61 (0,649)	–0,32 (0,833)
95 %-KI	(–84,20; –81,66)	(–83,89; –81,33)	(–1,96; 1,32)
Tag 71			
LS-Mittelwert (SEM)	–82,41 (0,946)	–81,51 (0,956)	–0,90 (1,290)
95 %-KI	(–84,27; –80,54)	(–83,39; –79,62)	(–3,44; 1,64)
Tag 85			
LS-Mittelwert (SEM)	–83,08 (0,652)	–82,83 (0,656)	–0,25 (0,844)
95 %-KI	(–84,37; –81,80)	(–84,13; –81,54)	(–1,91; 1,42)
Tag 99			
LS-Mittelwert (SEM)	–82,85 (0,728)	–81,56 (0,734)	–1,29 (0,962)
95 %-KI	(–84,28; –81,42)	(–83,01; –80,12)	(–3,19; 0,61)
Tag 113			
LS-Mittelwert (SEM)	–82,87 (0,669)	–81,88 (0,672)	–0,98 (0,869)
95 %-KI	(–84,18; –81,55)	(–83,21; –80,56)	(–2,69; 0,73)
Tag 127			
LS-Mittelwert (SEM)	–82,24 (0,756)	–82,13 (0,758)	–0,11 (1,001)
95 %-KI	(–83,73; –80,75)	(–83,63; –80,64)	(–2,08; 1,87)
Tag 141			

Statistik	Ravulizumab (N=125)	Eculizumab (N=121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
LS-Mittelwert (SEM)	–82,87 (0,658)	–82,75 (0,662)	–0,11 (0,854)
95 %-KI	(–84,16; –81,57)	(–84,06; –81,45)	(–1,80; 1,57)
Tag 155			
LS-Mittelwert (SEM)	–83,07 (0,724)	–81,49 (0,728)	–1,58 (0,955)
95 %-KI	(–84,50; –81,64)	(–82,93; –80,06)	(–3,46; 0,31)
Tag 169			
LS-Mittelwert (SEM)	–82,91 (0,805)	–81,07 (0,815)	–1,83 (1,081)
95 %-KI	(–84,49; –81,32)	(–82,68; –79,47)	(–3,96; 0,30)
Tag 183			
LS-Mittelwert (SEM)	–81,74 (1,550)	–79,49 (1,574)	–2,26 (2,177)
95 %-KI	(–84,80; –78,69)	(–82,59; –76,38)	(–6,55; 2,03)
p-Wert Interaktion Behandlung X Krankheitsschwere = 0,7861			
p-Wert Interaktion Behandlung X Krankheitsschwere X Studienvisite = <0,0001			
Baseline war definiert als der Mittelwert aller verfügbaren Messungen des Zentrallabors vor der ersten Dosis der Studienmedikation. Die Schätzer basieren auf einem MMRM, das die Behandlungsgruppe, die beobachtete Transfusionsvorgeschichte (als kategorische Variable basierend auf dem Spiegel des Stratifizierungsfaktors) sowie den Screening-LDH-Spiegel (als kontinuierliche Variable), die Studienvisite und die Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe beinhaltet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet. Die p-Werte resultieren aus der MMRM-Analyse mit den zusätzlichen Interaktionstermen Behandlung X Krankheitsschwere und Behandlung X Krankheitsschwere X Studienvisite.			

Die Ergebnisse der für die Studie ALXN1210-PNH-301 für die prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere (Screening-LDH-Spiegel) anhand des MMRM sind in Tabelle 4-167 dargestellt. Die Interaktion zwischen der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) und der Krankheitsschwere, gemessen anhand des LDH-Spiegels bei Screening (1,5-fach ULN < LDH < 3-fach ULN vs. LDH ≥ 3-fach ULN) war statistisch nicht signifikant (p = 0,7861). Die Dreifachinteraktion von Behandlung, Krankheitsschwere und Studienvisite erreichte statistische nominelle Signifikanz (p < 0,0001). Jedoch sind bei der Interpretation dieser Ergebnisse die große Zahl an post-hoc durchgeführten Subgruppenanalysen sowie deren explorative Natur zu berücksichtigen. Außerdem waren die Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere zwischen den beiden Operationalisierungen (LDH-N und prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels) nicht konsistent, sodass insgesamt keine Effektmodifikation durch die Krankheitsschwere angenommen werden kann.

Somit lag in Studie ALXN1210-PNH-301 für die prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline keine Effektmodifikation durch die Krankheitsschwere (Screening-LDH-Spiegel) vor.

Subgruppenanalyse nach Region

Eine Subgruppenanalyse nach Region mittels GEE-Analyse zur Bestimmung der adjustierten Prävalenz von LDH-N und des 95 %-KI der adjustierten Prävalenz sowie der OR und dem 95 %-KI der OR war in der Studie ALXN1210-PNH-301 für die PEP a priori geplant. Für die Studie ALXN1210-PNH-302 wurde diese Analyse post-hoc durchgeführt. Um eine mögliche Effektmodifikation von LDH-N durch die Region statistisch zu testen, wurde für beide Studien dem GEE-Modell jeweils im Rahmen einer explorativen, post-hoc, ohne Korrektur für multiples Testen durchgeführten Subgruppenanalyse ein zusätzlicher Term für die Interaktion der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) mit der Region (Nordamerika, Europa, Japan, Restliche Region Asien-Pazifik, Lateinamerika) hinzugefügt.

Eine Subgruppenanalyse nach Region für die prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline und des 95 %-KI anhand des MMRM wurde für die PEP in der Studie ALXN1210-PNH-301 post-hoc durchgeführt (LS-Mittelwerte und 95 %-KI). Außerdem wurde für jede Studienvisite im Rahmen dieser MMRM-Analyse eine Schätzung der Differenz der prozentualen Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline zwischen den Behandlungsarmen vorgenommen (LS-Mittelwerte und 95 %-KI). Diese Analysen waren in Studie ALXN1210-PNH-302 a priori geplant. Um eine mögliche Effektmodifikation der prozentualen Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline durch das Merkmal Region statistisch zu testen, wurde für beide Studien dem MMRM jeweils im Rahmen einer explorativen, post-hoc, ohne Korrektur für multiples Testen durchgeführten Subgruppenanalyse Terme für die Interaktion der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) mit dem Merkmal Region (Nordamerika, Europa, Japan, Restliche Region Asien-Pazifik, Lateinamerika) hinzugefügt (Behandlung X Region, Behandlung X Region X Studienvisite).

ALXN1210-PNH-301

LDH-N

Tabelle 4-168: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Region für LDH-N bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Behandlungseffekt
Nordamerika			
Anzahl Patienen (n)	5	4	
Adjustierte Prävalenz von LDH-N	0,440	0,322	–
95 %-KI der adjustierten Prävalenz	(0,206; 0,704)	(0,109; 0,650)	–

OR	–	–	1,649
95 %-KI der OR	–	–	(0,280; 9,721)
Europa			
Anzahl Patienen (n)	44	47	
Adjustierte Prävalenz von LDH-N	0,426	0,388	–
95 %-KI der adjustierten Prävalenz	(0,303; 0,559)	(0,271; 0,520)	–
OR	–	–	1,170
95 %-KI der OR	–	–	(0,592; 2,314)
Japan			
Anzahl Patienen (n)	19	15	
Adjustierte Prävalenz von LDH-N	0,478	0,605	–
95 %-KI der adjustierten Prävalenz	(0,277; 0,685)	(0,259; 0,871)	–
OR	–	–	0,596
95 %-KI der OR	–	–	(0,133; 2,658)
Restliche Region Asien-Pazifik			
Anzahl Patienen (n)	48	42	
Adjustierte Prävalenz von LDH-N	0,639	0,613	–
95 %-KI der adjustierten Prävalenz	(0,509; 0,751)	(0,502; 0,714)	–
OR	–	–	1,116
95 %-KI der OR	–	–	(0,581; 2,145)
Lateinamerika			
Anzahl Patienen (n)	9	13	
Adjustierte Prävalenz von LDH-N	0,546	0,176	–
95 %-KI der adjustierten Prävalenz	(0,322; 0,753)	(0,051; 0,461)	–
OR	–	–	5,631
95 %-KI der OR	–	–	(1,022; 31,022)
p-Wert Interaktion Behandlung X Region = 0,5851			
LDH-N bezieht sich auf einen LDH-Spiegel von ≤ 1-fach ULN von Tag 29 bis Tag 183.			

Die Ergebnisse der für die Studie ALXN1210-PNH-301 a priori geplanten sowie post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse nach Region für LDH-N sind in Tabelle 4-168 dargestellt. Die OR für den Unterschied der Häufigkeit von LDH-N zwischen der Behandlung mit

Ravulizumab und der Behandlung mit Eculizumab war für die Regionen Nordamerika, Europa, restliche Region Asien-Pazifik und Lateinamerika > 1, was für eine höhere Prävalenz von LDH-N unter der Behandlung mit Ravulizumab spricht. Für die Region Lateinamerika betrug die OR sogar 5,631 (95 %-KI = [1,022; 31,022]). Die Interaktion zwischen der Behandlung und der Region war statistisch nicht signifikant (p = 0,5851). Damit lag in der Studie ALXN1210-PNH-301 für die LDH-N keine Effektmodifikation durch die Region vor.

Prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline

Tabelle 4-169: Ergebnisse der Subgruppenanalyse der prozentualen Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline anhand des MMRM bis Tag 183 (Woche 26) nach Region aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Statistik	Ravulizumab (N=125)	Eculizumab (N=121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Nordamerika			
Tag 8			
LS-Mittelwert (SEM)	–58,19 (5,429)	–40,65 (6,052)	–17,54 (8,135)
95 %-KI	(–69,47; –46,90)	(–53,22; –28,08)	(–34,44; –0,63)
Tag 15			
LS-Mittelwert (SEM)	–70,49 (5,429)	–60,95 (6,313)	–9,54 (8,329)
95 %-KI	(–81,77; –59,20)	(–73,95; –47,95)	(–26,76; 7,68)
Tag 22			
LS-Mittelwert (SEM)	–75,57 (5,429)	–66,53 (6,052)	–9,04 (8,135)
95 %-KI	(–86,85; –64,28)	(–79,10; –53,96)	(–25,94; 7,86)
Tag 29			
LS-Mittelwert (SEM)	–77,07 (5,429)	–68,50 (6,052)	–8,57 (8,135)
95 %-KI	(–88,35; –65,78)	(–81,07; –55,93)	(–25,47; 8,34)
Tag 43			
LS-Mittelwert (SEM)	–77,15 (5,605)	–67,20 (6,052)	–9,95 (8,253)
95 %-KI	(–88,72; –65,58)	(–79,77; –54,63)	(–27,04; 7,15)
Tag 57			
LS-Mittelwert (SEM)	–76,41 (5,429)	–68,63 (6,052)	–7,78 (8,135)
95 %-KI	(–87,69; –65,12)	(–81,20; –56,06)	(–24,68; 9,12)
Tag 71			
LS-Mittelwert (SEM)	–73,87 (5,429)	–68,83 (6,052)	–5,04 (8,135)
95 %-KI	(–85,15; –62,58)	(–81,40; –56,26)	(–21,94; 11,86)
Tag 85			
LS-Mittelwert (SEM)	–78,77 (5,429)	–66,10 (6,052)	–12,67 (8,135)
95 %-KI	(–90,05; –67,48)	(–78,67; –53,53)	(–29,57; 4,24)

Statistik	Ravulizumab (N=125)	Eculizumab (N=121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Tag 99			
LS-Mittelwert (SEM)	–78,29 (5,429)	–66,03 (6,052)	–12,26 (8,135)
95 %-KI	(–89,57; –67,00)	(–78,60; –53,46)	(–29,16; 4,64)
Tag 113			
LS-Mittelwert (SEM)	–78,02 (5,609)	–66,48 (6,315)	–11,54 (8,452)
95 %-KI	(–89,59; –66,44)	(–79,48; –53,48)	(–28,96; 5,88)
Tag 127			
LS-Mittelwert (SEM)	–78,79 (5,429)	–70,68 (6,052)	–8,11 (8,135)
95 %-KI	(–90,07; –67,50)	(–83,25; –58,11)	(–25,01; 8,79)
Tag 141			
LS-Mittelwert (SEM)	–74,47 (5,429)	–60,18 (6,052)	–14,29 (8,135)
95 %-KI	(–85,75; –63,18)	(–72,75; –47,61)	(–31,19; 2,61)
Tag 155			
LS-Mittelwert (SEM)	–69,15 (5,429)	–65,13 (6,052)	–4,02 (8,135)
95 %-KI	(–80,43; –57,86)	(–77,70; –52,56)	(–20,92; 12,88)
Tag 169			
LS-Mittelwert (SEM)	–71,97 (5,429)	–68,18 (6,052)	–3,79 (8,135)
95 %-KI	(–83,25; –60,68)	(–80,75; –55,61)	(–20,69; 13,11)
Tag 183			
LS-Mittelwert (SEM)	–71,71 (5,429)	–69,50 (6,052)	–2,21 (8,135)
95 %-KI	(–82,99; –60,42)	(–82,07; –56,93)	(–19,11; 14,70)
Europa			
Tag 8			
LS-Mittelwert (SEM)	–63,37 (1,964)	–57,86 (1,917)	–5,51 (2,646)
95 %-KI	(–67,27; –59,47)	(–61,67; –54,06)	(–10,76; –0,25)
Tag 15			
LS-Mittelwert (SEM)	–73,28 (1,608)	–70,98 (1,594)	–2,31 (2,143)
95 %-KI	(–76,48; –70,09)	(–74,14; –67,82)	(–6,56; 1,95)

Statistik	Ravulizumab (N=125)	Eculizumab (N=121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Tag 22			
LS-Mittelwert (SEM)	–76,32 (1,441)	–75,00 (1,435)	–1,32 (1,898)
95 %-KI	(–79,19; –73,46)	(–77,86; –72,15)	(–5,10; 2,46)
Tag 29			
LS-Mittelwert (SEM)	–77,34 (1,516)	–76,34 (1,508)	–1,00 (2,011)
95 %-KI	(–80,35; –74,33)	(–79,33; –73,34)	(–5,00; 3,00)
Tag 43			
LS-Mittelwert (SEM)	–76,36 (1,450)	–75,77 (1,445)	–0,59 (1,913)
95 %-KI	(–79,24; –73,47)	(–78,64; –72,90)	(–4,39; 3,22)
Tag 57			
LS-Mittelwert (SEM)	–74,93 (1,723)	–76,58 (1,703)	1,65 (2,310)
95 %-KI	(–78,35; –71,50)	(–79,96; –73,19)	(–2,95; 6,25)
Tag 71			
LS-Mittelwert (SEM)	–75,54 (1,506)	–76,28 (1,500)	0,73 (1,997)
95 %-KI	(–78,54; –72,55)	(–79,26; –73,30)	(–3,24; 4,71)
Tag 85			
LS-Mittelwert (SEM)	–77,01 (1,359)	–76,59 (1,363)	–0,42 (1,781)
95 %-KI	(–79,71; –74,31)	(–79,30; –73,88)	(–3,97; 3,12)
Tag 99			
LS-Mittelwert (SEM)	–76,70 (1,456)	–75,98 (1,451)	–0,72 (1,922)
95 %-KI	(–79,59; –73,80)	(–78,86; –73,10)	(–4,54; 3,11)
Tag 113			
LS-Mittelwert (SEM)	–76,41 (1,375)	–75,99 (1,375)	–0,41 (1,803)
95 %-KI	(–79,14; –73,67)	(–78,72; –73,26)	(–4,00; 3,17)
Tag 127			
LS-Mittelwert (SEM)	–75,78 (1,638)	–76,16 (1,610)	0,38 (2,179)
95 %-KI	(–79,03; –72,52)	(–79,35; –72,96)	(–3,95; 4,71)
Tag 141			

Statistik	Ravulizumab (N=125)	Eculizumab (N=121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
LS-Mittelwert (SEM)	–76,73 (1,605)	–76,26 (1,594)	–0,47 (2,141)
95 %-KI	(–79,92; –73,55)	(–79,43; –73,10)	(–4,73; 3,78)
Tag 155			
LS-Mittelwert (SEM)	–77,23 (1,411)	–75,35 (1,409)	–1,88 (1,856)
95 %-KI	(–80,04; –74,43)	(–78,15; –72,55)	(–5,58; 1,81)
Tag 169			
LS-Mittelwert (SEM)	–77,09 (1,553)	–75,43 (1,542)	–1,66 (2,063)
95 %-KI	(–80,18; –74,00)	(–78,49; –72,36)	(–5,77; 2,45)
Tag 183			
LS-Mittelwert (SEM)	–73,05 (3,424)	–73,53 (3,331)	0,48 (4,721)
95 %-KI	(–79,85; –66,25)	(–80,14; –66,91)	(–8,90; 9,86)
Japan			
Tag 8			
LS-Mittelwert (SEM)	–62,37 (1,837)	–62,25 (2,061)	–0,11 (2,674)
95 %-KI	(–66,13; –58,60)	(–66,48; –58,03)	(–5,60; 5,38)
Tag 15			
LS-Mittelwert (SEM)	–73,35 (1,685)	–74,58 (1,878)	1,22 (2,428)
95 %-KI	(–76,81; –69,89)	(–78,43; –70,72)	(–3,77; 6,22)
Tag 22			
LS-Mittelwert (SEM)	–77,04 (1,588)	–77,74 (1,762)	0,70 (2,271)
95 %-KI	(–80,31; –73,77)	(–81,36; –74,11)	(–3,99; 5,38)
Tag 29			
LS-Mittelwert (SEM)	–78,53 (1,489)	–78,74 (1,645)	0,21 (2,112)
95 %-KI	(–81,60; –75,46)	(–82,13; –75,34)	(–4,16; 4,58)
Tag 43			
LS-Mittelwert (SEM)	–78,86 (1,395)	–78,98 (1,530)	0,12 (1,956)
95 %-KI	(–81,73; –75,99)	(–82,14; –75,83)	(–3,92; 4,16)
Tag 57			

Statistik	Ravulizumab (N=125)	Eculizumab (N=121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
LS-Mittelwert (SEM)	–78,55 (1,503)	–78,89 (1,649)	0,34 (2,123)
95 %-KI	(–81,64; –75,46)	(–82,29; –75,49)	(–4,04; 4,72)
Tag 71			
LS-Mittelwert (SEM)	–77,70 (1,672)	–78,86 (1,853)	1,16 (2,399)
95 %-KI	(–81,14; –74,26)	(–82,67; –75,04)	(–3,80; 6,11)
Tag 85			
LS-Mittelwert (SEM)	–78,05 (1,734)	–78,39 (1,932)	0,34 (2,503)
95 %-KI	(–81,62; –74,48)	(–82,37; –74,41)	(–4,83; 5,51)
Tag 99			
LS-Mittelwert (SEM)	–79,29 (1,469)	–77,70 (1,617)	–1,60 (2,075)
95 %-KI	(–82,31; –76,28)	(–81,02; –74,37)	(–5,88; 2,68)
Tag 113			
LS-Mittelwert (SEM)	–78,67 (1,450)	–78,50 (1,596)	–0,18 (2,046)
95 %-KI	(–81,66; –75,68)	(–81,79; –75,20)	(–4,42; 4,06)
Tag 127			
LS-Mittelwert (SEM)	–76,70 (1,631)	–77,88 (1,813)	1,18 (2,340)
95 %-KI	(–80,06; –73,34)	(–81,62; –74,15)	(–3,65; 6,02)
Tag 141			
LS-Mittelwert (SEM)	–77,46 (1,609)	–78,57 (1,785)	1,11 (2,303)
95 %-KI	(–80,77; –74,14)	(–82,25; –74,89)	(–3,65; 5,87)
Tag 155			
LS-Mittelwert (SEM)	–77,26 (1,707)	–78,88 (1,895)	1,62 (2,456)
95 %-KI	(–80,79; –73,74)	(–82,80; –74,96)	(–3,47; 6,71)
Tag 169			
LS-Mittelwert (SEM)	–77,88 (1,829)	–77,22 (2,047)	–0,66 (2,652)
95 %-KI	(–81,65; –74,12)	(–81,44; –73,01)	(–6,14; 4,82)
Tag 183			
LS-Mittelwert (SEM)	–76,98 (1,804)	–78,15 (2,013)	1,17 (2,613)

Statistik	Ravulizumab (N=125)	Eculizumab (N=121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
95 %-KI	(–80,69; –73,26)	(–82,30; –74,00)	(–4,22; 6,57)
Restliche Region Asien-Pazifik			
Tag 8			
LS-Mittelwert (SEM)	–69,50 (1,452)	–67,53 (1,494)	–1,97 (2,056)
95 %-KI	(–72,38; –66,62)	(–70,50; –64,56)	(–6,05; 2,12)
Tag 15			
LS-Mittelwert (SEM)	–79,18 (0,974)	–80,12 (0,998)	0,94 (1,353)
95 %-KI	(–81,11; –77,24)	(–82,10; –78,13)	(–1,76; 3,63)
Tag 22			
LS-Mittelwert (SEM)	–82,98 (0,898)	–82,65 (0,911)	–0,33 (1,235)
95 %-KI	(–84,77; –81,20)	(–84,46; –80,83)	(–2,79; 2,12)
Tag 29			
LS-Mittelwert (SEM)	–83,31 (1,007)	–82,25 (1,031)	–1,06 (1,402)
95 %-KI	(–85,31; –81,31)	(–84,30; –80,20)	(–3,84; 1,73)
Tag 43			
LS-Mittelwert (SEM)	–83,01 (1,048)	–82,70 (1,079)	–0,31 (1,466)
95 %-KI	(–85,10; –80,93)	(–84,85; –80,56)	(–3,23; 2,60)
Tag 57			
LS-Mittelwert (SEM)	–82,98 (1,014)	–82,34 (1,041)	–0,64 (1,414)
95 %-KI	(–85,00; –80,97)	(–84,41; –80,27)	(–3,45; 2,17)
Tag 71			
LS-Mittelwert (SEM)	–82,32 (1,717)	–80,59 (1,810)	–1,74 (2,472)
95 %-KI	(–85,73; –78,92)	(–84,18; –76,99)	(–6,65; 3,17)
Tag 85			
LS-Mittelwert (SEM)	–83,44 (0,931)	–82,77 (0,950)	–0,66 (1,286)
95 %-KI	(–85,29; –81,59)	(–84,66; –80,89)	(–3,22; 1,89)
Tag 99			
LS-Mittelwert (SEM)	–82,42 (1,207)	–81,25 (1,265)	–1,16 (1,715)

Statistik	Ravulizumab (N=125)	Eculizumab (N=121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
95 %-KI	(–84,82; –80,02)	(–83,77; –78,74)	(–4,58; 2,25)
Tag 113			
LS-Mittelwert (SEM)	–83,17 (1,195)	–80,74 (1,247)	–2,43 (1,694)
95 %-KI	(–85,54; –80,80)	(–83,22; –78,26)	(–5,79; 0,94)
Tag 127			
LS-Mittelwert (SEM)	–82,45 (1,168)	–81,51 (1,213)	–0,94 (1,650)
95 %-KI	(–84,76; –80,13)	(–83,92; –79,10)	(–4,22; 2,34)
Tag 141			
LS-Mittelwert (SEM)	–83,40 (1,132)	–81,38 (1,175)	–2,02 (1,596)
95 %-KI	(–85,65; –81,15)	(–83,72; –79,05)	(–5,19; 1,15)
Tag 155			
LS-Mittelwert (SEM)	–82,94 (1,114)	–81,71 (1,155)	–1,23 (1,570)
95 %-KI	(–85,16; –80,73)	(–84,01; –79,41)	(–4,35; 1,89)
Tag 169			
LS-Mittelwert (SEM)	–82,34 (1,401)	–80,77 (1,470)	–1,57 (2,002)
95 %-KI	(–85,12; –79,56)	(–83,69; –77,85)	(–5,55; 2,41)
Tag 183			
LS-Mittelwert (SEM)	–82,11 (2,360)	–76,92 (2,538)	–5,19 (3,451)
95 %-KI	(–86,80; –77,42)	(–81,96; –71,87)	(–12,05; 1,67)
Lateinamerika			
Tag 8			
LS-Mittelwert (SEM)	–68,41 (4,568)	–63,07 (3,822)	–5,34 (3,926)
95 %-KI	(–77,76; –59,06)	(–70,90; –55,24)	(–13,19; 2,51)
Tag 15			
LS-Mittelwert (SEM)	–75,72 (4,568)	–78,73 (3,822)	3,01 (3,926)
95 %-KI	(–85,07; –66,37)	(–86,56; –70,91)	(–4,84; 10,86)
Tag 22			
LS-Mittelwert (SEM)	–80,36 (4,568)	–80,89 (3,822)	0,53 (3,926)

Statistik	Ravulizumab (N=125)	Eculizumab (N=121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
95 %-KI	(–89,71; –71,00)	(–88,71; –73,06)	(–7,32; 8,38)
Tag 29			
LS-Mittelwert (SEM)	–81,34 (4,568)	–80,78 (3,822)	–0,57 (3,926)
95 %-KI	(–90,70; –71,99)	(–88,61; –72,95)	(–8,42; 7,29)
Tag 43			
LS-Mittelwert (SEM)	–79,73 (4,568)	–78,04 (3,822)	–1,69 (3,926)
95 %-KI	(–89,09; –70,38)	(–85,87; –70,21)	(–9,54; 6,16)
Tag 57			
LS-Mittelwert (SEM)	–80,48 (4,568)	–79,19 (3,893)	–1,29 (4,005)
95 %-KI	(–89,83; –71,13)	(–87,14; –71,24)	(–9,29; 6,71)
Tag 71			
LS-Mittelwert (SEM)	–74,37 (4,568)	–76,71 (3,856)	2,34 (3,961)
95 %-KI	(–83,72; –65,01)	(–84,60; –68,83)	(–5,57; 10,26)
Tag 85			
LS-Mittelwert (SEM)	–78,02 (4,568)	–80,90 (3,897)	2,88 (4,003)
95 %-KI	(–87,37; –68,67)	(–88,86; –72,95)	(–5,12; 10,88)
Tag 99			
LS-Mittelwert (SEM)	–79,52 (4,568)	–79,04 (3,822)	–0,48 (3,926)
95 %-KI	(–88,87; –70,17)	(–86,87; –71,21)	(–8,33; 7,37)
Tag 113			
LS-Mittelwert (SEM)	–80,82 (4,568)	–79,60 (3,822)	–1,22 (3,926)
95 %-KI	(–90,17; –71,47)	(–87,43; –71,78)	(–9,07; 6,63)
Tag 127			
LS-Mittelwert (SEM)	–79,81 (4,568)	–81,11 (3,822)	1,30 (3,926)
95 %-KI	(–89,16; –70,46)	(–88,94; –73,28)	(–6,55; 9,15)
Tag 141			
LS-Mittelwert (SEM)	–79,86 (4,568)	–82,38 (3,822)	2,52 (3,926)
95 %-KI	(–89,21;	(–90,21;	(–5,33; 10,38)

Statistik	Ravulizumab (N=125)	Eculizumab (N=121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	–70,50)	–74,55)	
Tag 155			
LS-Mittelwert (SEM)	–80,01 (4,568)	–78,36 (3,822)	–1,65 (3,926)
95 %-KI	(–89,36; –70,66)	(–86,19; –70,54)	(–9,50; 6,21)
Tag 169			
LS-Mittelwert (SEM)	–80,91 (4,568)	–80,20 (3,822)	–0,71 (3,926)
95 %-KI	(–90,26; –71,56)	(–88,03; –72,38)	(–8,56; 7,14)
Tag 183			
LS-Mittelwert (SEM)	–79,93 (4,630)	–82,81 (3,822)	2,88 (4,001)
95 %-KI	(–89,39; –70,47)	(–90,64; –74,98)	(–5,11; 10,88)
p-Wert Interaktion Behandlung X Region = 0,5521			
p-Wert Interaktion Behandlung X Region X Studienvisite = 0,2942			
Baseline war definiert als der Mittelwert aller verfügbaren Messungen des Zentrallabors vor der ersten Dosis der Studienmedikation. Die Schätzer basieren auf einem MMRM, das die Behandlungsgruppe, die beobachtete Transfusionsvorgeschichte (als kategorische Variable basierend auf dem Spiegel des Stratifizierungsfaktors) sowie den Screening-LDH-Spiegel (als kontinuierliche Variable), die Studienvisite und die Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe beinhaltet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet. Die p-Werte resultieren aus der MMRM-Analyse mit den zusätzlichen Interaktionstermen Behandlung X Region und Behandlung X Region X Studienvisite.			

Die Ergebnisse der für die Studie ALXN1210-PNH-301 für die prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse nach Geschlecht anhand des MMRM sind in Tabelle 4-169 dargestellt. Die Interaktion zwischen der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) und der Region (Nordamerika, Europa, Japan, Restliche Region Asien-Pazifik, Lateinamerika) war statistisch nicht signifikant (p = 0,5521). Auch die Dreifachinteraktion von Behandlung, Region und Studienvisite war statistisch nicht signifikant (p = 0,2942), sodass in Studie ALXN1210-PNH-301 für die prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline keine Effektmodifikation durch das Merkmal Region vorlag.

ALXN1210-PNH-302

LDH-N

Tabelle 4-170: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Region für LDH-N bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Behandlungseffekt
Nordamerika			
Adjustierte Prävalenz von LDH-N	0,434	0,482	–
95 %-KI der adjustierten Prävalenz	(0,235; 0,657)	(0,270; 0,701)	–
OR	–	–	0,824
95 %-KI der OR	–	–	(0,311; 2,181)
Europa			
Adjustierte Prävalenz von LDH-N	0,700	0,711	–
95 %-KI der adjustierten Prävalenz	(0,597; 0,787)	(0,609; 0,795)	–
OR	–	–	0,950
95 %-KI der OR	–	–	(0,546; 1,652)
Japan			
Adjustierte Prävalenz von LDH-N	0,395	0,499	–
95 %-KI der adjustierten Prävalenz	(0,245; 0,568)	(0,141; 0,858)	–
OR	–	–	0,654
95 %-KI der OR	–	–	(0,130; 3,285)
Restliche Region Asien-Pazifik			
Adjustierte Prävalenz von LDH-N	0,953	0,991	–
95 %-KI der adjustierten Prävalenz	(0,843; 0,987)	(0,922; 0,999)	–
OR	–	–	0,179
95 %-KI der OR	–	–	(0,014; 2,306)
p-Wert Interaktion Behandlung X Region = 0,9668			
LDH-N bezieht sich auf einen LDH-Spiegel von ≤ 1-fach ULN von Tag 8 bis Tag 183.			

Die Ergebnisse der für die Studie ALXN1210-PNH-302 post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse nach Region für LDH-N sind in Tabelle 4-170 dargestellt. Die OR für den Unterschied der Häufigkeit von LDH-N zwischen den Behandlungsgruppen lagen zwischen

0,179 (95 %-KI = [0,014; 2,306]) für die restliche Region Asien-Pazifik und 0,950 (95 %-KI = [0,546; 1,652]) für Europa. Die Interaktion zwischen der Behandlung und der Region war statistisch nicht signifikant (p = 0,9668), sodass auch in der Studie ALXN1210-PNH-302 für die LDH-N keine Effektmodifikation durch die Region vorlag.

Prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline

Tabelle 4-171: Ergebnisse der Subgruppenanalyse der prozentualen Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline anhand des MMRM bis Tag 183 (Woche 26) nach Region aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab

Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Nordamerika			
Tag 8			
LS-Mittelwert (SEM)	2,06 (11,605)	4,44 (11,780)	–2,38 (15,783)
95 %-KI	(–20,82; 24,95)	(–18,80; 27,69)	(–33,48; 28,72)
Tag 15			
LS-Mittelwert (SEM)	7,05 (11,857)	11,75 (12,504)	–4,70 (16,560)
95 %-KI	(–16,33; 30,43)	(–12,91; 36,41)	(–37,32; 27,93)
Tag 22			
LS-Mittelwert (SEM)	4,01 (11,605)	–1,30 (12,216)	5,31 (16,144)
95 %-KI	(–18,88; 26,89)	(–25,40; 22,80)	(–26,50; 37,12)
Tag 29			
LS-Mittelwert (SEM)	2,26 (11,605)	11,91 (12,592)	–9,65 (16,431)
95 %-KI	(–20,63; 25,14)	(–12,92; 36,73)	(–42,02; 22,72)
Tag 43			
LS-Mittelwert (SEM)	1,20 (11,605)	12,43 (12,218)	–11,23 (16,148)
95 %-KI	(–21,69; 24,09)	(–11,68; 36,53)	(–43,05; 20,59)
Tag 57			
LS-Mittelwert (SEM)	11,17 (11,605)	8,70 (12,218)	2,47 (16,148)
95 %-KI	(–11,72; 34,06)	(–15,40; 32,80)	(–29,35; 34,29)
Tag 71			
LS-Mittelwert (SEM)	55,07 (12,064)	3,94 (12,766)	51,12 (16,927)
95 %-KI	(31,28; 78,86)	(–21,23; 29,12)	(17,77; 84,48)
Tag 85			
LS-Mittelwert (SEM)	5,93 (12,087)	12,03 (12,777)	–6,11 (16,921)
95 %-KI	(–17,91; 29,76)	(–13,17; 37,23)	(–39,44; 27,23)
Tag 99			
LS-Mittelwert (SEM)	2,01 (12,092)	9,18 (12,217)	–7,16 (16,514)

Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
95 %-KI	(–21,83; 25,86)	(–14,92; 33,28)	(–39,70; 25,37)
Tag 113			
LS-Mittelwert (SEM)	7,28 (11,605)	–1,85 (12,170)	9,13 (16,099)
95 %-KI	(–15,61; 30,17)	(–25,86; 22,15)	(–22,59; 40,85)
Tag 127			
LS-Mittelwert (SEM)	15,23 (11,605)	8,67 (12,232)	6,56 (16,159)
95 %-KI	(–7,66; 38,12)	(–15,46; 32,80)	(–25,28; 38,40)
Tag 141			
LS-Mittelwert (SEM)	6,97 (11,605)	11,25 (12,556)	–4,28 (16,412)
95 %-KI	(–15,92; 29,86)	(–13,51; 36,01)	(–36,61; 28,05)
Tag 155			
LS-Mittelwert (SEM)	3,11 (11,605)	30,57 (12,225)	–27,46 (16,150)
95 %-KI	(–19,78; 25,99)	(6,45; 54,68)	(–59,28; 4,36)
Tag 169			
LS-Mittelwert (SEM)	4,27 (11,605)	10,58 (12,160)	–6,31 (16,090)
95 %-KI	(–18,62; 27,16)	(–13,41; 34,57)	(–38,01; 25,40)
Tag 183			
LS-Mittelwert (SEM)	2,49 (11,605)	23,33 (12,227)	–20,84 (16,151)
95 %-KI	(–20,40; 25,38)	(–0,79; 47,45)	(–52,67; 10,98)
Europa			
Tag 8			
LS-Mittelwert (SEM)	–0,07 (2,429)	–2,92 (2,244)	2,84 (2,854)
95 %-KI	(–4,87; 4,72)	(–7,35; 1,52)	(–2,81; 8,49)
Tag 15			
LS-Mittelwert (SEM)	0,74 (2,693)	–2,68 (2,570)	3,42 (3,320)
95 %-KI	(–4,58; 6,06)	(–7,76; 2,40)	(–3,15; 9,99)
Tag 22			
LS-Mittelwert (SEM)	–3,71 (2,119)	–3,84 (1,954)	0,14 (2,341)
95 %-KI	(–7,90; 0,48)	(–7,71; 0,02)	(–4,50; 4,77)
Tag 29			
LS-Mittelwert (SEM)	–2,36 (5,660)	10,21 (5,432)	–12,57 (7,665)
95 %-KI	(–13,56; 8,83)	(–0,53; 20,95)	(–27,74; 2,60)
Tag 43			
LS-Mittelwert (SEM)	–0,94 (2,745)	1,68 (2,575)	–2,62 (3,368)
95 %-KI	(–6,36; 4,48)	(–3,41; 6,77)	(–9,29; 4,04)

Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Tag 57			
LS-Mittelwert (SEM)	2,03 (4,430)	6,19 (4,236)	–4,16 (5,897)
95 %-KI	(–6,73; 10,78)	(–2,19; 14,57)	(–15,83; 7,51)
Tag 71			
LS-Mittelwert (SEM)	3,79 (2,483)	1,66 (2,329)	2,13 (2,967)
95 %-KI	(–1,12; 8,70)	(–2,94; 6,26)	(–3,74; 8,00)
Tag 85			
LS-Mittelwert (SEM)	–3,73 (2,680)	2,96 (2,511)	–6,69 (3,269)
95 %-KI	(–9,03; 1,56)	(–2,00; 7,92)	(–13,16; –0,22)
Tag 99			
LS-Mittelwert (SEM)	–3,26 (3,499)	–0,52 (3,323)	–2,74 (4,527)
95 %-KI	(–10,18; 3,65)	(–7,09; 6,04)	(–11,70; 6,22)
Tag 113			
LS-Mittelwert (SEM)	–0,49 (16,200)	18,61 (15,558)	–19,10 (22,398)
95 %-KI	(–32,55; 31,57)	(–12,18; 49,40)	(–63,42; 25,23)
Tag 127			
LS-Mittelwert (SEM)	4,24 (20,081)	36,19 (19,274)	–31,95 (27,784)
95 %-KI	(–48,89; 57,37)	(–14,83; 87,20)	(–105,61; 41,71)
Tag 141			
LS-Mittelwert (SEM)	–4,42 (6,840)	9,53 (6,553)	–13,95 (9,324)
95 %-KI	(–21,27; 12,42)	(–6,65; 25,71)	(–37,23; 9,32)
Tag 155			
LS-Mittelwert (SEM)	–3,46 (3,447)	3,15 (3,438)	–6,61 (4,572)
95 %-KI	(–11,38; 4,46)	(–4,70; 11,00)	(–17,49; 4,26)
Tag 169			
LS-Mittelwert (SEM)	–0,95 (3,999)	3,86 (3,870)	–4,80 (5,308)
95 %-KI	(–12,46; 10,57)	(–7,30; 15,02)	(–21,20; 11,59)
Tag 183			
LS-Mittelwert (SEM)	–4,19 (3,449)	4,57 (3,296)	–8,76 (4,469)
95 %-KI	(–13,51; 5,14)	(–4,43; 13,58)	(–21,95; 4,43)
Japan			
Tag 8			
LS-Mittelwert (SEM)	9,65 (5,254)	9,25 (4,943)	0,39 (6,809)
95 %-KI	(–0,83; 20,13)	(–0,62; 19,13)	(–13,14; 13,92)
Tag 15			

Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
LS-Mittelwert (SEM)	8,08 (5,254)	10,01 (4,943)	–1,93 (6,809)
95 %-KI	(–2,40; 18,56)	(0,14; 19,88)	(–15,46; 11,60)
Tag 22			
LS-Mittelwert (SEM)	8,53 (5,254)	10,44 (4,943)	–1,91 (6,809)
95 %-KI	(–1,95; 19,01)	(0,57; 20,31)	(–15,44; 11,62)
Tag 29			
LS-Mittelwert (SEM)	6,91 (5,254)	12,77 (4,943)	–5,86 (6,809)
95 %-KI	(–3,57; 17,39)	(2,90; 22,64)	(–19,38; 7,67)
Tag 43			
LS-Mittelwert (SEM)	8,65 (5,254)	21,20 (4,943)	–12,55 (6,809)
95 %-KI	(–1,83; 19,13)	(11,32; 31,07)	(–26,08; 0,98)
Tag 57			
LS-Mittelwert (SEM)	13,13 (5,254)	9,61 (4,943)	3,52 (6,809)
95 %-KI	(2,65; 23,61)	(–0,26; 19,48)	(–10,01; 17,05)
Tag 71			
LS-Mittelwert (SEM)	13,63 (5,254)	11,31 (4,943)	2,32 (6,809)
95 %-KI	(3,15; 24,11)	(1,44; 21,18)	(–11,21; 15,85)
Tag 85			
LS-Mittelwert (SEM)	9,36 (5,254)	13,41 (4,943)	–4,05 (6,809)
95 %-KI	(–1,12; 19,84)	(3,54; 23,28)	(–17,58; 9,48)
Tag 99			
LS-Mittelwert (SEM)	8,85 (5,254)	13,58 (4,943)	–4,74 (6,809)
95 %-KI	(–1,63; 19,33)	(3,71; 23,46)	(–18,27; 8,79)
Tag 113			
LS-Mittelwert (SEM)	15,30 (5,254)	14,41 (4,943)	0,89 (6,809)
95 %-KI	(4,82; 25,78)	(4,54; 24,28)	(–12,64; 14,41)
Tag 127			
LS-Mittelwert (SEM)	9,15 (5,254)	20,27 (4,943)	–11,12 (6,809)
95 %-KI	(–1,33; 19,63)	(10,40; 30,14)	(–24,65; 2,41)
Tag 141			
LS-Mittelwert (SEM)	8,41 (5,254)	11,50 (4,943)	–3,08 (6,809)
95 %-KI	(–2,07; 18,89)	(1,62; 21,37)	(–16,61; 10,45)
Tag 155			
LS-Mittelwert (SEM)	4,38 (5,254)	17,28 (4,943)	–12,90 (6,809)
95 %-KI	(–6,10; 14,86)	(7,41; 27,16)	(–26,43; 0,63)

Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Tag 169			
LS-Mittelwert (SEM)	12,36 (5,254)	14,11 (4,943)	–1,75 (6,809)
95 %-KI	(1,88; 22,84)	(4,24; 23,98)	(–15,28; 11,78)
Tag 183			
LS-Mittelwert (SEM)	7,48 (5,254)	16,13 (4,943)	–8,65 (6,809)
95 %-KI	(–3,00; 17,96)	(6,25; 26,00)	(–22,17; 4,88)
Restliche Region Asien-Pazifik			
Tag 8			
LS-Mittelwert (SEM)	–2,92 (4,251)	–3,06 (5,093)	0,14 (6,344)
95 %-KI	(–11,62; 5,77)	(–13,45; 7,33)	(–12,86; 13,13)
Tag 15			
LS-Mittelwert (SEM)	–4,16 (3,114)	–5,20 (3,924)	1,04 (4,619)
95 %-KI	(–10,73; 2,41)	(–13,39; 2,99)	(–8,74; 10,81)
Tag 22			
LS-Mittelwert (SEM)	–6,61 (3,235)	–7,48 (3,999)	0,88 (4,763)
95 %-KI	(–13,23; 0,01)	(–15,63; 0,66)	(–8,90; 10,65)
Tag 29			
LS-Mittelwert (SEM)	–6,21 (3,405)	–1,85 (4,179)	–4,35 (5,029)
95 %-KI	(–13,20; 0,79)	(–10,39; 6,69)	(–14,71; 6,00)
Tag 43			
LS-Mittelwert (SEM)	–2,48 (3,044)	–5,64 (3,798)	3,17 (4,463)
95 %-KI	(–8,71; 3,75)	(–13,37; 2,09)	(–5,99; 12,32)
Tag 57			
LS-Mittelwert (SEM)	–3,58 (2,929)	–2,01 (3,678)	–1,58 (4,283)
95 %-KI	(–9,59; 2,42)	(–9,50; 5,49)	(–10,38; 7,23)
Tag 71			
LS-Mittelwert (SEM)	1,25 (3,799)	–6,58 (4,513)	7,84 (5,562)
95 %-KI	(–6,60; 9,10)	(–15,88; 2,72)	(–3,71; 19,38)
Tag 85			
LS-Mittelwert (SEM)	0,92 (3,015)	–7,63 (3,735)	8,55 (4,427)
95 %-KI	(–5,28; 7,12)	(–15,28; 0,02)	(–0,60; 17,70)
Tag 99			
LS-Mittelwert (SEM)	1,81 (3,238)	–6,87 (3,972)	8,68 (4,751)
95 %-KI	(–4,82; 8,44)	(–14,96; 1,23)	(–1,07; 18,43)
Tag 113			

Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
LS-Mittelwert (SEM)	2,90 (3,905)	–5,43 (4,641)	8,33 (5,740)
95 %-KI	(–5,21; 11,01)	(–15,03; 4,18)	(–3,63; 20,29)
Tag 127			
LS-Mittelwert (SEM)	7,54 (3,437)	–4,78 (4,214)	12,32 (5,080)
95 %-KI	(0,51; 14,57)	(–13,36; 3,80)	(1,92; 22,73)
Tag 141			
LS-Mittelwert (SEM)	–3,40 (2,469)	–4,54 (3,206)	1,15 (3,551)
95 %-KI	(–8,46; 1,67)	(–11,08; 1,99)	(–6,16; 8,46)
Tag 155			
LS-Mittelwert (SEM)	0,83 (2,787)	–4,56 (3,531)	5,39 (4,059)
95 %-KI	(–4,89; 6,54)	(–11,75; 2,63)	(–2,96; 13,73)
Tag 169			
LS-Mittelwert (SEM)	2,04 (4,260)	–4,61 (5,103)	6,65 (6,358)
95 %-KI	(–6,69; 10,77)	(–15,04; 5,81)	(–6,40; 19,71)
Tag 183			
LS-Mittelwert (SEM)	2,83 (4,703)	1,75 (5,589)	1,08 (7,042)
95 %-KI	(–6,80; 12,45)	(–9,66; 13,15)	(–13,35; 15,51)
p-Wert Interaktion Behandlung X Region = 0,8707			
p-Wert Interaktion Behandlung X Region X Studienvisite = 0,9989			

Baseline war definiert als der Mittelwert aller verfügbaren Messungen des Zentrallabors vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

Die Schätzer basieren auf einem MMRM, das die Behandlungsgruppe, die beobachtete Transfusionsvorgeschichte (als kategorische Variable basierend auf dem Spiegel des Stratifizierungsfaktors) sowie den Screening-LDH-Spiegel (als kontinuierliche Variable), die Studienvisite und die Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe beinhaltet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet.

Die p-Werte resultieren aus der MMRM-Analyse mit den zusätzlichen Interaktionstermen Behandlung X Region und Behandlung X Region X Studienvisite.

Die Ergebnisse der für die Studie ALXN1210-PNH-302 für die prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline a priori geplanten Subgruppenanalyse nach Region anhand des MMRM mit post-hoc hinzugefügten Interaktionstermen sind in Tabelle 4-171 dargestellt. Die Interaktion zwischen der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) und der Region (Nordamerika, Europa, Japan, Restliche Region Asien-Pazifik) war statistisch nicht signifikant (p = 0,8707). Auch die Dreifachinteraktion von Behandlung, Region und Studienvisite war statistisch nicht signifikant (p = 0,9989), sodass auch in Studie ALXN1210-PNH-302 für die prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline keine Effektmodifikation durch das Merkmal Region vorlag.

Subgruppenanalyse nach Ethnizität

Eine Subgruppenanalyse nach Ethnizität mittels GEE-Analyse zur Bestimmung der adjustierten Prävalenz von LDH-N und des 95 %-KI der adjustierten Prävalenz sowie der OR und dem 95 %-KI der OR war in der Studie ALXN1210-PNH-301 für die PEP a priori geplant. Für die Studie ALXN1210-PNH-302 wurde diese Analyse post-hoc durchgeführt. Um eine mögliche Effektmodifikation von LDH-N durch das Merkmal Ethnizität statistisch zu testen, wurde für beide Studien dem GEE-Modell jeweils im Rahmen einer explorativen, post-hoc, ohne Korrektur für multiples Testen durchgeführten Subgruppenanalyse ein zusätzlicher Term für die Interaktion der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) mit der Ethnizität (asiatisch, kaukasisch, Sonstige) hinzugefügt.

Eine Subgruppenanalyse nach Ethnizität für die prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline und des 95 %-KI anhand des MMRM wurde für die PEP in der Studie ALXN1210-PNH-301 post-hoc durchgeführt (LS-Mittelwerte und 95 %-KI). Außerdem wurde für jede Studienvisite im Rahmen dieser MMRM-Analyse eine Schätzung der Differenz der prozentualen Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline zwischen den Behandlungsarmen vorgenommen (LS-Mittelwerte und 95 %-KI). Diese Analysen waren in Studie ALXN1210-PNH-302 a priori geplant. Um eine mögliche Effektmodifikation der prozentualen Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline durch das Merkmal Ethnizität statistisch zu testen, wurde für beide Studien dem MMRM jeweils im Rahmen einer explorativen, post-hoc, ohne Korrektur für multiples Testen durchgeführten Subgruppenanalyse Terme für die Interaktion der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) mit dem Merkmal Ethnizität (asiatisch, kaukasisch, Sonstige) hinzugefügt (Behandlung X Ethnizität, Behandlung X Ethnizität X Studienvisite).

ALXN1210-PNH-301

LDH-N

Tabelle 4-172: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Ethnizität für LDH-N bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Behandlungseffekt
Asiatisch			
Adjustierte Prävalenz von LDH-N	0,597	0,600	–
95 %-KI der adjustierten Prävalenz	(0,492; 0,694)	(0,498; 0,694)	–
OR	–	–	0,987
95 %-KI der OR	–	–	(0,564; 1,727)
Kaukasisch			
Adjustierte Prävalenz von LDH-N	0,421	0,421	–
95 %-KI der	(0,294; 0,558)	(0,302; 0,548)	–

adjustierten Prävalenz			
OR	–	–	1,000
95 %-KI der OR	–	–	(0,506; 1,977)
Sonstige			
Adjustierte Prävalenz von LDH-N	0,557	0,260	–
95 %-KI der adjustierten Prävalenz	(0,314; 0,776)	(0,103; 0,518)	–
OR	–	–	3,580
95 %-KI der OR	–	–	(0,800; 16,013)
p-Wert Interaktion Behandlung X Ethnizität = 0,3861			
LDH-N bezieht sich auf einen LDH-Spiegel von ≤ 1-fach ULN von Tag 29 bis Tag 183.			

Die Ergebnisse der für die Studie ALXN1210-PNH-301 a priori geplanten sowie post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse nach Ethnizität für LDH-N sind in Tabelle 4-172 dargestellt. Die OR für den Unterschied der Häufigkeit von LDH-N zwischen den Behandlungsgruppen lagen zwischen 0,987 (95 %-KI = [0,564; 1,727]) für asiatische Patienten und 3,580 (95 %-KI = [0,800; 16,013]) für Patienten sonstiger Ethnie. Die Interaktion zwischen der Behandlung und Merkmal Ethnizität war statistisch nicht signifikant (p = 0,3861). Somit lag in der Studie ALXN1210-PNH-301 für die LDH-N keine Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnizität vor.

Prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline

Tabelle 4-173: Ergebnisse der Subgruppenanalyse der prozentualen Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline anhand des MMRM bis Tag 183 (Woche 26) nach Ethnizität aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Asiatisch			
Tag 8			
LS-Mittelwert (SEM)	–67.61 (1.204)	–65.95 (1.328)	–1.67 (1.763)
95 %-KI	(–69.99; –65,23)	(–68,57; –63,32)	(–5,16; 1,82)
Tag 15			
LS-Mittelwert (SEM)	–77,68 (0,856)	–78,74 (0,934)	1,06 (1,225)
95 %-KI	(–79,37; –75,98)	(–80,58; –76,89)	(–1,37; 3,48)
Tag 22			
LS-Mittelwert (SEM)	–81,61 (0,779)	–81,59 (0,841)	–0,02 (1,099)
95 %-KI	(–83,15; –80,07)	(–83,26; –79,93)	(–2,19; 2,15)
Tag 29			
LS-Mittelwert (SEM)	–82,30 (0,779)	–81,90 (0,841)	–0,39 (1,099)
95 %-KI	(–83,84; –80,75)	(–83,57; –80,24)	(–2,57; 1,78)
Tag 43			
LS-Mittelwert (SEM)	–82,20 (0,794)	–82,30 (0,859)	0,10 (1,123)
95 %-KI	(–83,77; –80,63)	(–83,99; –80,60)	(–2,12; 2,32)
Tag 57			
LS-Mittelwert (SEM)	–82,07 (0,841)	–81,55 (0,912)	–0,51 (1,196)
95 %-KI	(–83,73; –80,40)	(–83,36; –79,75)	(–2,88; 1,85)
Tag 71			
LS-Mittelwert (SEM)	–81,33 (1,268)	–80,49 (1,407)	–0,84 (1,865)
95 %-KI	(–83,84; –78,82)	(–83,28; –77,71)	(–4,53; 2,85)
Tag 85			
LS-Mittelwert (SEM)	–82,21 (0,863)	–81,66 (0,941)	–0,56 (1,234)
95 %-KI	(–83,92; –80,51)	(–83,52; –79,79)	(–3,00; 1,88)
Tag 99			
LS-Mittelwert (SEM)	–81,87 (0,929)	–80,68 (1,024)	–1,19 (1,343)
95 %-KI	(–83,71; –80,03)	(–82,71; –78,66)	(–3,84; 1,47)
Tag 113			
LS-Mittelwert (SEM)	–82,27 (0,891)	–80,78 (0,974)	–1,49 (1,279)
95 %-KI	(–84,04; –80,51)	(–82,71; –78,86)	(–4,02; 1,04)

Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Tag 127			
LS-Mittelwert (SEM)	–81,19 (0,873)	–81,33 (0,952)	0,14 (1,250)
95 %-KI	(–82,91; –79,46)	(–83,21; –79,44)	(–2,33; 2,61)
Tag 141			
LS-Mittelwert (SEM)	–82,10 (0,946)	–81,06 (1,039)	–1,04 (1,367)
95 %-KI	(–83,98; –80,23)	(–83,12; –79,00)	(–3,75; 1,66)
Tag 155			
LS-Mittelwert (SEM)	–81,76 (0,936)	–81,04 (1,027)	–0,72 (1,350)
95 %-KI	(–83,61; –79,91)	(–83,07; –79,01)	(–3,39; 1,95)
Tag 169			
LS-Mittelwert (SEM)	–81,50 (1,093)	–80,08 (1,209)	–1,42 (1,596)
95 %-KI	(–83,66; –79,34)	(–82,47; –77,69)	(–4,57; 1,74)
Tag 183			
LS-Mittelwert (SEM)	–80,91 (1,706)	–77,59 (1,928)	–3,32 (2,554)
95 %-KI	(–84,29; –77,53)	(–81,41; –73,78)	(–8,37; 1,74)
Kaukasisch			
Tag 8			
LS-Mittelwert (SEM)	–63,34 (1,969)	–57,72 (1,829)	–5,61 (2,598)
95 %-KI	(–67,24; –59,43)	(–61,35; –54,09)	(–10,77; –0,45)
Tag 15			
LS-Mittelwert (SEM)	–72,42 (1,611)	–71,62 (1,527)	–0,80 (2,110)
95 %-KI	(–75,62; –69,23)	(–74,65; –68,59)	(–4,99; 3,39)
Tag 22			
LS-Mittelwert (SEM)	–75,66 (1,298)	–75,60 (1,241)	–0,07 (1,658)
95 %-KI	(–78,24; –73,09)	(–78,06; –73,13)	(–3,36; 3,23)
Tag 29			
LS-Mittelwert (SEM)	–76,86 (1,392)	–76,48 (1,330)	–0,38 (1,798)
95 %-KI	(–79,63; –74,10)	(–79,12; –73,84)	(–3,95; 3,19)
Tag 43			
LS-Mittelwert (SEM)	–75,66 (1,418)	–75,38 (1,351)	–0,28 (1,833)
95 %-KI	(–78,47; –72,85)	(–78,06; –72,70)	(–3,93; 3,36)
Tag 57			
LS-Mittelwert (SEM)	–74,20 (1,569)	–77,25 (1,489)	3,05 (2,049)
95 %-KI	(–77,32; –71,09)	(–80,21; –74,30)	(–1,02; 7,12)
Tag 71			

Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
LS-Mittelwert (SEM)	–73,25 (1,751)	–75,66 (1,658)	2,41 (2,312)
95 %-KI	(–76,73; –69,77)	(–78,95; –72,36)	(–2,20; 7,01)
Tag 85			
LS-Mittelwert (SEM)	–76,47 (1,246)	–76,81 (1,203)	0,34 (1,589)
95 %-KI	(–78,94; –74,00)	(–79,19; –74,42)	(–2,82; 3,49)
Tag 99			
LS-Mittelwert (SEM)	–75,99 (1,428)	–75,56 (1,360)	–0,43 (1,848)
95 %-KI	(–78,83; –73,16)	(–78,26; –72,86)	(–4,10; 3,24)
Tag 113			
LS-Mittelwert (SEM)	–75,67 (1,328)	–75,90 (1,276)	0,23 (1,708)
95 %-KI	(–78,30; –73,03)	(–78,43; –73,37)	(–3,16; 3,63)
Tag 127			
LS-Mittelwert (SEM)	–74,97 (1,497)	–76,19 (1,411)	1,22 (1,938)
95 %-KI	(–77,94; –72,00)	(–78,99; –73,39)	(–2,63; 5,07)
Tag 141			
LS-Mittelwert (SEM)	–75,43 (1,620)	–75,51 (1,534)	0,07 (2,122)
95 %-KI	(–78,65; –72,22)	(–78,55; –72,46)	(–4,14; 4,29)
Tag 155			
LS-Mittelwert (SEM)	–75,32 (1,632)	–74,68 (1,542)	–0,64 (2,138)
95 %-KI	(–78,56; –72,08)	(–77,74; –71,62)	(–4,89; 3,60)
Tag 169			
LS-Mittelwert (SEM)	–75,28 (1,514)	–75,49 (1,435)	0,21 (1,969)
95 %-KI	(–78,33; –72,23)	(–78,37; –72,60)	(–3,76; 4,19)
Tag 183			
LS-Mittelwert (SEM)	–71,86 (3,432)	–73,93 (3,140)	2,07 (4,600)
95 %-KI	(–78,67; –65,04)	(–80,16; –67,69)	(–7,07; 11,21)
Sonstige			
Tag 8			
LS-Mittelwert (SEM)	–54,10 (4,130)	–51,19 (3,148)	–2,91 (3,732)
95 %-KI	(–62,55; –45,65)	(–57,58; –44,79)	(–10,39; 4,56)
Tag 15			
LS-Mittelwert (SEM)	–65,97 (4,079)	–65,42 (3,095)	–0,55 (3,646)
95 %-KI	(–74,33; –57,61)	(–71,73; –59,12)	(–7,87; 6,77)
Tag 22			

Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
LS-Mittelwert (SEM)	–69,04 (4,079)	–67,98 (3,148)	–1,06 (3,672)
95 %-KI	(–77,40; –60,68)	(–74,38; –61,59)	(–8,42; 6,30)
Tag 29			
LS-Mittelwert (SEM)	–69,36 (4,079)	–67,88 (3,095)	–1,49 (3,646)
95 %-KI	(–77,72; –61,00)	(–74,18; –61,58)	(–8,80; 5,83)
Tag 43			
LS-Mittelwert (SEM)	–68,83 (4,119)	–66,83 (3,095)	–1,99 (3,694)
95 %-KI	(–77,26; –60,39)	(–73,13; –60,53)	(–9,40; 5,41)
Tag 57			
LS-Mittelwert (SEM)	–69,27 (4,079)	–65,68 (3,125)	–3,59 (3,676)
95 %-KI	(–77,63; –60,91)	(–72,04; –59,33)	(–10,96; 3,78)
Tag 71			
LS-Mittelwert (SEM)	–69,48 (4,079)	–65,29 (3,095)	–4,19 (3,646)
95 %-KI	(–77,84; –61,12)	(–71,59; –58,99)	(–11,51; 3,12)
Tag 85			
LS-Mittelwert (SEM)	–67,58 (4,079)	–69,02 (3,163)	1,44 (3,707)
95 %-KI	(–75,94; –59,22)	(–75,44; –62,60)	(–5,99; 8,87)
Tag 99			
LS-Mittelwert (SEM)	–69,70 (4,079)	–68,47 (3,095)	–1,23 (3,646)
95 %-KI	(–78,06; –61,34)	(–74,77; –62,17)	(–8,55; 6,08)
Tag 113			
LS-Mittelwert (SEM)	–70,46 (4,079)	–66,84 (3,095)	–3,62 (3,646)
95 %-KI	(–78,82; –62,10)	(–73,14;–60,54)	(–10,94; 3,69)
Tag 127			
LS-Mittelwert (SEM)	–70,44 (4,079)	–68,46 (3,095)	–1,98 (3,646)
95 %-KI	(–78,80; –62,08)	(–74,76; –62,16)	(–9,30; 5,33)
Tag 141			
LS-Mittelwert (SEM)	–70,07 (4,079)	–70,60 (3,095)	0,53 (3,646)
95 %-KI	(–78,43; –61,71)	(–76,90; –64,30)	(–6,79; 7,84)
Tag 155			
LS-Mittelwert (SEM)	–70,13 (4,079)	–69,69 (3,095)	–0,45 (3,646)
95 %-KI	(–78,49; –61,77)	(–75,99; –63,38)	(–7,76; 6,87)
Tag 169			
LS-Mittelwert (SEM)	–71,09 (4,079)	–66,39 (3,095)	–4,70 (3,646)
95 %-KI	(–79,45;	(–72,69;	(–12,02; 2,61)

Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	–62,73)	–60,09)	
Tag 183			
LS-Mittelwert (SEM)	–69,30 (4,079)	–70,82 (3,095)	1,52 (3,646)
95 %-KI	(–77,66; –60,94)	(–77,13; –64,52)	(–5,80; 8,84)
p-Wert Interaktion Behandlung X Ethnizität = 0,6050			
p-Wert Interaktion Behandlung X Ethnizität X Studienvisite = 0,5660			
Baseline war definiert als der Mittelwert aller verfügbaren Messungen des Zentrallabors vor der ersten Dosis der Studienmedikation. Die Schätzer basieren auf einem MMRM, das die Behandlungsgruppe, die beobachtete Transfusionsvorgeschichte (als kategorische Variable basierend auf dem Spiegel des Stratifizierungsfaktors) sowie den Screening-LDH-Spiegel (als kontinuierliche Variable), die Studienvisite und die Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe beinhaltet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet. Die p-Werte resultieren aus der MMRM-Analyse mit den zusätzlichen Interaktionstermen Behandlung X Ethnizität und Behandlung X Ethnizität X Studienvisite.			

Die Ergebnisse der für die Studie ALXN1210-PNH-301 für die prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse nach Ethnizität anhand des MMRM mit post-hoc hinzugefügten Interaktionstermen sind in Tabelle 4-173 dargestellt. Die Interaktion zwischen der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) und der Ethnizität (asiatisch, kaukasisch, Sonstige) war statistisch nicht signifikant (p = 0,6050). Auch die Dreifachinteraktion von Behandlung, Ethnizität und Studienvisite war statistisch nicht signifikant (p = 0,5660), sodass in Studie ALXN1210-PNH-301 für die prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline keine Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnizität vorlag.

ALXN1210-PNH-302

LDH-N

Tabelle 4-174: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Ethnizität für LDH-N bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Behandlungseffekt
Asiatisch			
Adjustierte Prävalenz von LDH-N	0,733	0,688	–
95 %-KI der adjustierten Prävalenz	(0,472; 0,894)	(0,422; 0,870)	–
OR	–	–	1,244
95 %-KI der OR	–	–	(0,368; 4,206)

Kaukasisch			
Adjustierte Prävalenz von LDH-N	0,626	0,607	–
95 %-KI der adjustierten Prävalenz	(0,497; 0,740)	(0,493; 0,711)	–
OR	–	–	1,083
95 %-KI der OR	–	–	(0,591; 1,986)
Sonstige			
Adjustierte Prävalenz von LDH-N	0,772	0,912	–
95 %-KI der adjustierten Prävalenz	(0,615; 0,877)	(0,819; 0,959)	–
OR	–	–	0,327
95 %-KI der OR	–	–	(0,111; 0,959)
p-Wert Interaktion Behandlung X Ethnizität = 0,0904			
LDH-N bezieht sich auf einen LDH-Spiegel von ≤ 1-fach ULN von Tag 8 bis Tag 183.			

Die Ergebnisse der für die Studie ALXN1210-PNH-302 post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse nach Ethnizität für LDH-N sind in Tabelle 4-174 dargestellt. Die OR für den Unterschied der Häufigkeit von LDH-N zwischen den Behandlungsgruppen reichten von 0,372 (95 %-KI = [0,111; 0,959]) für Patienten sonstiger Ethnie bis 1,244 (95 %-KI = [0,368; 4,206]) für asiatische Patienten. Die Interaktion zwischen der Behandlung und dem Merkmal Ethnizität war statistisch nicht signifikant (p = 0,0904), sodass auch in der Studie ALXN1210-PNH-302 für die LDH-N keine Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnizität vorlag.

Prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline

Tabelle 4-175: Ergebnisse der Subgruppenanalyse der prozentualen Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline anhand des MMRM bis Tag 183 (Woche 26) nach Ethnizität aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab

Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Asiatisch			
Tag 8			
LS-Mittelwert (SEM)	0,18 (2,155)	–1,34 (2,681)	1,52 (2,775)
95 %-KI	(–4,21; 4,56)	(–6,79; 4,11)	(–4,15; 7,19)
Tag 15			
LS-Mittelwert (SEM)	–1,89 (2,733)	0,98 (3,267)	–2,87 (3,729)
95 %-KI	(–7,39; 3,62)	(–5,58; 7,54)	(–10,40; 4,67)
Tag 22			
LS-Mittelwert (SEM)	–4,21 (2,506)	–1,14 (3,038)	–3,08 (3,357)
95 %-KI	(–9,26; 0,83)	(–7,24; 4,97)	(–9,86; 3,71)
Tag 29			
LS-Mittelwert (SEM)	–3,18 (2,846)	3,06 (3,382)	–6,24 (3,911)
95 %-KI	(–8,92; 2,56)	(–3,74; 9,86)	(–14,16; 1,67)
Tag 43			
LS-Mittelwert (SEM)	–3,41 (3,477)	3,94 (4,033)	–7,36 (4,911)
95 %-KI	(–10,42; 3,60)	(–4,17; 12,06)	(–17,28; 2,57)
Tag 57			
LS-Mittelwert (SEM)	1,03 (5,053)	8,48 (5,705)	–7,45 (7,337)
95 %-KI	(–9,17; 11,22)	(–3,02; 19,97)	(–22,28; 7,38)
Tag 71			
LS-Mittelwert (SEM)	22,29 (23,593)	30,64 (26,111)	–8,36 (35,141)
95 %-KI	(–44,48; 89,05)	(–42,98; 104,27)	(–107,73; 91,02)
Tag 85			
LS-Mittelwert (SEM)	0,21 (3,086)	4,29 (3,557)	–4,08 (4,238)
95 %-KI	(–6,00; 6,42)	(–2,87; 11,45)	(–12,65; 4,49)
Tag 99			
LS-Mittelwert (SEM)	1,78 (3,109)	2,04 (3,651)	–0,26 (4,331)
95 %-KI	(–4,48; 8,05)	(–5,30; 9,39)	(–9,02; 8,50)
Tag 113			
LS-Mittelwert (SEM)	3,15 (3,317)	1,59 (3,867)	1,57 (4,660)
95 %-KI	(–3,56; 9,86)	(–6,21; 9,38)	(–7,89; 11,02)

Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Tag 127			
LS-Mittelwert (SEM)	8,79 (5,677)	4,36 (6,375)	4,43 (8,284)
95 %-KI	(–2,67; 20,25)	(–8,49; 17,21)	(–12,31; 21,17)
Tag 141			
LS-Mittelwert (SEM)	–2,27 (5,169)	7,54 (5,829)	–9,81 (7,514)
95 %-KI	(–12,70; 8,16)	(–4,20; 19,29)	(–25,00; 5,37)
Tag 155			
LS-Mittelwert (SEM)	–1,39 (2,935)	8,52 (3,473)	–9,90 (4,054)
95 %-KI	(–7,33; 4,56)	(1,51; 15,52)	(–18,15; –1,66)
Tag 169			
LS-Mittelwert (SEM)	1,87 (5,153)	8,09 (5,812)	–6,23 (7,490)
95 %-KI	(–8,54; 12,27)	(–3,62; 19,81)	(–21,36; 8,91)
Tag 183			
LS-Mittelwert (SEM)	2,50 (2,850)	6,61 (3,386)	–4,11 (3,917)
95 %-KI	(–3,25; 8,25)	(–0,20; 13,42)	(–12,04; 3,82)
Kaukasisch			
Tag 8			
LS-Mittelwert (SEM)	3,33 (2,504)	1,16 (2,240)	2,17 (2,972)
95 %-KI	(–1,63; 8,28)	(–3,27; 5,59)	(–3,72; 8,06)
Tag 15			
LS-Mittelwert (SEM)	5,67 (2,846)	1,63 (2,626)	4,04 (3,537)
95 %-KI	(0,04; 11,31)	(–3,57; 6,83)	(–2,98; 11,06)
Tag 22			
LS-Mittelwert (SEM)	0,98 (2,044)	–1,01 (1,846)	1,99 (2,270)
95 %-KI	(–3,07; 5,02)	(–4,66; 2,64)	(–2,51; 6,48)
Tag 29			
LS-Mittelwert (SEM)	2,40 (6,666)	13,98 (6,044)	–11,58 (8,862)
95 %-KI	(–10,81; 15,61)	(2,01; 25,96)	(–29,15; 5,98)
Tag 43			
LS-Mittelwert (SEM)	3,41 (2,590)	4,39 (2,357)	–0,98 (3,136)
95 %-KI	(–1,72; 8,53)	(–0,27; 9,05)	(–7,20; 5,23)
Tag 57			
LS-Mittelwert (SEM)	6,33 (4,969)	8,76 (4,491)	–2,43 (6,514)
95 %-KI	(–3,51; 16,17)	(–0,14; 17,66)	(–15,34; 10,48)
Tag 71			

Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
LS-Mittelwert (SEM)	9,59 (2,774)	4,79 (2,527)	4,79 (3,413)
95 %-KI	(4,10; 15,08)	(–0,21; 9,79)	(–1,97; 11,56)
Tag 85			
LS-Mittelwert (SEM)	–0,63 (3,127)	6,18 (2,849)	–6,81 (3,932)
95 %-KI	(–6,82; 5,56)	(0,54; 11,81)	(–14,60; 0,99)
Tag 99			
LS-Mittelwert (SEM)	–0,28 (4,440)	3,87 (3,972)	–4,15 (5,749)
95 %-KI	(–9,07; 8,51)	(–3,99; 11,74)	(–15,55; 7,25)
Tag 113			
LS-Mittelwert (SEM)	2,86 (19,437)	24,94 (17,578)	–22,08 (26,160)
95 %-KI	(–35,67; 41,39)	(–9,90; 59,78)	(–73,94; 29,78)
Tag 127			
LS-Mittelwert (SEM)	4,30 (16,228)	28,88 (14,859)	–24,58 (21,949)
95 %-KI	(–51,98; 60,59)	(–22,09; 79,85)	(–100,71; 51,55)
Tag 141			
LS-Mittelwert (SEM)	–0,51 (5,913)	10,25 (5,442)	–10,75 (7,884)
95 %-KI	(–21,05; 20,03)	(–8,38; 28,88)	(–39,05; 17,55)
Tag 155			
LS-Mittelwert (SEM)	–0,98 (7,737)	10,14 (7,018)	–11,12 (10,328)
95 %-KI	(–17,78; 15,82)	(–5,10; 25,37)	(–33,63; 11,39)
Tag 169			
LS-Mittelwert (SEM)	3,90 (4,028)	5,48 (3,739)	–1,58 (5,269)
95 %-KI	(–9,65; 17,45)	(–6,83; 17,80)	(–20,72; 17,55)
Tag 183			
LS-Mittelwert (SEM)	–0,78 (3,679)	7,91 (3,455)	–8,69 (4,799)
95 %-KI	(–8,07; 6,50)	(1,06; 14,75)	(–18,20; 0,83)
Sonstige			
Tag 8			
LS-Mittelwert (SEM)	–4,49 (4,441)	–6,67 (4,949)	2,18 (5,864)
95 %-KI	(–13,42; 4,43)	(–16,64; 3,29)	(–9,69; 14,04)
Tag 15			
LS-Mittelwert (SEM)	–4,41 (4,378)	–9,19 (4,921)	4,78 (5,793)
95 %-KI	(–13,21; 4,39)	(–19,09; 0,71)	(–6,94; 16,50)
Tag 22			
LS-Mittelwert (SEM)	–7,37 (3,850)	–9,58 (4,195)	2,21 (4,728)

Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
95 %-KI	(–15,09; 0,35)	(–18,01; –1,15)	(–7,35; 11,76)
Tag 29			
LS-Mittelwert (SEM)	–8,93 (3,881)	–5,20 (4,375)	–3,73 (4,940)
95 %-KI	(–16,73; –1,13)	(–14,00; 3,60)	(–13,73; 6,27)
Tag 43			
LS-Mittelwert (SEM)	–4,26 (5,554)	0,97 (6,207)	–5,23 (7,694)
95 %-KI	(–15,42; 6,90)	(–11,53; 13,47)	(–20,78; 10,32)
Tag 57			
LS-Mittelwert (SEM)	–1,89 (4,623)	–6,77 (5,315)	4,87 (6,304)
95 %-KI	(–11,19; 7,40)	(–17,46; 3,92)	(–7,87; 17,62)
Tag 71			
LS-Mittelwert (SEM)	0,00 (4,259)	–6,45 (4,663)	6,45 (5,483)
95 %-KI	(–8,55; 8,56)	(–15,82; 2,93)	(–4,63; 17,53)
Tag 85			
LS-Mittelwert (SEM)	–2,32 (3,908)	–3,68 (4,269)	1,37 (4,872)
95 %-KI	(–10,18; 5,54)	(–12,29; 4,92)	(–8,51; 11,24)
Tag 99			
LS-Mittelwert (SEM)	–4,26 (3,562)	–8,56 (3,960)	4,30 (4,318)
95 %-KI	(–11,43; 2,92)	(–16,54; –0,57)	(–4,46; 13,07)
Tag 113			
LS-Mittelwert (SEM)	–2,74 (3,894)	–7,52 (4,246)	4,78 (4,840)
95 %-KI	(–10,57; 5,09)	(–16,08; 1,03)	(–5,03; 14,59)
Tag 127			
LS-Mittelwert (SEM)	5,23 (11,051)	10,37 (12,188)	–5,14 (16,154)
95 %-KI	(–17,07; 27,53)	(–14,26; 35,00)	(–37,80; 27,52)
Tag 141			
LS-Mittelwert (SEM)	–4,18 (4,133)	–7,30 (4,492)	3,12 (5,248)
95 %-KI	(–12,48; 4,12)	(–16,33; 1,74)	(–7,50; 13,73)
Tag 155			
LS-Mittelwert (SEM)	–2,22 (10,286)	23,60 (11,923)	–25,82 (15,432)
95 %-KI	(–23,29; 18,85)	(–0,82; 48,02)	(–57,49; 5,86)
Tag 169			
LS-Mittelwert (SEM)	–4,98 (4,392)	–5,20 (4,937)	0,22 (5,819)
95 %-KI	(–13,80; 3,85)	(–15,13; 4,74)	(–11,55; 11,99)
Tag 183			

Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
LS-Mittelwert (SEM)	–5,25 (4,002)	–3,23 (4,454)	–2,02 (5,105)
95 %-KI	(–13,29; 2,79)	(–12,19; 5,73)	(–12,35; 8,30)
p-Wert Interaktion Behandlung X Ethnizität = 0,7646			
p-Wert Interaktion Behandlung X Ethnizität X Studienvisite = 0,9972			
Baseline war definiert als der Mittelwert aller verfügbaren Messungen des Zentrallabors vor der ersten Dosis der Studienmedikation. Die Schätzer basieren auf einem MMRM, das die Behandlungsgruppe, die beobachtete Transfusionsvorgeschichte (als kategorische Variable basierend auf dem Spiegel des Stratifizierungsfaktors) sowie den Screening-LDH-Spiegel (als kontinuierliche Variable), die Studienvisite und die Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe beinhaltet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet. Die p-Werte resultieren aus der MMRM-Analyse mit den zusätzlichen Interaktionstermen Behandlung X Ethnizität und Behandlung X Ethnizität X Studienvisite.			

Die Ergebnisse der für die Studie ALXN1210-PNH-302 für die prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline a priori geplanten Subgruppenanalyse nach Ethnizität anhand des MMRM mit post-hoc hinzugefügten Interaktionstermen sind in Tabelle 4-175 dargestellt. Die Interaktion zwischen der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) und der Ethnizität (asiatisch, kaukasisch, Sonstige) war statistisch nicht signifikant (p = 0,7646). Auch die Dreifachinteraktion von Behandlung, Ethnizität und Studienvisite war statistisch nicht signifikant (p = 0,9972), sodass auch in Studie ALXN1210-PNH-302 für die prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline keine Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnizität vorlag.

Subgruppenanalyse nach Transfusionsvorgeschichte

Eine Subgruppenanalyse nach Transfusionsvorgeschichte mittels GEE-Analyse zur Bestimmung der adjustierten Prävalenz von LDH-N und des 95 %-KI der adjustierten Prävalenz sowie der OR und dem 95 %-KI der OR war in der Studie ALXN1210-PNH-301 für die Anzahl der im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation verabreichten EK-Einheiten (0, 1–14, > 14 Einheiten) für die PEP a priori geplant. Für die Studie ALXN1210-PNH-302 wurde diese Analyse anhand der Transfusionsvorgeschichte (ja/nein) post-hoc durchgeführt. Um eine mögliche Effektmodifikation von LDH-N durch die Transfusionsvorgeschichte statistisch zu testen, wurde für beide Studien dem GEE-Modell jeweils im Rahmen einer explorativen, post-hoc, ohne Korrektur für multiples Testen durchgeführten Subgruppenanalyse ein zusätzlicher Term für die Interaktion der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) mit der Transfusionsvorgeschichte hinzugefügt.

Eine Subgruppenanalyse nach Transfusionsvorgeschichte für die prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline und des 95 %-KI anhand des MMRM wurde für die PEP in der Studie ALXN1210-PNH-301 für die Anzahl der im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation verabreichten EK-Einheiten (0, 1–14, > 14 Einheiten) post-hoc durchgeführt (LS-Mittelwerte und 95 %-KI). Außerdem wurde für jede Studienvisite im Rahmen dieser MMRM-Analyse eine Schätzung der Differenz der prozentualen Veränderung

des LDH-Spiegels relativ zur Baseline zwischen den Behandlungsarmen vorgenommen (LS-Mittelwerte und 95 %-KI). Diese Analysen waren in Studie ALXN1210-PNH-302 a priori für die Transfusionsvorgeschichte (ja/nein) geplant. Um eine mögliche Effektmodifikation der prozentualen Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline durch das Merkmal Transfusionsvorgeschichte statistisch zu testen, wurde für beide Studien dem MMRM jeweils im Rahmen einer explorativen, post-hoc, ohne Korrektur für multiples Testen durchgeführten Subgruppenanalyse Terme für die Interaktion der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) mit dem Merkmal Transfusionsvorgeschichte hinzugefügt (Behandlung X Transfusionsvorgeschichte, Behandlung X Transfusionsvorgeschichte X Studienvisite).

ALXN1210-PNH-301

LDH-N

Tabelle 4-176: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Transfusionsvorgeschichte für LDH-N bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Behandlungseffekt
0 EK-Einheiten			
Adjustierte Prävalenz von LDH-N	0,565	0,687	–
95 %-KI der adjustierten Prävalenz	(0,413; 0,705)	(0,508; 0,824)	–
OR	–	–	0,590
95 %-KI der OR	–	–	(0,222; 1,566)
1–14 EK-Einheiten			
Adjustierte Prävalenz von LDH-N	0,533	0,446	–
95 %-KI der adjustierten Prävalenz	(0,442; 0,623)	(0,363; 0,531)	–
OR	–	–	1,422
95 %-KI der OR	–	–	(0,861; 2,350)
> 14 EK-Einheiten			
Adjustierte Prävalenz von LDH-N	0,444	0,408	–
95 %-KI der adjustierten Prävalenz	(0,294; 0,604)	(0,266; 0,567)	–
OR	–	–	1,159
95 %-KI der OR	–	–	(0,464; 2,890)
p-Wert Interaktion Behandlung X Transfusionsvorgeschichte = 0,3175			
LDH-N bezieht sich auf einen LDH-Spiegel von ≤ 1-fach ULN von Tag 29 bis Tag 183.			

Die Ergebnisse der für die Studie ALXN1210-PNH-301 a priori geplanten sowie post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse nach Transfusionsvorgeschichte für LDH-N sind in Tabelle 4-176 dargestellt. Die OR für den Unterschied der Häufigkeit von LDH-N zwischen den Behandlungsgruppen lag für Patienten, die im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation keine EK-Einheiten erhalten hatten, bei 0,590 (95 %-KI = [0,222; 1,566]). Für Patienten, die im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation EK-Einheiten erhalten hatten, betrug die OR in der Gruppe mit 1 – 14 EK-Einheiten 1,422 (95 %-KI = [0,861; 2,350]) und für Patienten mit > 14 transfundierten EK-Einheiten 1,159 (95 %-KI = [0,464; 2,890]). Die Interaktion zwischen der Behandlung und der Transfusionsvorgeschichte war statistisch nicht signifikant (p = 0,3175), sodass in der Studie ALXN1210-PNH-301 für die LDH-N keine Effektmodifikation durch die Transfusionsvorgeschichte vorlag.

Prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline

Tabelle 4-177: Ergebnisse der Subgruppenanalyse der prozentualen Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline anhand des MMRM bis Tag 183 (Woche 26) nach Transfusionsvorgeschichte aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
0 EK-Einheiten			
Tag 8			
LS-Mittelwert (SEM)	–59,95 (2,664)	–54,20 (2,727)	–5,75 (3,812)
95 %-KI	(–65,33; –54,57)	(–59,71; –48,70)	(–13,45; 1,95)
Tag 15			
LS-Mittelwert (SEM)	–68,99 (1,882)	–69,09 (1,941)	0,10 (2,704)
95 %-KI	(–72,80; –65,19)	(–73,02; –65,17)	(–5,37; 5,57)
Tag 22			
LS-Mittelwert (SEM)	–72,29 (2,113)	–70,46 (2,163)	–1,82 (3,024)
95 %-KI	(–76,57; –68,00)	(–74,85; –66,08)	(–7,96; 4,32)
Tag 29			
LS-Mittelwert (SEM)	–73,64 (2,121)	–71,53 (2,175)	–2,11 (3,038)
95 %-KI	(–77,93; –69,35)	(–75,93; –67,13)	(–8,25; 4,03)
Tag 43			
LS-Mittelwert (SEM)	–72,45 (1,986)	–72,40 (2,032)	–0,05 (2,841)
95 %-KI	(–76,47; –68,44)	(–76,51; –68,29)	(–5,80; 5,69)
Tag 57			
LS-Mittelwert (SEM)	–69,90 (2,744)	–72,85 (2,809)	2,95 (3,927)
95 %-KI	(–75,45; –64,35)	(–78,53; –67,17)	(–4,99; 10,89)
Tag 71			
LS-Mittelwert (SEM)	–70,37 (2,472)	–72,16 (2,530)	1,79 (3,538)
95 %-KI	(–75,36; –65,37)	(–77,27; –67,04)	(–5,36; 8,94)
Tag 85			
LS-Mittelwert (SEM)	–73,23 (1,916)	–72,98 (1,968)	–0,24 (2,746)
95 %-KI	(–77,10; –69,35)	(–76,96; –69,01)	(–5,80; 5,31)
Tag 99			
LS-Mittelwert (SEM)	–73,23 (2,113)	–72,18 (2,174)	–1,05 (3,031)
95 %-KI	(–77,50; –68,95)	(–76,57; –67,78)	(–7,18; 5,08)
Tag 113			
LS-Mittelwert (SEM)	–73,18 (2,124)	–71,11 (2,173)	–2,07 (3,039)
95 %-KI	(–77,47; –68,89)	(–75,50; –66,71)	(–8,22; 4,07)

Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Tag 127			
LS-Mittelwert (SEM)	–72,51 (2,693)	–70,15 (2,755)	–2,36 (3,853)
95 %-KI	(–77,95; –67,07)	(–75,72; –64,59)	(–10,14; 5,43)
Tag 141			
LS-Mittelwert (SEM)	–71,90 (2,069)	–72,08 (2,133)	0,18 (2,972)
95 %-KI	(–76,08; –67,72)	(–76,39; –67,77)	(–5,83; 6,18)
Tag 155			
LS-Mittelwert (SEM)	–70,73 (2,460)	–72,32 (2,549)	1,59 (3,543)
95 %-KI	(–75,70; –65,76)	(–77,47; –67,17)	(–5,57; 8,75)
Tag 169			
LS-Mittelwert (SEM)	–70,81 (2,380)	–71,22 (2,446)	0,41 (3,413)
95 %-KI	(–75,62; –66,00)	(–76,17; –66,28)	(–6,48; 7,31)
Tag 183			
LS-Mittelwert (SEM)	–71,64 (2,035)	–71,96 (2,091)	0,33 (2,919)
95 %-KI	(–75,76; –67,52)	(–76,19; –67,74)	(–5,58; 6,23)
1-14 EK-Einheiten			
Tag 8			
LS-Mittelwert (SEM)	–65,76 (1,300)	–62,88 (1,313)	–2,89 (1,848)
95 %-KI	(–68,33; –63,20)	(–65,47; –60,28)	(–6,54; 0,76)
Tag 15			
LS-Mittelwert (SEM)	–76,26 (0,972)	–75,89 (0,999)	–0,37 (1,394)
95 %-KI	(–78,18; –74,34)	(–77,86; –73,92)	(–3,13; 2,38)
Tag 22			
LS-Mittelwert (SEM)	–79,95 (0,751)	–79,54 (0,772)	–0,41 (1,078)
95 %-KI	(–81,44; –78,47)	(–81,07; –78,02)	(–2,54; 1,72)
Tag 29			
LS-Mittelwert (SEM)	–80,66 (0,809)	–80,15 (0,833)	–0,51 (1,162)
95 %-KI	(–82,26; –79,06)	(–81,79; –78,50)	(–2,81; 1,79)
Tag 43			
LS-Mittelwert (SEM)	–80,51 (0,863)	–79,07 (0,886)	–1,44 (1,238)
95 %-KI	(–82,21; –78,80)	(–80,82; –77,32)	(–3,88; 1,01)
Tag 57			
LS-Mittelwert (SEM)	–80,41 (0,811)	–79,59 (0,833)	–0,82 (1,163)
95 %-KI	(–82,01; –78,81)	(–81,24; –77,95)	(–3,12; 1,48)
Tag 71			

Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
LS-Mittelwert (SEM)	–79,47 (1,327)	–78,43 (1,370)	–1,04 (1,907)
95 %-KI	(–82,09; –76,85)	(–81,14; –75,72)	(–4,81; 2,73)
Tag 85			
LS-Mittelwert (SEM)	–80,73 (0,846)	–80,02 (0,871)	–0,71 (1,215)
95 %-KI	(–82,40; –79,06)	(–81,74; –78,30)	(–3,11; 1,69)
Tag 99			
LS-Mittelwert (SEM)	–80,25 (0,817)	–79,55 (0,840)	–0,70 (1,173)
95 %-KI	(–81,87; –78,64)	(–81,21; –77,90)	(–3,01; 1,62)
Tag 113			
LS-Mittelwert (SEM)	–80,92 (0,810)	–79,41 (0,834)	–1,51 (1,163)
95 %-KI	(–82,52; –79,32)	(–81,06; –77,77)	(–3,80; 0,79)
Tag 127			
LS-Mittelwert (SEM)	–79,69 (0,817)	–80,05 (0,838)	0,36 (1,172)
95 %-KI	(–81,30; –78,08)	(–81,71; –78,39)	(–1,96; 2,67)
Tag 141			
LS-Mittelwert (SEM)	–80,65 (1,059)	–79,29 (1,091)	–1,36 (1,521)
95 %-KI	(–82,74; –78,56)	(–81,45; –77,14)	(–4,36; 1,65)
Tag 155			
LS-Mittelwert (SEM)	–80,91 (0,790)	–79,86 (0,812)	–1,05 (1,134)
95 %-KI	(–82,47; –79,35)	(–81,46; –78,26)	(–3,29; 1,19)
Tag 169			
LS-Mittelwert (SEM)	–79,74 (1,174)	–79,15 (1,211)	–0,59 (1,688)
95 %-KI	(–82,07; –77,41)	(–81,56; –76,75)	(–3,94; 2,76)
Tag 183			
LS-Mittelwert (SEM)	–78,33 (1,429)	–79,94 (1,470)	1,61 (2,050)
95 %-KI	(–81,15; –75,51)	(–82,84; –77,03)	(–2,44; 5,66)
> 14 EK-Einheiten			
Tag 8			
LS-Mittelwert (SEM)	–70,28 (3,171)	–66,59 (3,123)	–3,69 (4,451)
95 %-KI	(–76,59; –63,97)	(–72,80; –60,37)	(–12,55; 5,17)
Tag 15			
LS-Mittelwert (SEM)	–79,04 (3,171)	–79,65 (3,115)	0,60 (4,446)
95 %-KI	(–85,36; –72,73)	(–85,85; –73,45)	(–8,24; 9,45)
Tag 22			
LS-Mittelwert (SEM)	–82,93 (3,171)	–83,25 (3,105)	0,31 (4,438)

Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
95 %-KI	(–89,24; –76,62)	(–89,43; –77,07)	(–8,52; 9,15)
Tag 29			
LS-Mittelwert (SEM)	–83,60 (3,182)	–83,43 (3,105)	–0,17 (4,446)
95 %-KI	(–89,93; –77,27)	(–89,61; –77,25)	(–9,02; 8,68)
Tag 43			
LS-Mittelwert (SEM)	–82,47 (3,171)	–84,02 (3,105)	1,54 (4,438)
95 %-KI	(–88,79; –76,16)	(–90,20; –77,84)	(–7,29; 10,38)
Tag 57			
LS-Mittelwert (SEM)	–82,24 (3,171)	–83,85 (3,105)	1,61 (4,438)
95 %-KI	(–88,56; –75,93)	(–90,03; –77,67)	(–7,23; 10,44)
Tag 71			
LS-Mittelwert (SEM)	–81,27 (3,182)	–82,89 (3,115)	1,62 (4,453)
95 %-KI	(–87,60; –74,93)	(–89,09; –76,69)	(–7,24; 10,48)
Tag 85			
LS-Mittelwert (SEM)	–81,92 (3,171)	–83,01 (3,105)	1,09 (4,438)
95 %-KI	(–88,24; –75,61)	(–89,19; –76,83)	(–7,74; 9,92)
Tag 99			
LS-Mittelwert (SEM)	–82,53 (3,171)	–80,70 (3,115)	–1,83 (4,446)
95 %-KI	(–88,84; –76,22)	(–86,90; –74,50)	(–10,68; 7,01)
Tag 113			
LS-Mittelwert (SEM)	–81,25 (3,171)	–81,77 (3,105)	0,51 (4,438)
95 %-KI	(–87,57; –74,94)	(–87,95; –75,59)	(–8,32; 9,35)
Tag 127			
LS-Mittelwert (SEM)	–81,54 (3,182)	–83,11 (3,105)	1,57 (4,446)
95 %-KI	(–87,88; –75,21)	(–89,29; –76,93)	(–7,28; 10,42)
Tag 141			
LS-Mittelwert (SEM)	–82,25 (3,171)	–83,40 (3,105)	1,14 (4,438)
95 %-KI	(–88,57; –75,94)	(–89,58; –77,22)	(–7,69; 9,98)
Tag 155			
LS-Mittelwert (SEM)	–81,25 (3,171)	–78,92 (3,105)	–2,33 (4,438)
95 %-KI	(–87,56; –74,94)	(–85,10; –72,74)	(–11,17; 6,50)
Tag 169			
LS-Mittelwert (SEM)	–82,17 (3,171)	–77,56 (3,115)	–4,61 (4,446)
95 %-KI	(–88,48; –75,86)	(–83,76; –71,36)	(–13,46; 4,24)
Tag 183			

Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
LS-Mittelwert (SEM)	–79,78 (3,171)	–70,08 (3,122)	–9,70 (4,451)
95 %-KI	(–86,10; –73,47)	(–76,29; –63,87)	(–18,56; –0,85)
p-Wert Interaktion Behandlung X Transfusionsvorgeschichte = 0,9971			
p-Wert Interaktion Behandlung X Transfusionsvorgeschichte X Studienvisite = 0,0626			
Baseline war definiert als der Mittelwert aller verfügbaren Messungen des Zentrallabors vor der ersten Dosis der Studienmedikation. Die Schätzer basieren auf einem MMRM, das die Behandlungsgruppe, die beobachtete Transfusionsvorgeschichte (als kategorische Variable basierend auf dem Spiegel des Stratifizierungsfaktors) sowie den Screening-LDH-Spiegel (als kontinuierliche Variable), die Studienvisite und die Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe beinhaltet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet. Die p-Werte resultieren aus der MMRM-Analyse mit den zusätzlichen Interaktionstermen Behandlung X Transfusionsvorgeschichte und Behandlung X Transfusionsvorgeschichte X Studienvisite.			

Die Ergebnisse der für die Studie ALXN1210-PNH-301 für die prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse nach Transfusionsvorgeschichte anhand des MMRM sind in Tabelle 4-177 dargestellt. Die Interaktion zwischen der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) und der Transfusionsvorgeschichte (0, 1–14, > 14 erhaltene EK-Einheiten) war statistisch nicht signifikant (p = 0,9971). Auch die Dreifachinteraktion von Behandlung, Transfusionsvorgeschichte und Studienvisite war statistisch nicht signifikant (p = 0,0626), sodass in Studie ALXN1210-PNH-301 für die prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline keine Effektmodifikation durch das Merkmal Transfusionsvorgeschichte vorlag.

ALXN1210-PNH-302

LDH-N

Tabelle 4-178: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Transfusionsvorgeschichte für LDH-N bis Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Behandlungseffekt
Ja			
Adjustierte Prävalenz von LDH-N	0,487	0,560	–
95 %-KI der adjustierten Prävalenz	(0,287; 0,691)	(0,335; 0,763)	–
OR	–	–	0,745
95 %-KI der OR	–	–	(0,208; 2,669)

Nein			
Adjustierte Prävalenz von LDH-N	0,727	0,765	–
95 %-KI der adjustierten Prävalenz	(0,650; 0,792)	(0,706; 0,815)	–
OR	–	–	0,816
95 %-KI der OR	–	–	(0,494; 1,346)
p-Wert Interaktion Behandlung X Transfusionsvorgeschichte = 0,8449			
LDH-N bezieht sich auf einen LDH-Spiegel von ≤ 1-fach ULN von Tag 8 bis Tag 183.			

Die Ergebnisse der für die Studie ALXN1210-PNH-302 post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse nach Transfusionsvorgeschichte für LDH-N sind in Tabelle 4-178 dargestellt. Die OR für den Unterschied der Häufigkeit von LDH-N zwischen den Behandlungsgruppen betrug für Patienten mit Transfusionsvorgeschichte 0,745 (95 %-KI = [0,208; 2,669]) und für Patienten ohne Transfusionsvorgeschichte 0,816 (95 %-KI = [0,494; 1,346]). Die Interaktion zwischen der Behandlung und der Transfusionsvorgeschichte war statistisch nicht signifikant (p = 0,8449). Damit lag auch in der Studie ALXN1210-PNH-302 für die LDH-N keine Effektmodifikation durch die Transfusionsvorgeschichte vor.

Prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline

Tabelle 4-179: Ergebnisse der Subgruppenanalyse der prozentualen Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline anhand des MMRM bis Tag 183 (Woche 26) nach Transfusionsvorgeschichte aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab

Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Ja			
Tag 8			
LS-Mittelwert (SEM)	–4,18 (11,586)	–2,96 (12,066)	–1,22 (16,897)
95 %-KI	(–27,02; 18,67)	(–26,75; 20,84)	(–34,55; 32,11)
Tag 15			
LS-Mittelwert (SEM)	–3,00 (11,586)	0,67 (12,203)	–3,67 (16,997)
95 %-KI	(–25,85; 19,85)	(–23,39; 24,73)	(–37,19; 29,85)
Tag 22			
LS-Mittelwert (SEM)	–5,17 (11,703)	–2,72 (12,066)	–2,45 (16,976)
95 %-KI	(–28,24; 17,90)	(–26,52; 21,07)	(–35,93; 31,03)
Tag 29			
LS-Mittelwert (SEM)	–0,84 (11,586)	–0,80 (12,066)	–0,04 (16,897)
95 %-KI	(–23,69; 22,01)	(–24,59; 23,00)	(–33,37; 33,29)
Tag 43			
LS-Mittelwert (SEM)	1,23 (12,029)	3,61 (12,066)	–2,38 (17,187)
95 %-KI	(–22,48; 24,95)	(–20,18; 27,40)	(–36,27; 31,52)
Tag 57			
LS-Mittelwert (SEM)	1,20 (11,586)	–1,87 (12,066)	3,07 (16,897)
95 %-KI	(–21,65; 24,05)	(–25,67; 21,92)	(–30,26; 36,40)
Tag 71			
LS-Mittelwert (SEM)	9,41 (12,099)	10,44 (12,066)	–1,03 (17,271)
95 %-KI	(–14,44; 33,26)	(–13,35; 34,24)	(–35,09; 33,03)
Tag 85			
LS-Mittelwert (SEM)	–5,43 (12,630)	14,67 (12,066)	–20,10 (17,628)
95 %-KI	(–30,33; 19,46)	(–9,12; 38,46)	(–54,86; 14,66)
Tag 99			
LS-Mittelwert (SEM)	–4,06 (11,586)	6,27 (12,066)	–10,33 (16,897)
95 %-KI	(–26,91; 18,78)	(–17,52; 30,06)	(–43,66; 23,00)
Tag 113			
LS-Mittelwert (SEM)	5,84 (11,586)	2,37 (12,066)	3,47 (16,897)
95 %-KI	(–17,01; 28,68)	(–21,42; 26,16)	(–29,86; 36,80)

Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Tag 127			
LS-Mittelwert (SEM)	17,67 (11,586)	54,18 (12,576)	–36,51 (17,256)
95 %-KI	(–5,18; 40,51)	(29,38; 78,97)	(–70,54; –2,47)
Tag 141			
LS-Mittelwert (SEM)	–3,12 (11,586)	9,37 (12,066)	–12,49 (16,897)
95 %-KI	(–25,97; 19,72)	(–14,42; 33,16)	(–45,82; 20,84)
Tag 155			
LS-Mittelwert (SEM)	0,24 (11,586)	–2,54 (12,199)	2,77 (16,991)
95 %-KI	(–22,61; 23,08)	(–26,59; 21,51)	(–30,74; 36,28)
Tag 169			
LS-Mittelwert (SEM)	2,39 (11,586)	–1,30 (12,066)	3,69 (16,897)
95 %-KI	(–20,45; 25,24)	(–25,09; 22,50)	(–29,64; 37,02)
Tag 183			
LS-Mittelwert (SEM)	1,04 (11,586)	9,56 (12,066)	–8,52 (16,897)
95 %-KI	(–21,81; 23,88)	(–14,23; 33,35)	(–41,85; 24,81)
Nein			
Tag 8			
LS-Mittelwert (SEM)	1,04 (4,604)	–0,72 (4,490)	1,75 (6,432)
95 %-KI	(–8,00; 10,07)	(–9,53; 8,10)	(–10,87; 14,38)
Tag 15			
LS-Mittelwert (SEM)	2,35 (4,554)	–1,03 (4,535)	3,38 (6,427)
95 %-KI	(–6,59; 11,28)	(–9,94; 7,87)	(–9,23; 16,00)
Tag 22			
LS-Mittelwert (SEM)	–1,94 (4,579)	–2,86 (4,526)	0,92 (6,439)
95 %-KI	(–10,92; 7,05)	(–11,74; 6,02)	(–11,71; 13,56)
Tag 29			
LS-Mittelwert (SEM)	–1,63 (4,569)	8,72 (4,538)	–10,35 (6,440)
95 %-KI	(–10,59; 7,34)	(–0,18; 17,63)	(–22,99; 2,29)
Tag 43			
LS-Mittelwert (SEM)	0,03 (4,582)	3,43 (4,536)	–3,40 (6,448)
95 %-KI	(–8,96; 9,02)	(–5,47; 12,33)	(–16,05; 9,26)
Tag 57			
LS-Mittelwert (SEM)	3,53 (4,567)	6,72 (4,532)	–3,20 (6,434)
95 %-KI	(–5,44; 12,49)	(–2,17; 15,62)	(–15,82; 9,43)
Tag 71			

Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
LS-Mittelwert (SEM)	10,42 (4,605)	0,25 (4,545)	10,16 (6,471)
95 %-KI	(1,38; 19,46)	(–8,67; 9,17)	(–2,53; 22,86)
Tag 85			
LS-Mittelwert (SEM)	–0,16 (4,603)	2,09 (4,532)	–2,25 (6,460)
95 %-KI	(–9,19; 8,87)	(–6,80; 10,99)	(–14,93; 10,43)
Tag 99			
LS-Mittelwert (SEM)	0,48 (4,623)	0,31 (4,532)	0,17 (6,474)
95 %-KI	(–8,59; 9,55)	(–8,58; 9,21)	(–12,54; 12,87)
Tag 113			
LS-Mittelwert (SEM)	1,15 (4,607)	14,71 (4,533)	–13,55 (6,463)
95 %-KI	(–7,89; 10,19)	(5,81; 23,60)	(–26,24; –0,87)
Tag 127			
LS-Mittelwert (SEM)	4,22 (4,596)	8,26 (4,516)	–4,04 (6,444)
95 %-KI	(–4,80; 13,24)	(–0,60; 17,13)	(–16,69; 8,61)
Tag 141			
LS-Mittelwert (SEM)	–1,43 (4,581)	3,52 (4,543)	–4,95 (6,452)
95 %-KI	(–10,42; 7,56)	(–5,40; 12,44)	(–17,61; 7,72)
Tag 155			
LS-Mittelwert (SEM)	–1,29 (4,575)	7,02 (4,560)	–8,31 (6,460)
95 %-KI	(–10,27; 7,69)	(–1,93; 15,97)	(–20,99; 4,37)
Tag 169			
LS-Mittelwert (SEM)	1,27 (4,569)	6,71 (4,539)	–5,43 (6,441)
95 %-KI	(–7,69; 10,24)	(–2,20; 15,62)	(–18,08; 7,21)
Tag 183			
LS-Mittelwert (SEM)	–1,20 (4,582)	5,94 (4,537)	–7,14 (6,449)
95 %-KI	(–10,19; 7,79)	(–2,97; 14,84)	(–19,79; 5,52)
p-Wert Interaktion Behandlung X Transfusionsvorgeschichte = 0,8347			
p-Wert Interaktion Behandlung X Transfusionsvorgeschichte X Studienvisite = 0,7100			
Baseline war definiert als der Mittelwert aller verfügbaren Messungen des Zentrallabors vor der ersten Dosis der Studienmedikation. Die Schätzer basieren auf einem MMRM, das die Behandlungsgruppe, die beobachtete Transfusionsvorgeschichte (als kategorische Variable basierend auf dem Spiegel des Stratifizierungsfaktors) sowie den Screening-LDH-Spiegel (als kontinuierliche Variable), die Studienvisite und die Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe beinhaltet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet. Die p-Werte resultieren aus der MMRM-Analyse mit den zusätzlichen Interaktionstermen Behandlung X Transfusionsvorgeschichte und Behandlung X Transfusionsvorgeschichte X Studienvisite.			

Die Ergebnisse der für die Studie ALXN1210-PNH-302 für die prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline a priori geplanten Subgruppenanalyse nach Transfusionsvorgeschichte anhand des MMRM mit post-hoc hinzugefügten Interaktionstermen sind in Tabelle 4-179 dargestellt. Die Interaktion zwischen der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) und der Transfusionsvorgeschichte (ja vs. nein) war statistisch nicht signifikant (p = 0,8347). Auch die Dreifachinteraktion von Behandlung, Transfusionsvorgeschichte und Studienvisite war statistisch nicht signifikant (p = 0,7100), sodass auch in Studie ALXN1210-PNH-302 für die prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline keine Effektmodifikation durch die Transfusionsvorgeschichte vorlag.

4.3.1.3.10.2 Durchbruchhämolyse

Subgruppenanalyse nach Geschlecht

Eine deskriptive Subgruppenanalyse nach Geschlecht war in den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 für die primäre Evaluationsphase jeweils a priori geplant. Im Rahmen einer explorativen, post-hoc, ohne Korrektur für multiples Testen durchgeführten Subgruppenanalyse wurde für jede Geschlechtergruppe für den prozentualen Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse die OR für das Auftreten einer Durchbruchhämolyse unter der Behandlung mit Ravulizumab bzw. Eculizumab berechnet. Der Breslow-Day-Test auf Homogenität der OR der Geschlechtergruppen wurde verwendet, um die Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht statistisch zu testen.

ALXN1210-PNH-301

Tabelle 4-180: Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse bis Woche 26 nach Geschlecht aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab	OR
Männlich				
n	65	69	–	–
Anzahl an Patienten mit Durchbruchhämolyse (n)	2	8	–	–
Prozentualer Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse (%)	3,1	11,6	–8,5	0,24
95 %-KI	(0,37; 10,68)	(5,14; 21,57)	(–25,00; 8,66)	–
Weiblich				
n	60	52	–	–
Anzahl an Patienten mit Durchbruchhämolyse (n)	3	5	–	–
Prozentualer Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse (%)	5,0	9,6	–4,6	0,49
95 %-KI	(1,04; 13,92)	(3,20; 21,03)	(–22,92; 13,94)	–

Variable	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab	OR
			p-Wert	0,5157
Der prozentuale Anteil basiert auf der Gesamtzahl der Patienten in jeder Geschlechterkategorie und Behandlungsgruppe. Das KI für die Differenz des prozentualen Anteils wurde mithilfe eines exakten unbedingten Ansatzes ohne Adjustierung nach den Merkmalen der Stratifizierung berechnet. Der p-Wert basiert auf dem Breslow-Day-Test auf Homogenität der OR der Geschlechtergruppen.				

Die Ergebnisse der deskriptiven sowie der explorativen, post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse nach Geschlecht sind in Tabelle 4-180 dargestellt. Sowohl bei Männern als auch bei Frauen traten unter der Behandlung mit Ravulizumab Durchbruchhämolysen weniger häufig auf als unter der Behandlung mit Eculizumab. In der Ravulizumab-Gruppe erlitten 3,1 % (95 %-KI = [0,4; 10,7]) der Männer und 5,0 % (95 %-KI = [1,0; 13,9]) der Frauen Durchbruchhämolysen, während in der Eculizumab-Gruppe bei 11,6 % (95 %-KI = [5,1; 21,6]) der Männer und bei 9,6 % (95 %-KI = [3,2; 21,0]) der Frauen Durchbruchhämolysen auftraten. Die OR für den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen lag für Männer bei 0,24 und für Frauen bei 0,49. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den OR der beiden Geschlechtergruppen (p = 0,5157). Somit lag in der Studie ALXN1210-PNH-301 keine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten vor.

ALXN1210-PNH-302

Tabelle 4-181: Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse bis Woche 26 nach Geschlecht aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab	OR
Männlich				
n	50	48	–	–
Anzahl an Patienten mit Durchbruchhämolyse (n)	0	4	–	–
Prozentualer Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse (%)	0,0	8,3	–8,3	–
95 %-KI	(0,00; 7,11)	(2,32; 19,98)	(–28,18; 11,73)	–
Weiblich				
n	47	50	–	–
Anzahl an Patienten mit Durchbruchhämolyse (n)	0	1		–
Prozentualer Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse (%)	0,0	2,0	–2,0	–
95 %-KI	(0,00; 7,55)	(0,05; 10,65)	(–21,83; 17,86)	–

Variable	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab	OR
			p-Wert	–
Der prozentuale Anteil basiert auf der Gesamtzahl der Patienten in jeder Geschlechterkategorie und Behandlungsgruppe. Das KI für die Differenz des prozentualen Anteils wurde mithilfe eines exakten unbedingten Ansatzes ohne Adjustierung nach den Merkmalen der Stratifizierung berechnet. Der p-Wert basiert auf dem Breslow-Day-Test auf Homogenität der OR der Geschlechtergruppen.				

Die Ergebnisse der deskriptiven sowie der explorativen, post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse nach Geschlecht sind für die Studie ALXN1210-PNH-302 in Tabelle 4-181 dargestellt. Auch hier traten sowohl bei Männern als auch bei Frauen unter der Behandlung mit Ravulizumab Durchbruchhämolysen weniger häufig auf als unter der Behandlung mit Eculizumab. In der Ravulizumab-Gruppe erlebte keiner der Patienten eine Durchbruchhämolyse, während unter Eculizumab bei 8,3 % (95 %-KI = [2,3; 20,0]) der Männer und bei 2,0 % (95 %-KI = [0,1; 10,7]) der Frauen Durchbruchhämolysen auftraten. Da in der Ravulizumab-Gruppe keine Durchbruchhämolyse auftraten, konnten die OR für den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nicht berechnet werden. Aus diesem Grund wurde auch der Breslow-Day-Test auf Homogenität der OR der Geschlechtergruppen nicht durchgeführt.

Subgruppenanalyse nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation

Eine deskriptive Subgruppenanalyse nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation war in den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 für die primäre Evaluationsphase jeweils a priori für die zwei Altersgruppen 18-65 Jahre und >65 Jahre geplant. Im Rahmen einer explorativen, post-hoc, ohne Korrektur für multiples Testen durchgeführten Subgruppenanalyse wurde für jede Altersgruppe für den prozentualen Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse die OR für das Auftreten einer Durchbruchhämolyse unter der Behandlung mit Ravulizumab bzw. Eculizumab berechnet. Der Breslow-Day-Test auf Homogenität der OR der Altersgruppen wurde verwendet, um die Effektmodifikation durch das Merkmal Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation statistisch zu testen.

ALXN1210-PNH-301

Tabelle 4-182: Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse bis Tag 183 (Woche 26) nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab	OR
18–65 Jahre				
n	111	103	–	–
Anzahl an Patienten mit Durchbruchhämolyse (n)	5	13	–	–
Prozentualer Anteil der	4,5	12,6	–8,1	0,33

Variable	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab	OR
Patienten mit Durchbruchhämolyse (%)				
95 %-KI	(1,48; 10,20)	(6,89; 20,62)	(–21,30; 5,36)	–
> 65 Jahre				
n	14	18	–	–
Anzahl an Patienten mit Durchbruchhämolyse (n)	0	0	–	–
Prozentualer Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse (%)	0,0	0,0	–	–
95 %-KI	–	–	–	–
			p-Wert	–

Der prozentuale Anteil basiert auf der Gesamtzahl der Patienten in jeder Altersgruppe und Behandlungsgruppe.
Das KI für die Differenz des prozentualen Anteils wurde mithilfe eines exakten unbedingten Ansatzes ohne Adjustierung nach den Merkmalen der Stratifizierung berechnet.
Der p-Wert basiert auf dem Breslow-Day-Test auf Homogenität der OR der Altersgruppen.

Die Ergebnisse der deskriptiven sowie der explorativen, post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse nach Altersgruppen sind für die Studie ALXN1210-PNH-301 in Tabelle 4-182 dargestellt. Bei Patienten, die zum Zeitpunkt der ersten Infusion der Studienmedikation zwischen 18 und 65 Jahren alt waren, war der prozentuale Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse unter der Behandlung mit Ravulizumab um 8,1 % (95 %-KI = [–21,3; 5,4]) geringer als unter der Behandlung mit Eculizumab. Die OR für diese Altersgruppe betrug 0,33. In der Altersgruppe > 65 Jahre traten in beiden Behandlungsarmen keine Durchbruchhämolysen auf, sodass die OR nicht berechnet werden konnte. Aus diesem Grund wurde der Breslow-Day-Test auf Homogenität der OR der Altersgruppen nicht durchgeführt.

ALXN1210-PNH-302

Tabelle 4-183: Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse bis Tag 183 (Woche 26) nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab	OR
18–65 Jahre				
n	85	84	–	–
Anzahl an Patienten mit Durchbruchhämolyse (n)	0	5	–	–
Prozentualer Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse (%)	0,0	6,0	–6,0	–

Variable	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab	OR
95 %-KI	(0,00; 4,25)	(1,96; 13,35)	(–20,77; 9,14)	–
> 65 Jahre				
n	12	14	–	–
Anzahl an Patienten mit Durchbruchhämolyse (n)	0	0	–	–
Prozentualer Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse (%)	0,0	0,0	–	–
95 %-KI	–	–	–	–
			p-Wert	–

Der prozentuale Anteil basiert auf der Gesamtzahl der Patienten in jeder Altersgruppe und Behandlungsgruppe.
Das KI für die Differenz des prozentualen Anteils wurde mithilfe eines exakten unbedingten Ansatzes ohne Adjustierung nach den Merkmalen der Stratifizierung berechnet.
Der p-Wert basiert auf dem Breslow-Day-Test auf Homogenität der OR der Altersgruppen.

Die Ergebnisse der deskriptiven sowie der explorativen, post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse nach Altersgruppen sind für die Studie ALXN1210-PNH-302 in Tabelle 4-183 dargestellt. Bei Patienten, die zum Zeitpunkt der ersten Infusion der Studienmedikation zwischen 18 und 65 Jahren alt waren, traten unter der Behandlung mit Ravulizumab keine Durchbruchhämolysen auf, während unter der Behandlung mit Eculizumab 6,0 % der Patienten (95 %-KI = [2,0; 13,4], n = 5) Durchbruchhämolysen erlitten. In der Altersgruppe > 65 Jahre traten in beiden Behandlungsarmen keine Durchbruchhämolysen auf. Die OR für den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen konnten somit nicht berechnet werden, sodass auch der Breslow-Day-Test auf Homogenität der OR der Altersgruppen nicht durchgeführt wurde.

Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere (Screening-LDH-Spiegel)

Eine deskriptive Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere gemessen am LDH-Spiegel zum Zeitpunkt des Screenings war in der Studien ALXN1210-PNH-301 für die primäre Evaluationsphase a priori für die zwei Gruppen des LDH-Spiegels 1,5-fach ULN < LDH < 3-fach ULN und LDH ≥ 3-fach ULN geplant. Im Rahmen einer explorativen, post-hoc, ohne Korrektur für multiples Testen durchgeführten Subgruppenanalyse wurde für jede LDH-Gruppe für den prozentualen Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse die OR für das Auftreten einer Durchbruchhämolyse unter der Behandlung mit Ravulizumab bzw. Eculizumab berechnet. Der Breslow-Day-Test auf Homogenität der OR der LDH-Gruppen wurde verwendet, um die Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsschwere statistisch zu testen. Da alle Patienten der Studie ALXN1210-PNH-302 bis zum Studienbeginn bereits mit Eculizumab behandelt worden waren, waren die LDH-Spiegel der Patienten zum Screening sehr homogen. Zudem war für den Einschluss in die Studie ein LDH-Spiegel von ≤ 1,5-fach ULN notwendig. Aufgrund dieser durch die Vorbehandlnung mit Eculizumab bedingten Homogenität des Patientenkollektivs der Studie ALXN1210-PNH-

302 hinsichtlich der Krankheitsschwere wurde auf eine Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere verzichtet.

ALXN1210-PNH-301

Tabelle 4-184: Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse bis Tag 183 (Woche 26) nach Krankheitsschwere (Screening-LDH-Spiegel) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab	OR
1,5-fach ULN < LDH < 3-fach ULN				
n	18	16	–	–
Anzahl an Patienten mit Durchbruchhämolyse (n)	2	1	–	–
Prozentualer Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse (%)	11,1	6,3	4,9	1,88
95 %-KI	(1,38; 34,71)	(0,16; 30,23)	(–29,41; 37,72)	–
LDH ≥ 3-fach ULN				
n	107	105	–	–
Anzahl der Patienten mit Durchbruchhämolyse (n)	3	12	–	–
Prozentualer Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse (%)	2,8	11,4	–8,6	0,22
95 %-KI	(0,58; 7,98)	(6,05; 19,11)	(–22,16; 4,81)	–
			p-Wert	0,1109

Der prozentuale Anteil basiert auf der Gesamtzahl der Patienten in jeder LDH-Gruppe und Behandlungsgruppe.
Das KI für die Differenz des prozentualen Anteils wurde mithilfe eines exakten unbedingten Ansatzes ohne Adjustierung nach den Merkmalen der Stratifizierung berechnet.
Der p-Wert basiert auf dem Breslow-Day-Test auf Homogenität der OR der LDH-Gruppen.

Die Ergebnisse der deskriptiven sowie der explorativen, post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere sind in Tabelle 4-184 dargestellt. Bei Patienten mit einem LDH-Spiegel von ≥ 3-fach ULN war der prozentuale Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse unter der Behandlung mit Ravulizumab um 8,6 % (95 %-KI = [–22,2; 4,8]) geringer als unter der Behandlung mit Eculizumab. Die OR für diese LDH-Gruppe betrug 0,22. In Gruppe mit einem LDH-Spiegel zwischen 1,5-fach ULN und < 3-fach ULN war der prozentuale Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse in der Ravulizumab-Gruppe um 4,9 % höher als in der Eculizumab-Gruppe, jedoch zeigt sich mit einem 95 %-KI von [–29,4; 37,7] eine größere Unsicherheit der Schätzung. Die OR für diese LDH-Gruppe betrug 1,88. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den OR der beiden LDH-Gruppen (p = 0,1109) und keine Effektmodifikation durch die Krankheitsschwere.

Subgruppenanalyse nach Region

Eine deskriptive Subgruppenanalyse nach Region war in den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 für die primäre Evaluationsphase jeweils a priori für die Regionen Nordamerika, Europa, Japan, Restliche Region Asien-Pazifik und für ALXN1210-PNH-310 zusätzlich für Lateinamerika geplant. Im Rahmen einer explorativen, post-hoc, ohne Korrektur für multiples Testen durchgeführten Subgruppenanalyse wurde für jede Region für den prozentualen Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse die OR für das Auftreten einer Durchbruchhämolyse unter der Behandlung mit Ravulizumab bzw. Eculizumab berechnet. Der Breslow-Day-Test auf Homogenität der OR der Regionen wurde verwendet, um die Effektmodifikation durch den Faktor Region statistisch zu testen.

ALXN1210-PNH-301

Tabelle 4-185: Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse bis Tag 183 (Woche 26) nach Region aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab	OR
Nordamerika				
n	5	4	–	–
Anzahl an Patienten mit Durchbruchhämolyse (n)	1	1	–	–
Prozentualer Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse (%)	20,0	25,0	–5,0	0,75
95 %-KI	(0,51; 71,64)	(0,63; 80,59)	(–65,45; 58,04)	–
Europa				
n	44	47	–	–
Anzahl an Patienten mit Durchbruchhämolyse (n)	0	4	–	–
Prozentualer Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse (%)	0,0	8,5	–8,5	–
95 %-KI	(0,00; 8,04)	(2,37; 20,38)	(–28,82; 11,94)	–
Japan				
n	19	15	–	–
Anzahl an Patienten mit Durchbruchhämolyse (n)	0	0	–	–
Prozentualer Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse (%)	0,0	0,0	–	–
95 %-KI	–	–	–	–
Restliche Region Asien-Pazifik				
n	48	42	–	–

Variable	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab	OR
Anzahl an Patienten mit Durchbruchhämolyse (n)	3	3	–	–
Prozentualer Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse (%)	6,3	7,1	–0,9	0,87
95 %-KI	(1,31; 17,20)	(1,50; 19,48)	(–21,51; 19,69)	–
Lateinamerika				
n	9	13	–	–
Anzahl an Patienten mit Durchbruchhämolyse (n)	1	5	–	–
Prozentualer Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse (%)	11,1	38,5	–27,4	0,20
95 %-KI	(0,28; 48,25)	(13,86; 68,42)	(–62,73; 16,27)	–
			p-Wert	0,3795

Der prozentuale Anteil basiert auf der Gesamtzahl der Patienten in jeder Region und Behandlungsgruppe.

Das KI für die Differenz des prozentualen Anteils wurde mithilfe eines exakten unbedingten Ansatzes ohne Adjustierung nach den Merkmalen der Stratifizierung berechnet.

Der p-Wert basiert auf dem Breslow-Day-Test auf Homogenität der OR der Regionen.

Die Ergebnisse der deskriptiven sowie der explorativen, post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse nach Region sind für die Studie ALXN1210-PNH-301 in Tabelle 4-185 dargestellt. In Europa war der prozentuale Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse unter der Behandlung mit Ravulizumab um 8,5 % (95 %-KI = [–28,8; 11,9]) geringer als unter der Behandlung mit Eculizumab. Die OR für die Region Europa konnte nicht berechnet werden, da in der Ravulizumab-Gruppe keine Durchbruchhämolysen auftraten. Für die restliche Region Asien-Pazifik betrug die OR 0,87. In Japan traten in beiden Behandlungsarmen keine Durchbruchhämolysen auf. In Lateinamerika war der prozentuale Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse unter der Behandlung mit Ravulizumab um 27,4 % (95 %-KI = [–62,7; 16,3]) geringer als unter der Behandlung mit Eculizumab. Die OR für diese Region betrug 0,20. In der Region Nordamerika war der prozentuale Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse unter der Behandlung mit Ravulizumab um 5,0 % (95 %-KI = [–28,8; 11,9]) geringer als unter der Behandlung mit Eculizumab. Die OR für diese Region betrug 0,75. Der Breslow-Day-Test brachte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den OR der Regionen hervor (p = 0,3795). Damit konnte in der Studie ALXN1210-PNH-301 keine Effektmodifikation durch die Region nachgewiesen werden.

ALXN1210-PNH-302

Tabelle 4-186: Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse bis Tag 183 (Woche 26) nach Region aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab	OR
Nordamerika				
n	12	12	–	–
Anzahl an Patienten mit Durchbruchhämolyse (n)	0	0	–	–
Prozentualer Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse (%)	0,0	0,0	–	–
95 %-KI	–	–	–	–
Europa				
n	62	66	–	–
Anzahl an Patienten mit Durchbruchhämolyse (n)	0	5		–
Prozentualer Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse (%)	0,0	7,6	–7,6	–
95 %-KI	(0,00; 5,78)	(2,51; 16,80)	(–24,71; 10,05)	–
Japan				
n	6	7	–	–
Anzahl an Patienten mit Durchbruchhämolyse (n)	0	0	–	–
Prozentualer Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse (%)	0,0	0,0	–	–
95 %-KI	–	–	–	–
Restliche Region Asien-Pazifik				
n	17	13	–	–
Anzahl an Patienten mit Durchbruchhämolyse (n)	0	0	–	–
Prozentualer Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse (%)	0,0	0,0	–	–
95 %-KI	–	–	–	–
			p-Wert	–

Der prozentuale Anteil basiert auf der Gesamtzahl der Patienten in jeder Region und Behandlungsgruppe.

Das KI für die Differenz des prozentualen Anteils wurde mithilfe eines exakten unbedingten Ansatzes ohne Adjustierung nach den Merkmalen der Stratifizierung berechnet.

Der p-Wert basiert auf dem Breslow-Day-Test auf Homogenität der OR der Regionen.

Die Ergebnisse der deskriptiven sowie der explorativen, post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse nach Region sind für die Studie ALXN1210-PNH-302 in Tabelle 4-186

dargestellt. In Europa war der prozentuale Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse unter der Behandlung mit Ravulizumab um 7,6 % (95 %-KI = [–24,7; 10,1]) geringer als unter der Behandlung mit Eculizumab. Die OR für die Region Europa konnte nicht berechnet werden, da in der Ravulizumab-Gruppe keine Durchbruchhämolysen auftraten. In der restlichen Region Asien-Pazifik traten in beiden Behandlungsarmen keine Durchbruchhämolysen auf. Auch in Japan und Nordamerika gab es keine Ereignisse einer Durchbruchhämolyse. Lateinamerikanische Zentren waren in der Studie nicht vertreten. Da für keine der Regionen die OR berechnet werden konnte, wurde auch der Breslow-Day-Test nicht durchgeführt.

Subgruppenanalyse nach Ethnizität

Eine deskriptive Subgruppenanalyse nach Ethnizität war in den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 für die primäre Evaluationsphase jeweils a priori für die Unterscheidung zwischen der asiatischen, der kaukasischen und sonstigen Ethnie geplant. Im Rahmen einer explorativen, post-hoc, ohne Korrektur für multiples Testen durchgeführten Subgruppenanalyse wurde für jede Ethnizität für den prozentualen Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse die OR für das Auftreten einer Durchbruchhämolyse unter der Behandlung mit Ravulizumab bzw. Eculizumab berechnet. Der Breslow-Day-Test auf Homogenität der OR der Ethnie wurde verwendet, um die Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnizität statistisch zu testen.

ALXN1210-PNH-301

Tabelle 4-187: Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse bis Tag 183 (Woche 26) nach Ethnizität aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab	OR
Asiatisch				
n	72	57	–	–
Anzahl an Patienten mit Durchbruchhämolyse (n)	3	4	–	–
Prozentualer Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse (%)	4,2	7,0	–2,9	0,58
95 %-KI	(0,87; 11,70)	(1,95; 17,00)	(–19,96; 14,49)	–
Kaukasisch				
n	43	51	–	–
Anzahl an Patienten mit Durchbruchhämolyse (n)	2	7	–	–
Prozentualer Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse (%)	4,7	13,7	–9,1	0,31
95 %-KI	(0,57; 15,81)	(5,70; 26,26)	(–28,71; 11,30)	–

Variable	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab	OR
Sonstige				
n	10	13	–	–
Anzahl an Patienten mit Durchbruchhämolyse (n)	0	2	–	–
Prozentualer Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse (%)	0,0	15,4	–15,4	–
95 %-KI	(0,00; 30,85)	(1,92; 45,45)	(–52,58; 25,71)	–
			p-Wert	0,5933

Der prozentuale Anteil basiert auf der Gesamtzahl der Patienten in jeder Ethnizität und Behandlungsgruppe.
Das KI für die Differenz des prozentualen Anteils wurde mithilfe eines exakten unbedingten Ansatzes ohne Adjustierung nach den Merkmalen der Stratifizierung berechnet.
Der p-Wert basiert auf dem Breslow-Day-Test auf Homogenität der OR der Ethnie.

Die Ergebnisse der deskriptiven sowie der explorativen, post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse nach Ethnizität sind für die Studie ALXN1210-PNH-301 in Tabelle 4-187 dargestellt. Bei asiatischen Patienten war der prozentuale Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse unter der Behandlung mit Ravulizumab um 2,9 % (95 %-KI = [–20,0; 14,5]) geringer als unter der Behandlung mit Eculizumab. Die OR für diese Ethnizität betrug 0,58. Bei kaukasischen Patienten war der prozentuale Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse unter der Behandlung mit Ravulizumab um 9,1 % (95 %-KI = [–28,7; 11,3]) geringer als unter der Behandlung mit Eculizumab und die OR betrug 0,31. Bei Patienten sonstiger Ethnie (Ravulizumab: n = 10, 8,0 %; Eculizumab: n = 13, 10,7 %) war der prozentuale Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse unter der Behandlung mit Ravulizumab um 15,4 % (95 %-KI = [–52,6; 25,7]) geringer als unter der Behandlung mit Eculizumab, wobei in der Ravulizumab-Gruppe keine Durchbruchhämolysen auftraten. Daher konnte die OR für Patienten sonstiger Ethnie nicht berechnet werden. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den OR der Ethnie (p = 0,5933) und damit keine Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnizität.

ALXN1210-PNH-302

Tabelle 4-188: Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse bis Tag 183 (Woche 26) nach Ethnizität aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab	OR
Asiatisch				
n	23	19	–	–
Anzahl an Patienten mit Durchbruchhämolyse (n)	0	0	–	–
Prozentualer Anteil der Patienten mit	0,0	0,0	–	–

Variable	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab	OR
Durchbruchhämolyse (%)				
95 %-KI	–	–	–	–
Kaukasisch				
n	50	61	–	–
Anzahl an Patienten mit Durchbruchhämolyse (n)	0	4	–	–
Prozentualer Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse (%)	0,0	6,6	–6,6	–
95 %-KI	(0,00; 7,11)	(1,82; 15,95)	(–24,90; 12,06)	–
Sonstige				
n	24	18	–	–
Anzahl an Patienten mit Durchbruchhämolyse (n)	0	1		–
Prozentualer Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse (%)	0,0	5,6	–5,6	–
95 %-KI	(0,00; 14,25)	(0,14; 27,29)	(–35,58; 25,25)	–
			p-Wert	–

Der prozentuale Anteil basiert auf der Gesamtzahl der Patienten in jeder Ethnizität und Behandlungsgruppe.
Das KI für die Differenz des prozentualen Anteils wurde mithilfe eines exakten unbedingten Ansatzes ohne Adjustierung nach den Merkmalen der Stratifizierung berechnet.
Der p-Wert basiert auf dem Breslow-Day-Test auf Homogenität der OR der Ethnie.

Die Ergebnisse der deskriptiven sowie der explorativen, post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse nach Ethnizität sind in Tabelle 4-188 dargestellt. Bei kaukasischen Patienten war der prozentuale Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse unter der Behandlung mit Ravulizumab um 6,6 % (95 %-KI = [–24,9; 12,1]) geringer als unter der Behandlung mit Eculizumab, wobei in der Ravulizumab-Gruppe keine Durchbruchhämolysen auftraten. Aus diesem Grund konnte die OR für kaukasische Patienten nicht berechnet werden. Bei asiatischen Patienten wurden in beiden Behandlungsarmen keine Durchbruchhämolysen beobachtet, sodass die OR nicht berechnet werden konnte. Bei Patienten sonstiger Ethnie war der prozentuale Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse unter der Behandlung mit Ravulizumab um 5,6 % (95 %-KI = [–35,6; 25,2]) geringer als unter der Behandlung mit Eculizumab. Dabei traten in der Ravulizumab-Gruppe keine Durchbruchhämolysen auf. Aus diesem Grund konnte die OR für Patienten sonstiger Ethnie nicht berechnet werden. Da für keine Ethnizität die OR berechnet werden konnte, war die statistische Evaluation einer potenziellen Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnizität anhand des Breslow-Day-Tests nicht möglich.

Subgruppenanalyse nach Transfusionsvorgeschichte

Eine deskriptive Subgruppenanalyse nach Transfusionsvorgeschichte war in der Studie ALXN1210-PNH-301 für die primäre Evaluationsphase a priori für die Anzahl der im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation verabreichten Einheiten an EK (0, 1–14, > 14 Einheiten) geplant. Für die Studie ALXN1210-PNH-302 wurde die deskriptive Subgruppenanalyse nach Transfusionsvorgeschichte im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation (ja/nein) post-hoc durchgeführt. Außerdem wurde im Rahmen einer explorativen, post-hoc, ohne Korrektur für multiples Testen durchgeführten Subgruppenanalyse für beide Studien und für jede Kategorie der Transfusionsvorgeschichte für den prozentualen Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse die OR für das Auftreten einer Durchbruchhämolyse unter der Behandlung mit Ravulizumab bzw. Eculizumab berechnet. Der Breslow-Day-Test auf Homogenität der OR der Kategorien der Transfusionsvorgeschichte wurde verwendet, um die Effektmodifikation durch das Merkmal Transfusionsvorgeschichte statistisch zu testen.

ALXN1210-PNH-301

Tabelle 4-189: Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse bis Tag 183 (Woche 26) nach Transfusionsvorgeschichte aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab	OR
0 EK-Einheiten				
n	22	21	–	–
Anzahl an Patienten mit Durchbruchhämolyse (n)	1	0	–	–
Prozentualer Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse (%)	4,5	0,0	4,5	–
95 %-KI	(0,12; 22,84)	(0,00; 16,11)	(–24,78; 33,47)	–
1−14 EK-Einheiten				
n	80	76	–	–
Anzahl an Patienten mit Durchbruchhämolyse (n)	3	10	–	–
Prozentualer Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse (%)	3,8	13,2	–9,4	0,26
95 %-KI	(0,78; 10,57)	(6,49; 22,87)	(–24,99; 6,26)	–
> 14 EK-Einheiten				
n	23	24	–	–
Anzahl an Patienten mit Durchbruchhämolyse (n)	1	3	–	–
Prozentualer Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse (%)	4,3	12,5	–8,2	0,32

Variable	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab	OR
95 %-KI	(0,11; 21,95)	(2,66; 32,36)	(–35,85; 19,84)	–
			p-Wert	0,2302

Der prozentuale Anteil basiert auf der Gesamtzahl der Patienten in jeder Kategorie der Transfusionsvorgeschichte und Behandlungsgruppe.

Das KI für die Differenz des prozentualen Anteils wurde mithilfe eines exakten unbedingten Ansatzes ohne Adjustierung nach den Merkmalen der Stratifizierung berechnet.

Der p-Wert basiert auf dem Breslow-Day-Test auf Homogenität der OR der Kategorien der Transfusionsvorgeschichte.

Die Ergebnisse der deskriptiven sowie der explorativen, post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse nach Transfusionsvorgeschichte sind für die Studie ALXN1210-PNH-301 in Tabelle 4-189 dargestellt. Bei Patienten, die im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation 1–14 EK-Einheiten erhalten hatten, war der prozentuale Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse unter der Behandlung mit Ravulizumab um 9,4 % (95 %-KI = [–25,0; 6,3]) geringer als unter der Behandlung mit Eculizumab. Die OR für diese Patientengruppe betrug 0,26. Bei Patienten, die im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation > 14 EK-Einheiten erhalten hatten, war der prozentuale Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse unter der Behandlung mit Ravulizumab um 8,2 % (95 %-KI = [–35,9; 19,8]) geringer als unter der Behandlung mit Eculizumab. Die OR lag bei 0,32. Bei Patienten, die im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation keine EK erhalten hatten, wurde bei einem Patienten in der Ravulizumab-Gruppe (n = 1, 95 %-KI = [0,1; 22,8]) eine Durchbruchhämolyse beobachtet. Da in der Eculizumab-Gruppe keine Durchbruchhämolysen auftraten, konnte die OR für diese Patientengruppe nicht berechnet werden. Die Schätzung der Differenz zwischen den Behandlungsgruppen betrug 4,5 %, war mit einem 95 %-KI von [–24,8; 33,5] jedoch mit einer großen Unsicherheit behaftet. Der Breslow-Day-Test brachte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den OR der Kategorien der Transfusionsvorgeschichte hervor (p = 0,2302). Damit konnte keine Effektmodifikation durch die Transfusionsvorgeschichte nachgewiesen werden.

ALXN1210-PNH-302

Tabelle 4-190: Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse bis Tag 183 (Woche 26) nach Transfusionsvorgeschichte aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab	OR
Ja				
n	13	12	–	–
Anzahl an Patienten mit Durchbruchhämolyse (n)	0	2	–	–
Prozentualer Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse (%)	0,0	16,7	–16,7	–

Variable	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab	OR
95 %-KI	(0,00; 24,71)	(2,09; 48,41)	(–51,37; 22,86)	–
Nein				
n	84	86	–	–
Anzahl an Patienten mit Durchbruchhämolyse (n)	0	3	–	–
Prozentualer Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse (%)	0,0	3,5	–3,5	–
95 %-KI	(0,00; 4,30)	(0,73; 9,86)	(–18,62; 11,85)	–
			p-Wert	–

Der prozentuale Anteil basiert auf der Gesamtzahl der Patienten in jeder Kategorie der Transfusionsvorgeschichte und Behandlungsgruppe.

Das KI für die Differenz des prozentualen Anteils wurde mithilfe eines exakten unbedingten Ansatzes ohne Adjustierung nach den Merkmalen der Stratifizierung berechnet.

Der p-Wert basiert auf dem Breslow-Day-Test auf Homogenität der OR der Kategorien der Transfusionsvorgeschichte.

Die Ergebnisse der post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse nach Transfusionsvorgeschichte sind in Tabelle 4-190 dargestellt. Bei Patienten der Studie ALXN1210-PNH-302, die im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation keine Transfusionen erhalten hatten, war der prozentuale Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse unter der Behandlung mit Ravulizumab um 3,5 % (95 %-KI = [–18,6; 11,9]) geringer als unter der Behandlung mit Eculizumab. Dabei traten in der Ravulizumab-Gruppe keine Durchbruchhämolysen auf, sodass die OR für diese Patientengruppe nicht berechnet werden konnte. Bei den Patienten, die im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation Transfusionen erhalten hatten, war der prozentuale Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse unter der Behandlung mit Ravulizumab um 16,7 % (95 %-KI = [–51,4; 22,9]) geringer als unter der Behandlung mit Eculizumab. Auch hier traten in der Ravulizumab-Gruppe keine Durchbruchhämolysen auf, sodass die OR nicht berechnet werden konnte. Da in beiden Kategorien der Transfusionsvorgeschichte unter der Behandlung mit Ravulizumab keine Durchbruchhämolysen beobachtet wurden und somit für keine der Kategorien eine OR berechnet werden konnte, war die statistische Evaluation einer Effektmodifikation durch die Transfusionsvorgeschichte mittels Breslow-Day-Test nicht möglich.

4.3.1.3.10.3Transfusionsvermeidung

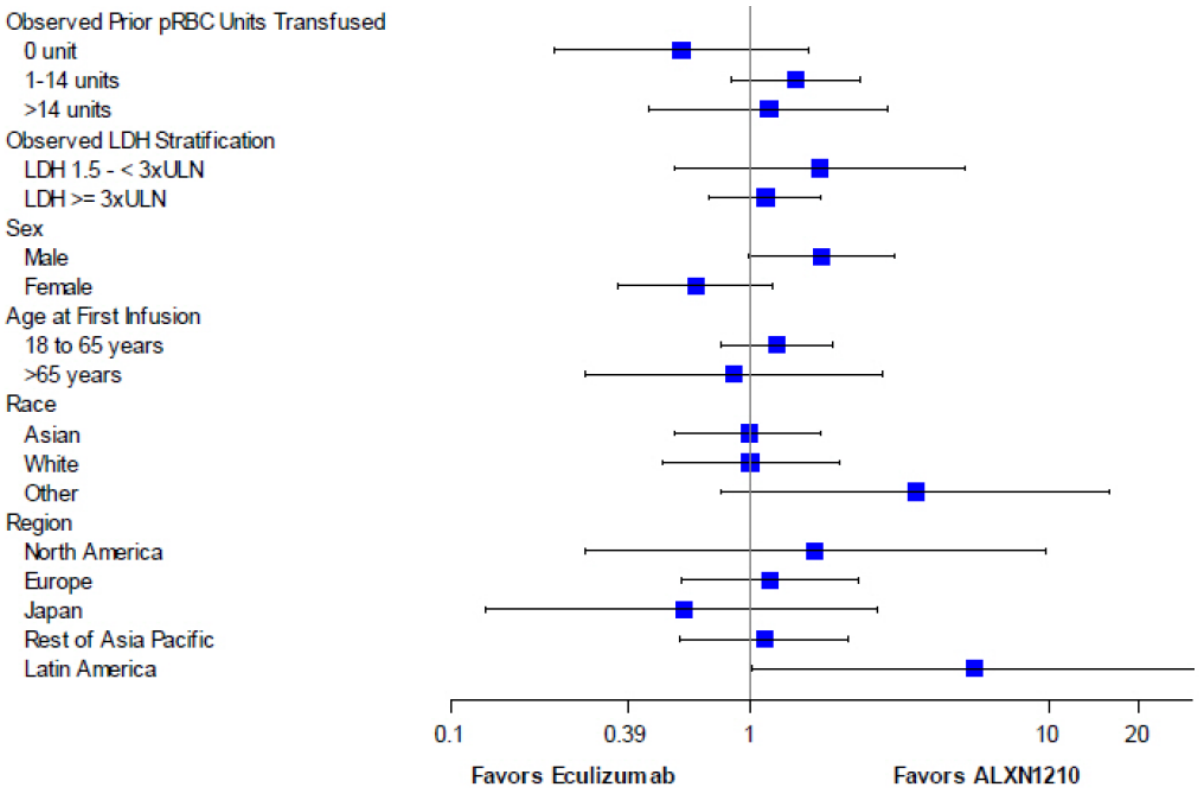


Abbildung 4-40: Punktschätzer (blaues Quadrat, OR) und 95 %-KI der OR für den Unterschied im prozentualen Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung zwischen der Behandlung mit Ravulizumab und der Behandlung mit Eculizumab zum Ende der randomisierten Behandlungsphase (Woche 26) der Studie ALXN1210-PNH-301 (FAS) für die Subgruppenmerkmale Transfusionsvorgeschichte *(Observed Prior pRBC Units Transfused*), Screening-LDH-Spiegel (*Observed LDH Stratification*), Geschlecht (*Sex*), Alter (*Age at First Infusion*), Ethnizität (*Race*) und Region (*Region*). OR > 1 zeigen numerische Überlegenheit von Ravulizumab an, OR < 1 zeigen numerische Überlegenheit von Eculizumab an.

Eine Übersicht der Ergebnisse der a priori spezifizierten Subgruppenanalysen für den Anteil der Patienten, die Transfusionsvermeidung erreichten, ist für Studie ALXN1210-PNH-301 in Abbildung 4-40 dargestellt. Sowohl in der Studie ALXN1210-PNH-301 als auch in der Studie ALXN1210-PNH-302 wurden keine sensitiven Subgruppen identifiziert. Der Punktschätzer der Differenz zwischen der Behandlung mit Ravulizumab und der Behandlung mit Eculizumab war für die meisten (Studie ALXN1210-PNH-301) bzw. für alle (Studie ALXN1210-PNH-302) Subgruppenmerkmal positiv, was für eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab spricht.

Subgruppenanalyse nach Geschlecht

Eine deskriptive Subgruppenanalyse zum Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung nach Geschlecht war in den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 für die PEP jeweils a priori geplant. Im Rahmen einer explorativen, post-hoc, ohne Korrektur für multiples Testen durchgeführten Subgruppenanalyse wurde für jede Geschlechtergruppe für den prozentualen Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung die OR für das Erreichen von Transfusionsvermeidung unter der Behandlung mit Ravulizumab bzw. Eculizumab berechnet. Der Breslow-Day-Test auf Homogenität der OR der Geschlechtergruppen wurde verwendet, um die Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht statistisch zu testen.

Für die Gesamtzahl transfundierter EK-Einheiten wurde post-hoc eine deskriptive Subgruppenanalyse nach Geschlecht durchgeführt. Außerdem wurde im Rahmen einer explorativen, post-hoc, ohne Korrektur für multiples Testen durchgeführten Subgruppenanalyse auf Basis des ANCOVA-Modells für jede Geschlechtergruppe die mittlere Anzahl verabreichter Transfusionen sowie die mittlere Anzahl transfundierter EK-Einheiten pro transfundiertem Patient bis Tag 183 geschätzt (LS-Mittelwerte und 95 %-KI). Des Weiteren wurde eine Schätzung der Differenzen zwischen den Behandlungsarmen vorgenommen (LS-Mittelwerte und 95 %-KI). Um eine potenzielle Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht statistisch zu testen, wurde dem Modell zusätzlich ein Term für die Interaktion der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) mit dem Merkmal Geschlecht (männlich vs. weiblich) hinzugefügt (Behandlung X Geschlecht).

ALXN1210-PNH-301

Tabelle 4-191: Anteil der Patienten, die nach der ersten Dosis der Studienmedikation bis Tag 183 (Woche 26) Transfusionsvermeidung erreichten nach Geschlecht aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab	OR
Männlich				
n	65	69	–	–
Anzahl der Patienten mit Transfusionsvermeidung (n)	49	51	–	–
Prozentualer Anteil (%)	75,4	73,9	1,5	1,08
95 %-KI	(63,13; 85,23)	(61,94; 83,75)	(–15,60; 18,40)	–
Weiblich				
n	60	52	–	–
Anzahl der Patienten mit Transfusionsvermeidung (n)	43	29	–	–
Prozentualer Anteil (%)	71,7	55,8	15,9	2,01
95 %-KI	(58,56; 82,55)	(41,33; 69,53)	(–2,72; 33,69)	–
			p-Wert	0,2722

Der prozentuale Anteil basiert auf der Gesamtzahl der Patienten in jeder Geschlechterkategorie und Behandlungsgruppe.
Das KI für die Differenz des prozentualen Anteils wurde mithilfe eines exakten unbedingten Ansatzes berechnet.
Der p-Wert basiert auf dem Breslow-Day-Test auf Homogenität der OR der Geschlechtergruppen.

Die Ergebnisse der deskriptiven sowie der explorativen, post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse zum Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung nach Geschlecht sind in dargestellt. Sowohl bei Männern als auch bei Frauen erreichten mehr Patienten unter der Behandlung mit Ravulizumab Transfusionsvermeidung als unter der Behandlung mit Eculizumab. In der Ravulizumab-Gruppe erreichten 75,4 % (95 %-KI = [63,1; 85,2]) der Männer und 71,7 % (95 %-KI = [58,6; 82,6]) der Frauen Transfusionsvermeidung, während es in der Eculizumab-Gruppe 73,9 % (95 %-KI = [61,9; 83,8]) der Männer und 55,8 % (95 %-KI = [41,3; 69,5]) der Frauen waren. Die OR für den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen lag für Männer bei 1,08 und für Frauen bei 2,01. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den OR der beiden Geschlechtergruppen (p = 0,2722). Somit lag für den Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung keine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten vor.

Tabelle 4-192: Anzahl der Transfusionen und Gesamtzahl transfundierter EK-Einheiten bis Woche 26 nach Geschlecht aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Anzahl der Transfusionen nach der ersten Dosis Studienmedikation bis Tag 183			
Männlich			
n	65	69	–
Gesamtzahl	43	71	–
Mittelwert (SD)	2,7 (2,27)	3,9 (2,84)	–
Median	2,0	3,0	–
Min; Max	1; 8	1; 12	–
LS-Mittelwert (SEM)	0,96 (0,332)	1,57 (0,333)	–0,60 (0,402)
95 %-KI (LS)	(0,31; 1,62)	(0,91; 2,22)	(–1,40; 0,19)
Weiblich			
n	60	52	–
Gesamtzahl	64	73	–
Mittelwert (SD)	4,0 (5,43)	3,3 (3,27)	–
Median	2,0	2,0	–
Min; Max	1; 23	1; 14	–
LS-Mittelwert (SEM)	1,68 (0,347)	1,69 (0,358)	–0,01 (0,443)
95 %-KI	(1,00; 2,36)	(0,99; 2,40)	(–0,88; 0,86)
p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht			0,3262
Anzahl transfundierter EK-Einheiten nach der ersten Dosis Studienmedikation bis Tag 183			
Männlich			
Gesamtzahl	64	102	–
Mittelwert (SD)	1,0 (2,55)	1,5 (3,64)	–
Median	0,0	0,0	–
Min; Max	0; 14	0; 23	–
LS-Mittelwert (SEM)	1,31 (0,518)	2,11 (0,519)	–0,81 (0,628)
95 %-KI (LS)	(0,29; 2,33)	(1,09; 3,14)	(–2,04; 0,43)
Weiblich			
Gesamtzahl	91	120	–
Mittelwert (SD)	1,5 (3,96)	2,3 (5,00)	–
Median	0,0	0,0	–
Min; Max	0; 24	0; 30	–
LS-Mittelwert (SEM)	2,26 (0,541)	2,61 (0,558)	–0,35 (0,691)
95 %-KI (LS)	(1,19; 3,33)	(1,51; 3,71)	(–1,71; 1,01)
p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht			0,6292
Die Schätzer sowie die p-Werte basieren auf einem ANCOVA-Modell, das die Behandlungsgruppe, die Stratifizierungsmerkmale zur Randomisierung (Transfusionsvorgeschichte und Baseline-LDH-Spiegel als			

Variable	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
kategoriale Variable), das Geschlecht sowie die Interaktion von Geschlecht und Behandlungsgruppe beinhaltet.			

Die Ergebnisse der post-hoc durchgeführten deskriptiven sowie der explorativen ANCOVA-modellbasierten Subgruppenanalyse zur Gesamtanzahl transfundierter EK-Einheiten nach Geschlecht aus Studie ALXN1210-PNH-301 sind in Tabelle 4-192 dargestellt.

Die auf Basis des ANCOVA-Modells geschätzte mittlere Differenz der durchschnittlich pro Transfusionspatient erhaltenen Anzahl an Transfusionen zwischen der Ravulizumab- und der Eculizumab-Behandlungsgruppe war in beiden Geschlechtergruppen negativ. Die Differenz betrug bei Männern –0,60 ± 0,40 Transfusionen (95 %-KI = [–1,40; 0,19]) und bei Frauen –0,01 ± 0,44 (95 %-KI = [–0,88; 0,86]) und zeigte somit eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab an. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) und dem Geschlecht (p = 0,3262).

Auch die auf Basis des ANCOVA-Modells geschätzte mittlere Differenz der Anzahl transfundierter EK-Einheiten bis Tag 183 zwischen der Ravulizumab- und der Eculizumab-Behandlungsgruppe war in beiden Geschlechtergruppen negativ. Bei Männern betrug die Differenz –0,81 ± 0,63 (95 %-KI = [–2,04; 0,43]) und bei Frauen –0,35 ± 0,69 (95 %-KI = [–1,71; 1,01]) und zeigte somit ebenfalls eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab an. Es gab keine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) und dem Geschlecht (p = 0,6292). Somit lag in der Studie ALXN1210-301 für den Endpunkt Transfusionsvermeidung keine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor.

ALXN1210-PNH-302

Tabelle 4-193: Anteil der Patienten, die nach erster Dosis der Studienmedikation bis Tag 183 (Woche 26) Transfusionsvermeidung erreichten nach Geschlecht aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab	OR
Männlich				
n	50	48	–	–
Anzahl der Patienten mit Transfusionsvermeidung (n)	46	43	–	–
Prozentualer Anteil (%)	92,0	89,6	2,4	1,34
95 %-KI	(80,77; 97,78)	(77,34; 96,53)	(–17,19; 22,50)	–
Weiblich				
n	47	50	–	–

Variable	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab	OR
Anzahl der Patienten mit Transfusionsvermeidung (n)	39	38	–	–
Prozentualer Anteil (%)	83,0	76,0	7,0	1,54
95 %-KI	(69,19; 92,35)	(61,83; 86,94)	(–13,24; 26,61)	–
			p-Wert	0,8712

Der prozentuale Anteil basiert auf der Gesamtzahl der Patienten in jeder Geschlechterkategorie und Behandlungsgruppe.

Das KI für die Differenz des prozentualen Anteils wurde mithilfe eines exakten unbedingten Ansatzes berechnet.

Der p-Wert basiert auf dem Breslow-Day-Test auf Homogenität der OR der Geschlechtergruppen.

Die Ergebnisse der deskriptiven sowie der explorativen, post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse zum Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung nach Geschlecht sind für die Studie ALXN1210-PNH-302 in Tabelle 4-193 dargestellt. Sowohl bei Männern als auch bei Frauen erreichten mehr Patienten unter der Behandlung mit Ravulizumab Transfusionsvermeidung als unter der Behandlung mit Eculizumab. In der Ravulizumab-Gruppe erreichten 92,0 % (95 %-KI = [80,8; 97,8]) der Männer und 83,0 % (95 %-KI = [69,2; 92,4]) der Frauen Transfusionsvermeidung, während es in der Eculizumab-Gruppe 89,6 % (95 %-KI = [77,3; 96,5]) der Männer und 76,0 % (95 %-KI = [61,8; 86,9]) der Frauen waren. Die OR für den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen lag für Männer bei 1,34 und für Frauen bei 1,51. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den OR der beiden Geschlechtergruppen (p = 0,8712). Somit lag für den Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung keine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten vor.

Tabelle 4-194: Anzahl der Transfusionen und Gesamtzahl transfundierter EK-Einheiten Tag 183 (Woche 26) nach Geschlecht aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Anzahl der Transfusionen nach der ersten Dosis Studienmedikation bis Tag 183			
Männlich			
n	50	48	–
Gesamtzahl	3	7	–
Mittelwert (SD)	1,0 (0,00)	2,3 (1,15)	–
Median	1,0	3,0	–
Min; Max	1; 1	1; 3	–
LS-Mittelwert (SEM)	0,66 (0,149)	0,74 (0,151)	–0,08 (0,179)
95 %-KI (LS)	(0,37; 0,95)	(0,45; 1,04)	(–0,43; 0,27)
Weiblich			
n	47	50	–

Variable	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Gesamtzahl	24	19	–
Mittelwert (SD)	3,4 (3,05)	1,9 (1,37)	–
Median	3,0	1,0	–
Min; Max	1; 9	1; 5	–
LS-Mittelwert (SEM)	0,95 (0,142)	0,87 (0,141)	0,09 (0,180)
95 %-KI	(0,67; 1,23)	(0,59; 1,14)	(–0,27; 0,44)
p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht			0,5118
Anzahl transfundierter EK-Einheiten nach der ersten Dosis Studienmedikation bis Tag 183			
Männlich			
Gesamtzahl	3	10	–
Mittelwert (SD)	0,1 (0,24)	0,2 (0,97)	–
Median	0,0	0,0	–
Min; Max	0; 1	0; 6	–
LS-Mittelwert (SEM)	1,10 (0,261)	1,24 (0,264)	–0,14 (0,313)
95 %-KI (LS)	(0,59; 1,61)	(0,72; 1,76)	(–0,76; 0,48)
Weiblich			
Gesamtzahl	40	34	–
Mittelwert (SD)	0,9 (2,77)	0,7 (1,96)	–
Median	0,0	0,0	–
Min; Max	0; 16	0; 12	–
LS-Mittelwert (SEM)	1,61 (0,249)	1,52 (0,247)	0,09 (0,315)
95 %-KI (LS)	(1,12; 2,11)	(1,03; 2,01)	(–0,53; 0,71)
p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht			0,6004

Die Schätzer sowie die p-Werte basieren auf einem ANCOVA-Modell, das die Behandlungsgruppe, die Stratifizierungsmerkmale zur Randomisierung als kategoriale Variablen, das Geschlecht sowie die Interaktion von Geschlecht und Behandlungsgruppe beinhaltet.

Die Ergebnisse der post-hoc durchgeführten deskriptiven sowie der explorativen ANCOVA-modellbasierten Subgruppenanalyse zu Gesamtanzahl transfundierter EK-Einheiten nach Geschlecht aus Studie ALXN1210-PNH-302 sind in Tabelle 4-194 dargestellt.

Es zeigte sich hinsichtlich der Anzahl an erhaltenen Transfusionen, dass Frauen insgesamt eine höhere Anzahl an Transfusionen erhielten als Männer. Die auf Basis des ANCOVA-Modells geschätzte mittlere Differenz der durchschnittlich pro transfundierten Patienten erhaltene Anzahl an Transfusionen zwischen der Ravulizumab- und der Eculizumab-Behandlungsgruppe betrug bei Männern –0,08 ± 0,18 Transfusionen (95 %-KI = [–0,43; 0,27]) zugunsten von Eculizumab und bei Frauen 0,09 ± 0,18 (95 %-KI = [–0,27; 0,44]) zugunsten von Ravulizumab. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Interaktion zwischen

der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) und dem Geschlecht (p = 0,5118).

Frauen erhielten insgesamt auch eine höhere Anzahl an EK-Einheiten als Männer. Die auf Basis des ANCOVA-Modells geschätzte mittlere Differenz der Anzahl transfundierter EK-Einheiten bis Tag 183 zwischen der Ravulizumab- und der Eculizumab-Behandlungsgruppe betrug bei Männern –0,14 ± 0,31 (95 %-KI = [–0,76; 0,48]) zugunsten von Eculizumab und bei Frauen 0,09 ± 0,315 (95 %-KI = [–0,53; 0,71]) zugunsten von Ravulizumab. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) und dem Geschlecht (p = 0,6004). Somit lag auch in der Studie ALXN1210-302 für den Endpunkt Transfusionsvermeidung keine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor.

Subgruppenanalyse nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation

Eine deskriptive Subgruppenanalyse nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation war in den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 für den Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung für die PEP jeweils a priori für die zwei Altersgruppen 18–65 Jahre und > 65 Jahre geplant. Im Rahmen einer explorativen, post-hoc, ohne Korrektur für multiples Testen durchgeführten Subgruppenanalyse wurde für jede Altersgruppe für den prozentualen Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung die OR für das Erreichen von Transfusionsvermeidung unter der Behandlung mit Ravulizumab bzw. Eculizumab berechnet. Der Breslow-Day-Test auf Homogenität der OR der Altersgruppen wurde verwendet, um die Effektmodifikation durch das Merkmal Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation statistisch zu testen.

Für die Gesamtzahl transfundierter EK-Einheiten wurde post-hoc eine deskriptive Subgruppenanalyse nach Alter durchgeführt. Außerdem wurde im Rahmen einer explorativen, post-hoc, ohne Korrektur für multiples Testen durchgeführten Subgruppenanalyse für jede Altersgruppe die mittlere Anzahl der verabreichten Transfusionen bis Tag 183 sowie die mittlere Anzahl transfundierter EK-Einheiten pro transfundiertem Patient anhand eines ANCOVA-Modells geschätzt (LS-Mittelwerte und 95 %-KI). Des Weiteren wurde eine Schätzung der Differenzen zwischen den Behandlungsarmen vorgenommen (LS-Mittelwerte und 95 %-KI). Um eine potenzielle Effektmodifikation durch das Merkmal Alter bei erster Infusion der Studienmedikation statistisch zu testen, wurde dem Modell zusätzlich ein Term für die Interaktion der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) mit dem Merkmal Alter bei erster Infusion der Studienmedikation (18–65 Jahre vs. > 65 Jahre) hinzugefügt (Behandlung X Alter).

ALXN1210-PNH-301

Tabelle 4-195: Anteil der Patienten, die nach erster Dosis der Studienmedikation bis Tag 183 (Woche 26) Transfusionsvermeidung erreichten nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab	OR
18–65 Jahre				

Variable	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab	OR
n	111	103	–	–
Anzahl der Patienten mit Transfusionsvermeidung (n)	85	73	–	–
Prozentualer Anteil (%)	76,6	70,9	5,7	1,34
95 %-KI	(67,59; 84,09)	(61,10; 79,41)	(–7,75; 18,99)	–
> 65 Jahre				
n	14	18	–	–
Anzahl der Patienten mit Transfusionsvermeidung (n)	7	7	–	–
Prozentualer Anteil (%)	50,0	38,9	11,1	1,57
95 %-KI	(23,04; 76,96)	(17,30; 64,25)	(–24,19; 44,56)	
			p-Wert	0,8418

Der prozentuale Anteil basiert auf der Gesamtzahl der Patienten in jeder Altersgruppe und Behandlungsgruppe.
Das KI für die Differenz des prozentualen Anteils wurde mithilfe eines exakten unbedingten Ansatzes berechnet.
Der p-Wert basiert auf dem Breslow-Day-Test auf Homogenität der OR der Altersgruppen.

Die Ergebnisse der deskriptiven sowie der explorativen, post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation sind in Tabelle 4-195 dargestellt. In beiden Altersgruppen erreichte unter der Behandlung mit Ravulizumab ein höherer prozentualer Anteil der Patienten Transfusionsvermeidung als unter der Behandlung mit Eculizumab. Dabei erreichten unter der Behandlung mit Ravulizumab 76,6 % (95 %-KI = [67,6; 84,1]) der Patienten in einem Alter von 18–65 Jahren und 50,0 % (95 %-KI = [23,0; 77,0]) der Patienten in einem Alter von > 65 Jahren Transfusionsvermeidung. Unter der Behandlung mit Eculizumab waren es 70,9 % (95 %-KI = [61,1; 79,4]) der Patienten in einem Alter von 18–65 Jahren und 38,9 % (95 %-KI = [17,3; 64,3]) der Patienten in einem Alter von > 65 Jahren. Die OR lag für Patienten in einem Alter von 18–65 Jahre bei 1,34 und für Patienten in einem Alter von > 65 Jahren bei 1,57. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den OR der beiden Altersgruppen (p = 0,8418). Somit lag für den Anteil der Patienten, die Transfusionsvermeidung erreichten, keine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten vor.

Tabelle 4-196: Anzahl der Transfusionen und Gesamtzahl transfundierter EK-Einheiten bis Tag 183 (Woche 26) nach Alter aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab

Variable	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Anzahl der Transfusionen nach der ersten Dosis Studienmedikation bis Tag 183			
18–65 Jahre			
n	111	103	–
Gesamtzahl	83	90	–
Mittelwert (SD)	3,3 (4,52)	3,1 (2,86)	–
Median	2,0	2,0	–
Min; Max	1; 23	1; 14	–
LS-Mittelwert (SEM)	1,16 (0,268)	1,33 (0,288)	–0,16 (0,313)
95 %-KI (LS)	(0,63; 1,69)	(0,76; 1,89)	(–0,78; 0,45)
> 65 Jahre			
n	14	18	–
Gesamtzahl	24	54	–
Mittelwert (SD)	3,4 (2,70)	4,9 (3,33)	–
Median	2,0	4,0	–
Min; Max	1; 8	1; 12	–
LS-Mittelwert (SEM)	2,18 (0,656)	3,09 (0,550)	–0,91 (0,822)
95 %-KI	(0,88; 3,47)	(2,01; 4,17)	(–2,53; 0,71)
p-Wert Interaktion Behandlung X Alter			0,3975
Anzahl transfundierter EK-Einheiten nach der ersten Dosis Studienmedikation bis Tag 183			
18–65 Jahre			
Gesamtzahl	123	140	–
Mittelwert (SD)	1,1 (3,26)	1,4 (3,72)	–
Median	0,0	0,0	–
Min; Max	0; 24	0; 30	–
LS-Mittelwert (SEM)	1,58 (0,419)	1,87 (0,450)	–0,29 (0,489)
95 %-KI (LS)	(0,75; 2,40)	(0,98; 2,76)	(–1,25; 0,67)
> 65 Jahre			
Gesamtzahl	32	82	–
Mittelwert (SD)	2,3 (3,58)	4,6 (6,09)	–
Median	1,0	3,0	–
Min; Max	0; 12	0; 23	–
LS-Mittelwert (SEM)	2,77 (1,025)	4,61 (0,859)	–1,84 (1,286)
95 %-KI (LS)	(0,75; 4,78)	(2,91; 6,30)	(–4,37; 0,69)

Variable	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
p-Wert Interaktion Behandlung X Alter			0,2624
Die Schätzer sowie die p-Werte basieren auf einem ANCOVA-Modell, das die Behandlungsgruppe, die Stratifizierungsmerkmale zur Randomisierung (Transfusionsvorgeschichte und Baseline-LDH-Spiegel als kategoriale Variable), das Alter bei erster Infusion der Studienmedikation sowie die Interaktion von Alter bei erster Infusion der Studienmedikation und Behandlungsgruppe beinhaltet.			

Die Ergebnisse der post-hoc durchgeführten deskriptiven sowie der explorativen ANCOVA-modellbasierten Subgruppenanalyse zu Gesamtanzahl transfundierter EK-Einheiten nach Alter bei erster Infusion der Studienmedikation sind in Tabelle 4-196 dargestellt.

Die auf Basis des ANCOVA-Modells geschätzte mittlere Differenz der durchschnittlich pro transfundierten Patienten erhaltenen Anzahl an Transfusionen zwischen der Ravulizumab- und der Eculizumab-Behandlungsgruppe war in beiden Altersgruppen negativ. Diese Differenz betrug bei Patienten im Alter von 18–65 Jahren –0,16 ± 0,31 Transfusionen (95 %-KI = [–0,78; 0,45]) und bei über 65-Jährigen –0,91 ± 0,82 (95 %-KI = [–2,53; 0,71]) und zeigte somit eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab an. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) und dem Alter bei erster Infusion der Studienmedikation (p = 0,3975).

Auch die auf Basis des ANCOVA-Modells geschätzte mittlere Differenz der Anzahl transfundierter EK-Einheiten bis Tag 183 zwischen der Ravulizumab- und der Eculizumab-Behandlungsgruppe war in beiden Altersgruppen negativ. Bei Patienten im Alter von 18–65 Jahren betrug die Differenz –0,29 ± 0,49 (95 %-KI = [–1,25; 0,67]) und bei über 65-Jährigen –1,84 ± 1,29 (95 %-KI = [–4,37; 0,69]) und zeigte damit ebenfalls eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab. Auch hier gab es keine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) und dem Alter bei erster Infusion der Studienmedikation (p = 0,2624). Insgesamt lag in der Studie ALXN1210-301 für den Endpunkt Transfusionsvermeidung keine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor.

ALXN1210-PNH-302

Tabelle 4-197: Anteil der Patienten, die nach erster Dosis der Studienmedikation bis Tag 183 (Woche 26) Transfusionsvermeidung erreichten nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab	OR
18–65 Jahre				
n	85	84	–	–
Anzahl der Patienten mit Transfusionsvermeidung (n)	76	71	–	–

Variable	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab	OR
Prozentualer Anteil (%)	89,4	84,5	4,9	1,55
95 %-KI	(80,85; 95,04)	(74,99; 91,49)	(–10,31; 19,62)	–
> 65 Jahre				
n	12	14	–	–
Anzahl der Patienten mit Transfusionsvermeidung (n)	9	10	–	–
Prozentualer Anteil (%)	75,0	71,4	3,6	1,20
95 %-KI	(42,81; 94,51)	(41,90; 91,61)	(–33,91; 40,68)	–
			p-Wert	0,8007

Der prozentuale Anteil basiert auf der Gesamtzahl der Patienten in jeder Altersgruppe und Behandlungsgruppe.
Das KI für die Differenz des prozentualen Anteils wurde mithilfe eines exakten unbedingten Ansatzes berechnet.
Der p-Wert basiert auf dem Breslow-Day-Test auf Homogenität der OR der Altersgruppen.

Die Ergebnisse der deskriptiven sowie der explorativen, post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation aus Studie ALXN1210-PNH-302 sind in Tabelle 4-197 dargestellt.

In beiden Altersgruppen erreichte unter der Behandlung mit Ravulizumab ein höherer Anteil der Patienten Transfusionsvermeidung als unter der Behandlung mit Eculizumab. Unter der Behandlung mit Ravulizumab erreichten 89,4 % (95 %-KI = [80,9; 95,0]) der Patienten in einem Alter von 18–65 Jahren und 75,0 % (95 %-KI = [42,8; 94,5]) der Patienten in einem Alter von > 65 Jahren Transfusionsvermeidung. Unter der Behandlung mit Eculizumab waren es 84,5 % (95 %-KI = [75,0; 91,5]) der Patienten in einem Alter von 18–65 Jahren und 71,4 % (95 %-KI = [41,9; 91,6]) der Patienten in einem Alter von > 65 Jahren. Die OR lag für Patienten in einem Alter von 10–65 Jahre bei 1,55 und für Patienten in einem Alter von > 65 Jahren bei 1,20. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den OR der beiden Geschlechtergruppen (p = 0,8007). Somit lag für den Anteil der Patienten, die Transfusionsvermeidung erreichten, keine Effektmodifikation durch das Alter der Patienten vor.

Tabelle 4-198: Anzahl der Transfusionen und Gesamtzahl transfundierter EK-Einheiten bis Tag 183 (Woche 26) nach Alter aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Anzahl der Transfusionen nach der ersten Dosis Studienmedikation bis Tag 183			
18–65 Jahre			
n	85	84	–
Gesamtzahl	19	18	–

Variable	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Mittelwert (SD)	2,7 (2,93)	2,0 (1,41)	–
Median	1,0	1,0	–
Min; Max	1; 9	1; 5	–
LS-Mittelwert (SEM)	0,80 (0,123)	0,77 (0,121)	0,03 (0,137)
95 %-KI (LS)	(0,56; 1,04)	(0,53; 1,01)	(–0,24; 0,30)
> 65 Jahre			
n	12	14	–
Gesamtzahl	8	8	–
Mittelwert (SD)	2,7 (2,89)	2,0 (1,15)	–
Median	1,0	2,0	–
Min; Max	1; 6	1; 3	–
LS-Mittelwert (SEM)	0,91 (0,258)	1,09 (0,247)	–0,18 (0,351)
95 %-KI	(0,40; 1,42)	(0,61; 1,58)	(–0,88; 0,51)
p-Wert Interaktion Behandlung X Alter			0,5752
Anzahl transfundierter EK-Einheiten nach der ersten Dosis Studienmedikation bis Tag 183			
18–65 Jahre			
Gesamtzahl	33	35	–
Mittelwert (SD)	0,4 (1,96)	0,4 (1,61)	–
Median	0,0	0,0	–
Min; Max	0; 16	0; 12	–
LS-Mittelwert (SEM)	1,40 (0,216)	1,40 (0,214)	0,01 (0,241)
95 %-KI (LS)	(0,98; 1,83)	(0,98; 1,82)	(–0,47; 0,48)
> 65 Jahre			
Gesamtzahl	10	9	–
Mittelwert (SD)	0,8 (2,04)	0,6 (1,28)	–
Median	0,0	0,0	–
Min; Max	0; 7	0; 4	–
LS-Mittelwert (SEM)	1,26 (0,455)	1,56 (0,435)	–0,30 (0,618)
95 %-KI (LS)	(0,37; 2,16)	(0,70; 2,42)	(–1,52; 0,92)
p-Wert Interaktion Behandlung X Alter			0,6457
Die Schätzer sowie die p-Werte basieren auf einem ANCOVA-Modell, das die Behandlungsgruppe, die Stratifizierungsmerkmale zur Randomisierung als kategoriale Variable, das Alter bei erster Infusion der Studienmedikation sowie die Interaktion von Alter bei erster Infusion der Studienmedikation und Behandlungsgruppe beinhaltet.			

Die Ergebnisse der post-hoc durchgeführten deskriptiven sowie der explorativen ANCOVA-modellbasierten Subgruppenanalyse zu Gesamtanzahl transfundierter EK-Einheiten nach

Alter bei erster Infusion der Studienmedikation sind in Tabelle 4-198 dargestellt.

Die auf Basis des ANCOVA-Modells geschätzte mittlere Differenz der durchschnittlich pro transfundierten Patienten erhaltenen Anzahl an Transfusionen zwischen der Ravulizumab- und der Eculizumab-Behandlungsgruppe betrug bei Patienten im Alter von 18–65 Jahren 0,03 ± 0,14 Transfusionen (95 %-KI = [–0,24; 0,30]). Bei über 65-Jährigen betrug die Differenz –0,18 ± 0,35 (95 %-KI = [–0,88; 0,51]), was einer numerischen Überlegenheit von Eculizumab gegenüber Ravulizumab entspricht. Es gab keine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) und dem Alter bei erster Infusion der Studienmedikation (p =0,5752).

Die auf Basis des ANCOVA-Modells geschätzte mittlere Differenz der Anzahl transfundierter EK-Einheiten bis Tag 183 zwischen der Ravulizumab- und der Eculizumab-Behandlungsgruppe betrug bei Patienten im Alter von 18–65 Jahren 0,01 ± 0,24 (95 %-KI = [–0,47; 0,48]). Bei über 65-Jährigen betrug die Differenz –0,30 ± 0,62 (95 %-KI = [–1,52; 0,92]) was einer numerischen Überlegenheit von Eculizumab gegenüber Ravulizumab entspricht. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) und dem Alter bei erster Infusion der Studienmedikation (p = 0,6457). Insgesamt lag auch in Studie ALXN1210-302 für den Endpunkt Transfusionsvermeidung keine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor.

Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere (Screening-LDH-Spiegel)

Eine deskriptive Subgruppenanalyse des Anteils der Patienten mit Transfusionsvermeidung nach Krankheitsschwere gemessen am LDH-Spiegel zum Zeitpunkt des Screenings war in der Studie ALXN1210-PNH-301 für die PEP a priori für die zwei Kategorien des LDH-Spiegels 1,5-fach ULN < LDH < 3-fach ULN und LDH ≥ 3-fach ULN geplant. Im Rahmen einer explorativen, post-hoc, ohne Korrektur für multiples Testen durchgeführten Subgruppenanalyse wurde für jede LDH-Gruppe für den prozentualen Anteil der Patienten, die Transfusionsvermeidung erreichten, die OR für das Erreichen von Transfusionsvermeidung unter der Behandlung mit Ravulizumab bzw. Eculizumab berechnet. Der Breslow-Day-Test auf Homogenität der OR der LDH-Gruppen wurde verwendet, um die Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsschwere statistisch zu testen.

Für die Gesamtzahl transfundierter EK-Einheiten wurde post-hoc eine deskriptive Subgruppenanalyse nach LDH-Spiegel zum Zeitpunkt des Screenings durchgeführt. Außerdem wurde im Rahmen einer explorativen, post-hoc, ohne Korrektur für multiples Testen durchgeführten Subgruppenanalyse anhand des ANCOVA-Modells für jede LDH-Gruppe die mittlere Anzahl der verabreichten Transfusionen bis Tag 183 sowie die mittlere Anzahl transfundierter EK-Einheiten pro Patient mit Transfusion geschätzt (LS-Mittelwerte und 95 %-KI). Des Weiteren wurde eine Schätzung der entsprechenden Differenzen zwischen den Behandlungsarmen vorgenommen (LS-Mittelwerte und 95 %-KI). Um eine potenzielle Effektmodifikation durch das Merkmal LDH-Spiegel zum Zeitpunkt des Screenings statistisch zu testen, wurde dem Modell zusätzlich ein Term für die Interaktion der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) mit dem Merkmal LDH-Spiegel zum Zeitpunkt

des Screenings (1,5-fach ULN < LDH < 3-fach ULN vs. LDH ≥ 3-fach ULN) hinzugefügt (Behandlung X Screening-LDH-Spiegel).

Da alle Patienten der Studie ALXN1210-PNH-302 vor Studienbeginn bereits mit Eculizumab behandelt worden waren und sich klinisch stabil zeigten, waren die LDH-Spiegel der Patienten zum Screening sehr homogen, da für den Einschluss in die Studie ein LDH-Spiegel von ≤ 1,5-fach ULN notwendig war. Aufgrund der durch die Vorbehandlung mit Eculizumab bedingten Homogenität des Patientenkollektivs der Studie ALXN1210-PNH-302 hinsichtlich der Krankheitsschwere wurde für diese Studie auf eine Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere verzichtet.

ALXN1210-PNH-301

Tabelle 4-199: Anteil der Patienten, die nach erster Dosis der Studienmedikation bis Tag 183 (Woche 26) Transfusionsvermeidung erreichten nach Krankheitsschwere (Screening-LDH-Spiegel) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab	OR
1,5-fach ULN < LDH < 3-fach ULN				
n	18	16	–	–
Anzahl der Patienten mit Transfusionsvermeidung (n)	16	11	–	–
Prozentualer Anteil (%)	88,9	68,8	20,1	3,64
95 %-KI	(65,29; 98,62)	(41,34; 88,98)	(–13,37; 51,04)	–
LDH ≥ 3-fach ULN				
n	107	105	–	–
Anzahl der Patienten mit Transfusionsvermeidung (n)	76	69	–	–
Prozentualer Anteil (%)	71,0	65,7	5,3	1,28
95 %-KI	(61,46; 79,39)	(55,81; 74,70)	(–8,28; 18,52)	–
			p-Wert	0,2728

Der prozentuale Anteil basiert auf der Gesamtzahl der Patienten in jeder LDH-Gruppe und Behandlungsgruppe.
Das KI für die Differenz des prozentualen Anteils wurde mithilfe eines exakten unbedingten Ansatzes berechnet.
Der p-Wert basiert auf dem Breslow-Day-Test auf Homogenität der OR der LDH-Gruppen.

Die Ergebnisse der deskriptiven sowie der explorativen, post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere sind in Tabelle 4-199 argestellt. In der Patientengruppe mit einem LDH-Spiegel zwischen 1,5-fach ULN und LDH < 3-fach ULN war der prozentuale Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung in der Ravulizumab-Gruppe um 20,1 % (95 %-KI = –13,4; 51,0]) höher als in der Eculizumab-Gruppe. Die OR für

diese LDH-Gruppe betrug 1,28. In der Patientengruppe mit einem LDH ≥ 3-fach ULN war der prozentuale Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung unter der Behandlung mit Ravulizumab um 5,3 % (95 %-KI = –8,3; 18,5]) höher als unter der Behandlung mit Eculizumab. Die OR für diese LDH-Gruppe betrug 1,28. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den OR der beiden LDH-Gruppen (p = 0,2728) und somit keine Effektmodifikation für den Anteil der Patienten, die Transfusionsvermeidung erreichten, durch die Krankheitsschwere.

Tabelle 4-200: Anzahl der Transfusionen und Gesamtzahl transfundierter EK-Einheiten bis Tag 183 (Woche 26) nach Krankheitsschwere (LDH-Spiegel zum Zeitpunkt des Screenings) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Anzahl der Transfusionen nach der ersten Dosis Studienmedikation bis Tag 183			
1,5-fach ULN < LDH < 3-fach ULN			
n	18	16	–
Gesamtzahl	25	22	–
Mittelwert (SD)	12,5 (14,85)	4,4 (4,72)	–
Median	12,5	2,0	–
Min; Max	2; 23	1; 12	–
LS-Mittelwert (SEM)	1,82 (0,553)	1,95 (0,589)	–0,12 (0,800)
95 %-KI (LS)	(0,74; 2,91)	(0,79; 3,11)	(–1,70; 1,45)
LDH ≥ 3-fach ULN			
n	107	105	–
Gesamtzahl	82	122	–
Mittelwert (SD)	2,7 (2,15)	3,5 (2,83)	–
Median	2,0	3,0	–
Min; Max	1; 8	1; 14	–
LS-Mittelwert (SEM)	0,86 (0,251)	1,20 (0,252)	–0,34 (0,320)
95 %-KI	(0,37; 1,36)	(0,71; 1,70)	(–0,97; 0,29)
p-Wert Interaktion Behandlung X LDH-Spiegel bei Screening			0,7966
Anzahl transfundierter EK-Einheiten nach der ersten Dosis Studienmedikation bis Tag 183			
1,5-fach ULN < LDH < 3-fach ULN			
Gesamtzahl	28	35	–
Mittelwert (SD)	1,6 (5,68)	2,2 (5,81)	–
Median	0,0	0,0	–
Min; Max	0; 24	0; 23	–
LS-Mittelwert (SEM)	2,15 (0,862)	2,97 (0,919)	–0,82 (1,247)
95 %-KI (LS)	(0,46; 3,85)	(1,16; 4,78)	(–3,28; 1,64)

Variable	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
LDH ≥ 3-fach ULN			
Gesamtzahl	127	187	–
Mittelwert (SD)	1,2 (2,75)	1,8 (4,03)	–
Median	0,0	0,0	–
Min; Max	0; 14	0; 30	–
LS-Mittelwert (SEM)	1,29 (0,392)	1,81 (0,393)	–0,52 (0,499)
95 %-KI (LS)	(0,51; 2,06)	(1,04; 2,58)	(–1,51; 0,46)
p-Wert Interaktion Behandlung X Screening-LDH-Spiegel			0,8254
Die Schätzer sowie die p-Werte basieren auf einem ANCOVA-Modell, das die Behandlungsgruppe, die Stratifizierungsmerkmale zur Randomisierung (Transfusionsvorgeschichte und Baseline-LDH-Spiegel als kategoriale Variable), den Screening-LDH-Spiegel sowie die Interaktion von Screening-LDH-Spiegel und Behandlungsgruppe beinhaltet.			

Die Ergebnisse der post-hoc durchgeführten deskriptiven sowie der explorativen ANCOVA-modellbasierten Subgruppenanalyse zu Gesamtanzahl transfundierter EK-Einheiten nach Krankheitsschwere (LDH-Spiegel bei Screening) sind in Tabelle 4-200 dargestellt.

Die auf Basis des ANCOVA-Modells geschätzte mittlere Differenz der durchschnittlich pro transfundierten Patienten erhaltenen Anzahl an Transfusionen zwischen der Ravulizumab- und der Eculizumab-Behandlungsgruppe war in beiden LDH-Gruppen negativ. Diese Differenz betrug bei Patienten in der LDH-Gruppe 1,5-fach ULN < LDH < 3-fach ULN –0,12 ± 0,80 Transfusionen (95 %-KI = [–1,70; 1,45]) und in der LDH-Gruppe LDH ≥ 3-fach ULN –0,34 ± 0,32 (95 %-KI = [–0,97; 0,29]) und zeigte somit für beide LDH-Gruppen eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab an. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) und dem Screening-LDH-Spiegel (p = 0,7966).

Auch die auf Basis des ANCOVA-Modells geschätzte mittlere Differenz der Anzahl transfundierter EK-Einheiten bis Tag 183 zwischen der Ravulizumab- und der Eculizumab-Behandlungsgruppe war in beiden LDH-Gruppen negativ. Bei Patienten in der LDH-Gruppe 1,5-fach ULN < LDH < 3-fach ULN betrug die Differenz –0,82 ± 1,25 EK-Einheiten (95 %-KI = [–3,28; 1,64]). Für die LDH-Gruppe LDH ≥ 3-fach ULN ergab sich eine geschätzte mittlere Differenz von –0,52 ± 0,50 EK-Einheiten (95 %-KI = [–1,51; 0,46]). Damit zeigte sich auch für die Anzahl der bis Tag 183 transfundierten EK-Einheiten eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab in beiden LDH-Gruppen. Es gab keine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) und dem LDH-Spiegel bei Screening (p = 0,8254). Insgesamt lag in der Studie ALXN1210-PNH-301 für den Endpunkt Transfusionsvermeidung keine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsschwere (Screening-LDH-Spiegel) vor.

Subgruppenanalyse nach Region

Eine deskriptive Subgruppenanalyse nach Region war für den Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung in den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 für die PEP jeweils a priori für die Regionen Nordamerika, Europa, Japan, Restliche Region Asien-Pazifik und in ALXN1210-PNH-301 zusätzlich in Lateinamerika geplant. Im Rahmen einer explorativen, post-hoc, ohne Korrektur für multiples Testen durchgeführten Subgruppenanalyse wurde für jede Region für den prozentualen Anteil der Patienten, die Transfusionsvermeidung erreichten, die OR für das Erreichen von Transfusionsvermeidung unter der Behandlung mit Ravulizumab bzw. Eculizumab berechnet. Der Breslow-Day-Test auf Homogenität der OR der Regionen wurde verwendet, um die Effektmodifikation durch den Faktor Region statistisch zu testen.

Für die Gesamtzahl transfundierter EK-Einheiten wurde post-hoc eine deskriptive Subgruppenanalyse nach Region durchgeführt. Außerdem wurde im Rahmen einer explorativen, post-hoc, ohne Korrektur für multiples Testen durchgeführten Subgruppenanalyse anhand des ANCOVA-Modells für jede Region die mittlere Anzahl der verabreichten Transfusionen bis Tag 183 sowie die mittlere Anzahl transfundierter EK-Einheiten pro Patient mit Transfusion geschätzt (LS-Mittelwerte und 95 %-KI). Des Weiteren wurde eine Schätzung der entsprechenden Differenzen zwischen den Behandlungsarmen vorgenommen (LS-Mittelwerte und 95 %-KI). Um eine potenzielle Effektmodifikation durch das Merkmal Region statistisch zu testen, wurde dem Modell zusätzlich ein Term für die Interaktion der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) mit dem Merkmal Region (Nordamerika vs. Europa vs. Japan vs. restliche Region Asien-Pazifik vs. Lateinamerika) hinzugefügt (Behandlung X Region).

ALXN1210-PNH-301

Tabelle 4-201: Anteil der Patienten, die nach der ersten Dosis der Studienmedikation bis Tag 183 (Woche 26) Transfusionsvermeidung erreichten nach Region aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab	OR
Nordamerika				
n	5	4	–	–
Anzahl der Patienten mit Transfusionsvermeidung (n)	3	4	–	–
Prozentualer Anteil (%)	60,0	100,0	–40,0	0,00
95 %-KI	(14,66; 94,73)	(39,76; 100,00)	(–85,52; 26,16)	–
Europa				
n	44	47	–	–
Anzahl der Patienten mit Transfusionsvermeidung	34	31	–	–

Variable	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab	OR
(n)				
Prozentualer Anteil (%)	77,3	66,0	11,3	1,75
95 %-KI	(62,16; 88,53)	(50,69; 79,14)	(–9,57; 31,05)	–
Japan				
n	19	15	–	–
Anzahl der Patienten mit Transfusionsvermeidung (n)	15	8	–	–
Prozentualer Anteil (%)	78,9	53,3	25,6	3,28
95 %-KI	(54,43; 93,95)	(26,59; 78,73)	(–8,45; 55,70)	–
Restliche Region Asien-Pazifik				
n	48	42	–	–
Anzahl der Patienten mit Transfusionsvermeidung (n)	32	26	–	–
Prozentualer Anteil (%)	66,7	61,9	4,8	1,23
95 %-KI	(51,59; 79,60)	(45,64; 76,43)	(–16,03; 25,29)	–
Lateinamerika				
n	9	13	–	–
Anzahl der Patienten mit Transfusionsvermeidung (n)	8	11	–	–
Prozentualer Anteil (%)	88,9	84,6	4,3	1,45
95 %-KI	(51,75; 99,72)	(54,55; 98,08)	(–37,46; 44,08)	–
			p-Wert	0,3785

Der prozentuale Anteil basiert auf der Gesamtzahl der Patienten in jeder Region und Behandlungsgruppe.
Das KI für die Differenz des prozentualen Anteils wurde mithilfe eines exakten unbedingten Ansatzes berechnet.
Der p-Wert basiert auf dem Breslow-Day-Test auf Homogenität der OR der Regionen.

Die Ergebnisse der deskriptiven sowie der explorativen, post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse nach Region in Studie ALXN1210-PNH-301 sind in Tabelle 4-201 dargestellt. In Europa, der Region mit dem höchsten Patientenanteil, war der prozentuale Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung unter der Behandlung mit Ravulizumab um 11,3 % (95 %-KI = [–9,6; 31,1]) höher als unter der Behandlung mit Eculizumab. Die OR für die Region betrug 1,75. In der restlichen Region Asien-Pazifik war der prozentuale Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung unter der Behandlung mit Ravulizumab um 4,8 % (95 %-KI = [–16,03; 25,29]) höher als unter der Behandlung mit Eculizumab. Die OR für diese Region betrug 1,23. In Japan war der prozentuale Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung unter der Behandlung mit Ravulizumab um 25,6 % (95 %-KI =

[–8,5; 55,7]) höher und die OR für diese Region betrug 3,28. In der Region Nordamerika waren den Behandlungsgruppen nur 5 Patienten oder weniger zugeteilt. Hier erreichten 60,0 % (95 %-KI = [14,66; 94,73]) der Patienten in der Ravulizumab-Gruppe und alle Patienten in der Eculizumab-Gruppe (95 %-KI = [39,76; 100,00]) Transfusionsvermeidung. In Lateinamerika war der prozentuale Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung unter der Behandlung mit Ravulizumab um 4,3 % (95 %-KI = [–37,46; 44,08]) höher als unter der Behandlung mit Eculizumab. Die OR für diese Region betrug 1,45. Somit zeigte sich mit Ausnahme der Region Nordamerika für alle Regionen eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab. Der Breslow-Day-Test ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den OR der Regionen (p = 0,3785). Somit konnte für den Anteil der Patienten, die Transfusionsvermeidung erreichten, keine Effektmodifikation durch die Region nachgewiesen werden.

Tabelle 4-202: Anzahl der Transfusionen und Gesamtzahl transfundierter EK-Einheiten bis Tag 183 (Woche 26) nach Region aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Anzahl der Transfusionen nach der ersten Dosis Studienmedikation bis Tag 183			
Nordamerika			
n	5	4	–
Gesamtzahl	4	0	–
Mittelwert (SD)	2,0 (0,00)	– (–)	–
Median	2,0	–	–
Min; Max	2; 2	–; –	–
LS-Mittelwert (SEM)	1,79 (1,053)	0,84 (1,166)	0,94 (1,559)
95 %-KI (LS)	(–0,28; 3,86)	(–1,45; 3,14)	(–2,13; 4,02)
Europa			
n	44	47	–
Gesamtzahl	34	56	–
Mittelwert (SD)	3,4 (2,72)	3,7 (3,33)	–
Median	2,0	2,0	–
Min; Max	1; 7	1; 12	–
LS-Mittelwert (SEM)	1,26 (0,380)	1,63 (0,389)	–0,37 (0,488)
95 %-KI	(0,51; 2,01)	(0,87; 2,40)	(–1,34; 0,59)
Japan			
n	19	15	–
Gesamtzahl	37	24	–
Mittelwert (SD)	9,3 (9,50)	3,4 (2,76)	–
Median	6,0	3,0	–
Min; Max	2; 23	1; 8	–

Variable	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
LS-Mittelwert (SEM)	2,56 (0,560)	1,98 (0,615)	0,58 (0,801)
95 %-KI	(1,46; 3,67)	(0,77; 3,19)	(–0,99; 2,16)
Restliche Region Asien-Pazifik			
n	48	42	–
Gesamtzahl	32	56	–
Mittelwert (SD)	2,0 (1,26)	3,5 (3,29)	–
Median	2,0	3,0	–
Min; Max	1; 6	1; 14	–
LS-Mittelwert (SEM)	0,88 (0,383)	1,63 (0,391)	–0,75 (0,492)
95 %-KI	(0,12; 1,63)	(0,86; 2,40)	(–1,72; 0,22)
Lateinamerika			
n	9	13	–
Gesamtzahl	0	8	–
Mittelwert (SD)	– (–)	4,0 (1,41)	–
Median	–	4,0	–
Min; Max	–; –	3; 5	–
LS-Mittelwert (SEM)	0,65 (0,811)	1,20 (0,694)	–0,55 (1,006)
95 %-KI	(–0,95; 2,24)	(–0,17; 2,57)	(–2,53; 1,43)
p-Wert Interaktion Behandlung X Region			0,6014
Anzahl transfundierter EK-Einheiten nach der ersten Dosis Studienmedikation bis Tag 183			
Nordamerika			
Gesamtzahl	8	0	–
Mittelwert (SD)	1,6 (2,19)	0,0 (0,00)	–
Median	0,0	0,0	–
Min; Max	0; 4	0; 0	–
LS-Mittelwert (SEM)	2,87 (1,656)	1,14 (1,833)	1,73 (2,451)
95 %-KI (LS)	(–0,39; 6,13)	(–2,47; 4,75)	(–3,10; 6,56)
Europa			
Gesamtzahl	62	83	–
Mittelwert (SD)	1,4 (3,52)	1,8 (4,20)	–
Median	0,0	0,0	–
Min; Max	0; 14	0; 23	–
LS-Mittelwert (SEM)	1,98 (0,597)	2,24 (0,611)	–0,26 (0,768)
95 %-KI (LS)	(0,80; 3,16)	(1,04; 3,45)	(–1,78; 1,25)
Japan			
Gesamtzahl	38	29	–

Variable	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Mittelwert (SD)	2,0 (5,70)	1,9 (3,13)	–
Median	0,0	0,0	–
Min; Max	0; 24	0; 9	–
LS-Mittelwert (SEM)	2,73 (0,881)	2,36 (0,968)	0,37 (1,259)
95 %-KI (LS)	(0,99; 4,47)	(0,45; 4,26)	(–2,11; 2,85)
Restliche Region Asien-Pazifik			
Gesamtzahl	47	98	–
Mittelwert (SD)	1,0 (1,99)	2,3 (5,26)	–
Median	0,0	0,0	–
Min; Max	0; 12	0; 30	–
LS-Mittelwert (SEM)	1,16 (0,603)	2,65 (0,614)	–1,49 (0,773)
95 %-KI (LS)	(–0,03; 2,34)	(1,44; 3,86)	(–3,02; 0,03)
Lateinamerika			
Gesamtzahl	0	12	–
Mittelwert (SD)	0,0 (0,00)	0,9 (2,56)	–
Median	0,0	0,0	–
Min; Max	0; 0	0; 9	–
LS-Mittelwert (SEM)	0,71 (1,275)	1,54 (1,092)	–0,83 (1,582)
95 %-KI (LS)	(–1,80; 3,22)	(–0,61; 3,69)	(–3,95; 2,29)
p-Wert Interaktion Behandlung X Region			0,5500

Die Schätzer sowie die p-Werte basieren auf einem ANCOVA-Modell, das die Behandlungsgruppe, die Stratifizierungsmerkmale zur Randomisierung (Transfusionsvorgeschichte und Baseline-LDH-Spiegel als kategoriale Variable), die Region sowie die Interaktion von Region und Behandlungsgruppe beinhaltet.

Die Ergebnisse der post-hoc durchgeführten deskriptiven sowie der explorativen ANCOVA-modellbasierten Subgruppenanalyse zur Gesamtanzahl transfundierter EK-Einheiten nach Region sind in Tabelle 4-202 dargestellt.

Die auf Basis des ANCOVA-Modells geschätzte mittlere Differenz der durchschnittlich pro transfundiertem Patient bis Tag 183 erhaltenen Anzahl an Transfusionen zwischen der Ravulizumab- und der Eculizumab-Behandlungsgruppe war für die Regionen Europa (–0,37 ± 0,49, 95 %-KI = [–1,34; 0,59]), die Restliche Region Asien-Pazifik (–0,75 ± 0,49, 95 %-KI = [–1,72; 0,22]) und Lateinamerika (–0,55 ± 1,01 Transfusionen, 95 %-KI = [–3,95; 2,29]) negativ, was einer numerischen Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab entspricht. Für die Region Nordamerika betrug die geschätzte mittlere Differenz 0,94 ± 1,56 Transfusionen (95 %-KI = [–2,13; 4,02]) und für Japan 0,58 ± 0,80 Transfusionen (95 %-KI = [–0,99; 2,16]). Es gab keine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) und der Region (p = 0,6014).

Auch die auf Basis des ANCOVA-Modells geschätzte mittlere Differenz der durchschnittlich pro transfundiertem Patient bis Tag 183 erhaltenen Anzahl an EK-Einheiten zwischen der Ravulizumab- und der Eculizumab-Behandlungsgruppe war für die Regionen Europa (–0,26 ± 0,77 EK-Einheiten, 95 %-KI = [–1,78; 1,25]), Restliche Region Asien-Pazifik (–1,49 ± 0,77 EK-Einheiten, 95 %-KI = [–3,02; 0,03]) und Lateinamerika (–0,83 ± 1,58 EK-Einheiten, 95 %-KI = [–3,95; 2,29]) negativ, was eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab zeigt. Für die Regionen Nordamerika (1,73 ± 2,45 EK-Einheiten, 95 %-KI = [–3,10; 6,56]) und Japan (0,37 ± 1,26 EK-Einheiten, 95 %-KI = [–2,11; 2,85]) war die auf Basis des ANCOVA-Modells geschätzte mittlere Differenz positiv. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) und der Region (p = 0,5500). Insgesamt lag in der Studie ALXN1210-PNH-301 für den Endpunkt Transfusionsvermeidung keine Effektmodifikation durch das Merkmal Region vor.

ALXN1210-PNH-302

Tabelle 4-203: Anteil der Patienten, die nach erster Dosis der Studienmedikation bis Tag 183 (Woche 26) Transfusionsvermeidung erreichten nach Region aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab	OR
Nordamerika				
n	12	12	–	–
Anzahl der Patienten mit Transfusionsvermeidung (n)	11	11	–	–
Prozentualer Anteil (%)	91,7	91,7	0,0	1,00
95 %-KI	(61,52; 99,79)	(61,52; 99,79)	(–41,75; 41,75)	–
Europa				
n	62	66	–	–
Anzahl der Patienten mit Transfusionsvermeidung (n)	55	55	–	–
Prozentualer Anteil (%)	88,7	83,3	5,4	1,57
95 %-KI	(78,11; 95,34)	(72,13; 91,38)	(–12,01; 22,60)	–
Japan				
n	6	7	–	–
Anzahl der Patienten mit Transfusionsvermeidung (n)	5	4	–	–
Prozentualer Anteil (%)	83,3	57,1	26,2	3,75
95 %-KI	(35,88; 99,58)	(18,41; 90,10)	(–28,79; 72,34)	–
Restliche Region Asien-Pazifik				

Variable	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab	OR
n	17	13	–	–
Anzahl der Patienten mit Transfusionsvermeidung (n)	14	11	–	–
Prozentualer Anteil (%)	82,4	84,6	–2,3	0,85
95 %-KI	(56,57; 96,20)	(54,55; 98,08)	(–36,71; 33,20)	–
			p-Wert	0,8254

Der prozentuale Anteil basiert auf der Gesamtzahl der Patienten in jeder Region und Behandlungsgruppe.
Das KI für die Differenz des prozentualen Anteils wurde mithilfe eines exakten unbedingten Ansatzes berechnet.
Der p-Wert basiert auf dem Breslow-Day-Test auf Homogenität der OR der Regionen.

Die Ergebnisse der deskriptiven sowie der explorativen, post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse nach Region in Studie ALXN1210-PNH-302 sind in Tabelle 4-203 dargestellt. In Europa, der Region mit dem höchsten Patientenanteil, war der prozentuale Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung unter der Behandlung mit Ravulizumab um 5,4 % (95 %-KI = [(–12,0; 22,60]) höher als unter der Behandlung mit Eculizumab, sodass sich für diese Region eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab zeigte. Die OR für die Region Europa betrug 1,57. In Japan lag der prozentuale Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung unter der Behandlung mit Ravulizumab sogar um 26,2 % (95 %-KI = [(–28,8; 72,3]) höher als unter der Behandlung mit Eculizumab. Die OR für diese Region betrug 3,75. In der restlichen Region Asien-Pazifik betrug die Differenz des prozentualen Anteils der Patienten, die Transfusionsvermeidung erreichten, zwischen den Behandlungsarmen –2,3 % (95 %-KI = [–36,7; 33,2]) und die OR für diese Region betrug 0,85. In Nordamerika gab es keinen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen im Anteil der Patienten, die Transfusionsfreiheit erreichten (Differenz der Behandlungen = 0,0 %; 95 %-KI = [–41,8; 41,8]; OR = 1,0). Der Breslow-Day-Test ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den OR der Regionen (p = 0,8254), sodass für den Anteil der Patienten, die Transfusionsvermeidung erreichten, keine Effektmodifikation durch die Region nachgewiesen wurde.

Tabelle 4-204: Anzahl der Transfusionen und Gesamtzahl transfundierter EK-Einheiten bis Tag 183 (Woche 26) nach Region aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Anzahl der Transfusionen nach der ersten Dosis Studienmedikation bis Tag 183			
Nordamerika			
n	12	12	–
Gesamtzahl	6	3	–
Mittelwert (SD)	6,0 (–)	3,0 (–)	–

Variable	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Median	6,0	3,0	–
Min; Max	6; 6	3; 3	–
LS-Mittelwert (SEM)	1,00 (0,265)	0,88 (0,269)	0,12 (0,364)
95 %-KI (LS)	(0,48; 1,53)	(0,35; 1,41)	(–0,59; 0,84)
Europa			
n	62	66	–
Gesamtzahl	17	16	–
Mittelwert (SD)	2,4 (2,99)	2,3 (1,50)	–
Median	1,0	2,0	–
Min; Max	1; 9	1; 5	–
LS-Mittelwert (SEM)	0,88 (0,137)	0,77 (0,129)	0,11 (0,158)
95 %-KI	(0,61; 1,15)	(0,51; 1,02)	(–0,20; 0,43)
Japan			
n	6	7	–
Gesamtzahl	0	5	–
Mittelwert (SD)	– (–)	1,7 (1,15)	–
Median	–	1,0	–
Min; Max	–; –	1; 3	–
LS-Mittelwert (SEM)	0,50 (0,369)	1,25 (0,344)	–0,75 (0,496)
95 %-KI	(–0,23; 1,23)	(0,57; 1,93)	(–1,73; 0,23)
Restliche Region Asien-Pazifik			
n	17	13	–
Gesamtzahl	4	2	–
Mittelwert (SD)	2,0 (1,41)	1,0 (0,00)	–
Median	2,0	1,0	–
Min; Max	1; 3	1; 1	–
LS-Mittelwert (SEM)	0,63 (0,222)	0,91 (0,265)	–0,27 (0,331)
95 %-KI	(0,20; 1,07)	(0,38; 1,43)	(–0,93; 0,38)
p-Wert Interaktion Behandlung X Region			0,3108
Anzahl transfundierter EK-Einheiten nach der ersten Dosis Studienmedikation bis Tag 183			
Nordamerika			
Gesamtzahl	7	3	–
Mittelwert (SD)	0,6 (2,02)	0,3 (0,87)	–
Median	0,0	0,0	–
Min; Max	0; 7	0; 3	–
LS-Mittelwert (SEM)	1,45 (0,468)	1,34 (0,476)	0,12 (0,643)

Variable	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
95 %-KI (LS)	(0,53; 2,38)	(0,40; 2,28)	(–1,15; 1,38)
Europa			
Gesamtzahl	29	33	–
Mittelwert (SD)	0,5 (2,18)	0,5 (1,83)	–
Median	0,0	0,0	–
Min; Max	0; 16	0; 12	–
LS-Mittelwert (SEM)	1,52 (0,243)	1,41 (0,227)	0,11 (0,279)
95 %-KI (LS)	(1,04; 2,00)	(0,96; 1,86)	(–0,44; 0,66)
Japan			
Gesamtzahl	0	5	–
Mittelwert (SD)	0,0 (0,00)	0,7 (1,11)	–
Median	0,0	0,0	–
Min; Max	0; 0	0; 3	–
LS-Mittelwert (SEM)	0,87 (0,652)	1,65 (0,607)	–0,78 (0,875)
95 %-KI (LS)	(–0,42; 2,16)	(0,45; 2,84)	(–2,50; 0,95)
Restliche Region Asien-Pazifik			
Gesamtzahl	7	3	–
Mittelwert (SD)	0,4 (1,46)	0,2 (0,60)	–
Median	0,0	0,0	–
Min; Max	0; 6	0; 2	–
LS-Mittelwert (SEM)	1,10 (0,392)	1,54 (0,469)	–0,43 (0,585)
95 %-KI (LS)	(0,33; 1,88)	(0,61; 2,46)	(–1,59; 0,72)
p-Wert Interaktion Behandlung X Region			0,6824

Die Schätzer sowie die p-Werte basieren auf einem ANCOVA-Modell, das die Behandlungsgruppe, die Transfusionsvorgeschichte, die Region sowie die Interaktion von Region und Behandlungsgruppe beinhaltet.

Die Ergebnisse der post-hoc durchgeführten deskriptiven sowie der explorativen ANCOVA-modellbasierten Subgruppenanalyse zur Gesamtanzahl transfundierter EK-Einheiten nach Region sind in Tabelle 4-204 dargestellt.

Die auf Basis des ANCOVA-Modells geschätzte mittlere Differenz der durchschnittlich pro transfundiertem Patient bis Tag 183 erhaltenen Anzahl an Transfusionen zwischen der Ravulizumab- und der Eculizumab-Behandlungsgruppe betrug für die Region Europa 0,11 ± 0,16 (95 %-KI = [–0,20; 0,43]) und für die Region Nordamerika 0,12 ± 0,36 (95 %-KI = [–0,59; 0,84]). Für die Restliche Region Asien-Pazifik betrug die Differenz –0,27 ± 0,33 (95 %-KI = [(–0,93; 0,38]) und für Japan –0,75 ± 0,50 (95 %-KI = [–1,73; 0,23]). Es gab keine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) und der Region (p = 0,3108).

Die auf Basis des ANCOVA-Modells geschätzte mittlere Differenz der durchschnittlich pro transfundiertem Patient bis Tag 183 erhaltenen Anzahl an EK-Einheiten zwischen der Ravulizumab- und der Eculizumab-Behandlungsgruppe betrug für die Region Europa 0,11 ± 0,28 (95 %-KI = [–0,44; 0,66]) und für Nordamerika 0,12 ± 0,64 (95 %-KI = [–1,15; 1,38]). Für die Restliche Region Asien-Pazifik betrug die Differenz–0,43 ± 0,59 (95 %-KI = [–1,59; 0,72]) und für Japan –0,78 ± 0,88 (95 %-KI = [–2,50; 0,95]). Die Interaktion zwischen der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) und der Region war statistisch nicht signifikant (p = 0,6824).

Insgesamt lag damit auch in der Studie ALXN1210-PNH-302 für den Endpunkt Transfusionsvermeidung keine Effektmodifikation durch das Merkmal Region vor.

Subgruppenanalyse nach Ethnizität

Eine deskriptive Subgruppenanalyse nach Ethnizität war in den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 für die PEP jeweils a priori für die Unterscheidung zwischen der asiatischen, der kaukasischen und sonstigen Ethnie geplant. Im Rahmen einer explorativen, post-hoc, ohne Korrektur für multiples Testen durchgeführten Subgruppenanalyse wurde für jede Ethnizität für den prozentualen Anteil der Patienten, die Transfusionsvermeidung erreichten, die OR für das Erreichen von Transfusionsvermeidung unter der Behandlung mit Ravulizumab bzw. Eculizumab berechnet. Der Breslow-Day-Test auf Homogenität der OR der Ethnie wurde verwendet, um eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnizität statistisch zu testen.

Für die Gesamtzahl transfundierter EK-Einheiten wurde post-hoc eine deskriptive Subgruppenanalyse nach Ethnizität durchgeführt. Außerdem wurde im Rahmen einer explorativen, post-hoc, ohne Korrektur für multiples Testen durchgeführten Subgruppenanalyse für jede Ethnizität die mittlere Anzahl der verabreichten Transfusionen bis Tag 183 sowie die mittlere Anzahl transfundierter EK-Einheiten pro transfundiertem Patient anhand des ANCOVA-Modells geschätzt (LS-Mittelwerte und 95 %-KI). Des Weiteren wurde eine Schätzung der entsprechenden Differenzen zwischen den Behandlungsarmen vorgenommen (LS-Mittelwerte und 95 %-KI). Um eine potenzielle Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnizität statistisch zu testen, wurde dem Modell zusätzlich ein Term für die Interaktion der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) mit dem Merkmal Ethnizität (asiatisch vs. kaukasisch vs. sonstige) hinzugefügt (Behandlung X Ethnizität).

Tabelle 4-205: Anteil der Patienten, die nach erster Dosis der Studienmedikation bis Tag 183 (Woche 26) Transfusionsvermeidung erreichten nach Ethnizität aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab	OR
Asiatisch				
n	72	57	–	–
Anzahl der Patienten mit	50	34	–	–

Variable	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab	OR
Transfusionsvermeidung (n)				
Prozentualer Anteil (%)	69,4	59,6	9,8	1,54
95 %-KI	(57,47; 79,76)	(45,82; 72,44)	(–7,60; 26,70)	–
Kaukasisch				
n	43	51	–	–
Anzahl der Patienten mit Transfusionsvermeidung (n)	34	35	–	–
Prozentualer Anteil (%)	79,1	68,6	10,4	1,73
95 %-KI	(63,96; 89,96)	(54,11; 80,89)	(–9,79; 30,17)	–
Sonstige				
n	10	13	–	–
Anzahl der Patienten mit Transfusionsvermeidung (n)	8	11	–	–
Prozentualer Anteil (%)	80,0	84,6	–4,6	0,73
95 %-KI	(44,39; 97,48)	(54,55; 98,08)	(–44,17; 35,23)	–
			p-Wert	0,7671

Der prozentuale Anteil basiert auf der Gesamtzahl der Patienten in jeder Ethnizität und Behandlungsgruppe.
Das KI für die Differenz des prozentualen Anteils wurde mithilfe eines exakten unbedingten Ansatzes berechnet.
Der p-Wert basiert auf dem Breslow-Day-Test auf Homogenität der OR der Ethnie.

Die Ergebnisse der deskriptiven sowie der explorativen, post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse nach Ethnizität sind für die Studie ALXN1210-PNH-301 in Tabelle 4-205 dargestellt. Bei den asiatischen Patienten war der prozentuale Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung unter der Behandlung mit Ravulizumab um 9,8 % (95 %-KI = [–7,6; 26,7]) höher als unter der Behandlung mit Eculizumab. Die OR für diese Ethnizität betrug 1,54. Bei der kaukasischen und am zweithäufigsten vertretenen Patientengruppe war der prozentuale Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung unter der Behandlung mit Ravulizumab um 10,4 % (95 %-KI = [–9,8; 30,2]) höher als unter der Behandlung mit Eculizumab und die OR betrug 1,73. Bei Patienten sonstiger Ethnie erreichten unter der Behandlung mit Ravulizumab 80,0 % (95 %-KI = [44,4; 97,5]) der Patienten und unter Eculizumab 84,6 % (95 %-KI = [54,6; 98,1]) Transfusionsvermeidung. Die OR betrug 0,73. Somit zeigte sich für kaukasische und asiatische Patienten eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den OR der Ethnie (p = 0,7671) und damit für den Anteil der Patienten, die Transfusionsvermeidung erreichten, keine Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnizität.

Tabelle 4-206: Anzahl der Transfusionen und Gesamtzahl transfundierter EK-Einheiten bis Tag 183 (Woche 26) nach Ethnizität aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Anzahl der Transfusionen nach der ersten Dosis Studienmedikation bis Tag 183			
Asiatisch			
n	72	57	–
Gesamtzahl	73	80	–
Mittelwert (SD)	3,3 (4,71)	3,5 (3,07)	–
Median	2,0	3,0	–
Min; Max	1; 23	1; 14	–
LS-Mittelwert (SEM)	1,40 (0,332)	1,71 (0,345)	–0,30 (0,415)
95 %-KI (LS)	(0,75; 2,06)	(1,03; 2,39)	(–1,12; 0,51)
Kaukasisch			
n	43	51	–
Gesamtzahl	33	58	–
Mittelwert (SD)	3,7 (2,74)	3,9 (3,34)	–
Median	2,0	2,0	–
Min; Max	1; 7	1; 12	–
LS-Mittelwert (SEM)	1,20 (0,379)	1,66 (0,379)	–0,46 (0,487)
95 %-KI	(0,45; 1,95)	(0,91; 2,41)	(–1,42; 0,50)
Sonstige			
n	10	13	–
Gesamtzahl	1	6	–
Mittelwert (SD)	1,0 (–)	3,0 (0,00)	–
Median	1,0	3,0	–
Min; Max	1; 1	3; 3	–
LS-Mittelwert (SEM)	0,83 (0,789)	0,91 (0,681)	–0,08 (0,984)
95 %-KI	(–0,73; 2,38)	(–0,43; 2,25)	(–2,02; 1,86)
p-Wert Interaktion Behandlung X Ethnizität			0,9339
Anzahl transfundierter EK-Einheiten nach der ersten Dosis Studienmedikation bis Tag 183			
Asiatisch			
Gesamtzahl	93	127	–
Mittelwert (SD)	1,3 (3,37)	2,2 (4,77)	–
Median	0,0	0,0	–
Min; Max	0; 24	0; 30	–
LS-Mittelwert (SEM)	1,69 (0,517)	2,54 (0,538)	–0,84 (0,647)
95 %-KI (LS)	(0,68; 2,71)	(1,48; 3,60)	(–2,12; 0,43)

Variable	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Kaukasisch			
Gesamtzahl	60	87	–
Mittelwert (SD)	1,4 (3,56)	1,7 (4,16)	–
Median	0,0	0,0	–
Min; Max	0; 14	0; 23	–
LS-Mittelwert (SEM)	1,90 (0,591)	2,29 (0,590)	–0,39 (0,759)
95 %-KI (LS)	(0,74; 3,07)	(1,13; 3,45)	(–1,88; 1,11)
Sonstige			
Gesamtzahl	2	8	–
Mittelwert (SD)	0,2 (0,63)	0,6 (1,56)	–
Median	0,0	0,0	–
Min; Max	0; 2	0; 5	–
LS-Mittelwert (SEM)	1,00 (1,230)	1,07 (1,061)	–0,07 (1,534)
95 %-KI (LS)	(–1,42; 3,43)	(–1,02; 3,16)	(–3,09; 2,95)
p-Wert Interaktion Behandlung X Ethnizität			0,8442

Die Schätzer sowie die p-Werte basieren auf einem ANCOVA-Modell, das die Behandlungsgruppe, die Stratifizierungsmerkmale zur Randomisierung (Transfusionsvorgeschichte und Baseline-LDH-Spiegel als kategoriale Variable), die Ethnizität sowie die Interaktion von Ethnizität und Behandlungsgruppe beinhaltet.

Die Ergebnisse der post-hoc durchgeführten deskriptiven sowie der explorativen ANCOVA-modellbasierten Subgruppenanalyse zur Gesamtanzahl transfundierter EK-Einheiten nach Ethnizität sind in Tabelle 4-206 dargestellt.

Die zwischen der Behandlung mit Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab auf Basis des ANCOVA-Modells geschätzte mittlere Differenz der durchschnittlich pro transfundiertem Patient erhaltenen Anzahl an Transfusionen bis Tag 183 war für alle Ethnie negativ und zeigte somit konsistent eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab an. Sie betrug bei asiatischen Patienten –0,30 ± 0,42 (95 %-KI = [–1,12; 0,51]), bei kaukasischen Patienten –0,39 ± 0,76 (95 %-KI = [–1,88; 1,11]) und für sonstige Ethnie –0,08 ± 0,98 (95 %-KI = [–2,02; 1,86]). Es gab keine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) und der Ethnizität (p = 0,9339).

Auch die zwischen der Behandlung mit Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab auf Basis des ANCOVA-Modells geschätzte mittlere Differenz der durchschnittlich pro transfundierten Patienten erhaltenen Anzahl an EK-Einheiten bis Tag 183 war für alle Ethnie negativ. Sie betrug bei asiatischen Patienten –0,84 ± 0,65 (95 %-KI = [–2,12; 0,43]), bei kaukasischen Patienten –0,39 ± 0,76 (95 %-KI = [–1,88; 1,11]) und bei Patienten sonstiger Ethnie –0,07 ± 1,53 (95 %-KI = [–3,09; 2,95]) und zeigte somit für alle Ethnie eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab. Es zeigte sich auch hier keine

statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) und der Ethnizität (p = 0,8442).

Insgesamt lag damit in der Studie ALXN1210-PNH-301 für den Endpunkt Transfusionsvermeidung keine Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnizität vor.

ALXN1210-PNH-302

Tabelle 4-207: Anteil der Patienten, die nach erster Dosis der Studienmedikation bis Tag 183 (Woche 26) Transfusionsvermeidung erreichten nach Ethnizität aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab	OR
Asiatisch				
n	23	19	–	–
Anzahl der Patienten mit Transfusionsvermeidung (n)	19	15	–	–
Prozentualer Anteil (%)	82,6	78,9	3,7	1,27
95 %-KI	(61,22; 95,05)	(54,43; 93,95)	(–26,59; 32,78)	–
Kaukasisch				
n	50	61	–	–
Anzahl der Patienten mit Transfusionsvermeidung (n)	44	51	–	–
Prozentualer Anteil (%)	88,0	83,6	4,4	1,44
95 %-KI	(75,69; 95,47)	(71,91; 91,85)	(–14,29; 22,73)	–
Sonstige				
n	24	18	–	–
Anzahl der Patienten mit Transfusionsvermeidung (n)	22	15	–	–
Prozentualer Anteil (%)	91,7	83,3	8,3	2,20
95 %-KI	(73,00; 98,97)	(58,58; 96,42)	(–22,59; 38,14)	–
			p-Wert	0,9010

Der prozentuale Anteil basiert auf der Gesamtzahl der Patienten in jeder Ethnizität und Behandlungsgruppe.
Das KI für die Differenz des prozentualen Anteils wurde mithilfe eines exakten unbedingten Ansatzes berechnet.
Der p-Wert basiert auf dem Breslow-Day-Test auf Homogenität der OR der Ethnie.

Die Ergebnisse der deskriptiven sowie der explorativen, post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse nach Ethnizität sind für die Studie ALXN1210-PNH-302 in Tabelle 4-207 dargestellt. Bei der kaukasischen und am häufigsten vertretenen Patientengruppe war der

prozentuale Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung unter der Behandlung mit Ravulizumab um 4,4 % (95 %-KI = [–14,3; 22,7]) höher als unter der Behandlung mit Eculizumab und die OR betrug 1,44. Bei den asiatischen Patienten war der prozentuale Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung unter der Behandlung mit Ravulizumab um 3,7 % (95 %-KI = [–26,6; 32,8]) höher als unter der Behandlung mit Eculizumab. Die OR für diese Ethnizität betrug 1,27. Bei Patienten sonstiger Ethnie erreichten unter der Behandlung mit Ravulizumab 8,3 % (95 %-KI = [(–22,6; 38,1]) mehr Patienten Transfusionsvermeidung als unter der Behandlung mit Eculizumab. Die OR betrug 2,20. Somit zeigte sich bei allen Ethnien eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den OR der Ethnie (p = 0,9010) und damit für den Anteil der Patienten, die Transfusionsvermeidung erreichten, keine Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnizität.

Tabelle 4-208: Anzahl der Transfusionen und Gesamtzahl transfundierter EK-Einheiten bis Tag 183 (Woche 26) nach Ethnizität aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Anzahl der Transfusionen nach der ersten Dosis Studienmedikation bis Tag 183			
Asiatisch			
n	23	19	–
Gesamtzahl	4	6	–
Mittelwert (SD)	2,0 (1,41)	1,5 (1,00)	–
Median	2,0	1,0	–
Min; Max	1; 3	1; 3	–
LS-Mittelwert (SEM)	0,60 (0,193)	0,99 (0,221)	–0,39 (0,277)
95 %-KI (LS)	(0,22; 0,98)	(0,56; 1,43)	(–0,94; 0,16)
Kaukasisch			
n	50	61	–
Gesamtzahl	13	18	–
Mittelwert (SD)	2,2 (2,04)	2,6 (1,40)	–
Median	1,0	3,0	–
Min; Max	1; 6	1; 5	–
LS-Mittelwert (SEM)	0,86 (0,147)	0,83 (0,132)	0,04 (0,170)
95 %-KI	(0,57; 1,15)	(0,57; 1,09)	(–0,30; 0,37)
Sonstige			
n	24	18	–
Gesamtzahl	10	2	–
Mittelwert (SD)	5,0 (5,66)	1,0 (0,00)	–
Median	5,0	1,0	–
Min; Max	1; 9	1; 1	–

Variable	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
LS-Mittelwert (SEM)	0,98 (0,195)	0,70 (0,222)	0,28 (0,277)
95 %-KI	(0,60; 1,37)	(0,26; 1,14)	(–0,26; 0,83)
p-Wert Interaktion Behandlung X Ethnizität			0,2162
Anzahl transfundierter EK-Einheiten nach der ersten Dosis Studienmedikation bis Tag 183			
Asiatisch			
Gesamtzahl	7	7	–
Mittelwert (SD)	0,3 (1,26)	0,4 (0,83)	–
Median	0,0	0,0	–
Min; Max	0; 6	0; 3	–
LS-Mittelwert (SEM)	1,04 (0,340)	1,53 (0,389)	–0,49 (0,488)
95 %-KI (LS)	(0,37; 1,71)	(0,77; 2,30)	(–1,46; 0,47)
Kaukasisch			
Gesamtzahl	18	31	–
Mittelwert (SD)	0,4 (1,32)	0,5 (1,86)	–
Median	0,0	0,0	–
Min; Max	0; 7	0; 12	–
LS-Mittelwert (SEM)	1,40 (0,259)	1,43 (0,233)	–0,02 (0,299)
95 %-KI (LS)	(0,89; 1,91)	(0,97; 1,89)	(–0,61; 0,56)
Sonstige			
Gesamtzahl	18	6	–
Mittelwert (SD)	0,8 (3,27)	0,3 (1,03)	–
Median	0,0	0,0	–
Min; Max	0; 16	0; 4	–
LS-Mittelwert (SEM)	1,73 (0,343)	1,35 (0,391)	0,38 (0,487)
95 %-KI (LS)	(1,05; 2,40)	(0,57; 2,12)	(–0,58; 1,34)
p-Wert Interaktion Behandlung X Ethnizität			0,4482

Die Schätzer sowie die p-Werte basieren auf einem ANCOVA-Modell, das die Behandlungsgruppe, die Stratifizierungsmerkmale zur Randomisierung als kategoriale Variable, die Ethnizität sowie die Interaktion von Ethnizität und Behandlungsgruppe beinhaltet.

Die Ergebnisse der post-hoc durchgeführten deskriptiven sowie der explorativen ANCOVA-modellbasierten Subgruppenanalyse zur Gesamtanzahl transfundierter EK-Einheiten nach Ethnizität sind in Tabelle 4-208 dargestellt.

Die auf Basis des ANCOVA-Modells geschätzte mittlere Differenz der durchschnittlich pro Transfusionspatient erhaltenen Anzahl an Transfusionen bis Tag 183 zwischen den Behandlungsgruppen betrug bei kaukasischen Patienten 0,04 ± 0,17 (95 %-KI = [–0,30; 0,37])

und bei Patienten sonstiger Ethnie 0,28 ± 0,28 (95 %-KI = [–0,26; 0,83]), was einer numerischen Überlegenheit von Eculizumab gegenüber Ravulizumab entspricht. Bei asiatischen Patienten betrug die Differenz –0,39 ± 0,28 (95 %-KI = [–0,94; 0,16]). Es zeigte sich keine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) und der Ethnizität (p = 0,2162).

Die auf Basis des ANCOVA-Modells geschätzte mittlere Differenz der durchschnittlich pro Transfusionspatient erhaltenen Anzahl an EK-Einheiten bis Tag 183 zwischen den Behandlungsgruppen betrug bei kaukasischen Patienten –0,02 ± 0,30 (95 %-KI = [–0,61; 0,56]) und bei asiatischen Patienten –0,49 ± 0,49 (95 %-KI = [–1,46; 0,47]). Bei Patienten sonstiger Ethnie lag die Differenz bei 0,38 ± 0,49 (95 %-KI = [–0,58; 1,34]). Es zeigte sich auch hier keine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) und der Ethnizität (p = 0,4482).

Insgesamt lag somit auch in der Studie ALXN1210-PNH-302 für den Endpunkt Transfusionsvermeidung keine Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnizität vor.

Subgruppenanalyse nach Transfusionsvorgeschichte

Eine deskriptive Subgruppenanalyse nach Transfusionsvorgeschichte war in der Studie ALXN1210-PNH-301 für die PEP a priori für die Anzahl der im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation verabreichten EK-Einheiten (0, 1–14, > 14 Einheiten) geplant. Für die Studie ALXN1210-PNH-302 wurde die deskriptive Subgruppenanalyse nach Transfusionsvorgeschichte im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation (ja/nein) post-hoc durchgeführt. Außerdem wurde im Rahmen einer explorativen, post-hoc, ohne Korrektur für multiples Testen durchgeführten Subgruppenanalyse für beide Studien und für jede Kategorie der Transfusionsvorgeschichte für den prozentualen Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung die OR für das Erreichen von Transfusionsvermeidung unter der Behandlung mit Ravulizumab bzw. Eculizumab berechnet. Der Breslow-Day-Test auf Homogenität der OR der Kategorien der Transfusionsvorgeschichte wurde verwendet, um die Effektmodifikation durch das Merkmal Transfusionsvorgeschichte statistisch zu testen.

Für die Gesamtzahl transfundierter EK-Einheiten wurde post-hoc eine deskriptive Subgruppenanalyse nach dem Stratifizierungsmerkmal Transfusionsvorgeschichte für die Anzahl der im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation verabreichten EK-Einheiten (Studie ALXN1210-PNH-301: 0, 1–14, > 14 Einheiten) bzw. für den Erhalt einer Transfusion im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation (Studie ALXN1210-PNH-302: Transfusion erhalten, ja oder nein) durchgeführt. Außerdem wurde im Rahmen einer explorativen, post-hoc, ohne Korrektur für multiples Testen durchgeführten Subgruppenanalyse für jede Kategorie der Transfusionsvorgeschichte die mittlere Anzahl der verabreichten Transfusionen bis Tag 183, sowie die mittlere Anzahl transfundierter EK-Einheiten pro transfundiertem Patient anhand des ANCOVA-Modells geschätzt (LS-Mittelwerte und 95 %-KI). Des Weiteren wurde eine Schätzung der entsprechenden Differenzen zwischen den Behandlungsarmen vorgenommen (LS-Mittelwerte und 95 %-KI). Um eine potenzielle Effektmodifikation durch das Merkmal Transfusionsvorgeschichte

statistisch zu testen, wurde dem Modell zusätzlich ein Term für die Interaktion der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) mit dem Merkmal Transfusionsvorgeschichte (0 Einheiten vs. 1–14 Einheiten vs. > 14 Einheiten bzw. ja vs. nein) hinzugefügt (Behandlung X Transfusionsvorgeschichte).

ALXN1210-PNH-301

Tabelle 4-209: Anteil der Patienten, die nach erster Dosis der Studienmedikation bis Tag 183 (Woche 26) Transfusionsvermeidung erreichten nach Transfusionsvorgeschichte aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab	OR
0 EK-Einheiten				
n	22	21	–	–
Anzahl der Patienten mit Transfusionsvermeidung (n)	22	20	–	–
Prozentualer Anteil (%)	100,0	95,2	4,8	–
95 %-KI	(84,56; 100,00)	(76,18; 99,88)	(–24,78; 33,47)	–
1–14 EK-Einheiten				
n	80	76	–	–
Anzahl der Patienten mit Transfusionsvermeidung (n)	60	54	–	–
Prozentualer Anteil (%)	75,0	71,1	3,9	1,22
95 %-KI	(64,06; 84,01)	(59,51; 80,89)	(–11,89; 19,72)	–
> 14 EK-Einheiten				
n	23	24	–	–
Anzahl der Patienten mit Transfusionsvermeidung (n)	10	6	–	–
Prozentualer Anteil (%)	43,5	25,0	18,5	2,31
95 %-KI	(23,19; 65,51)	(9,77; 46,71)	(–11,49; 44,57)	–
			p-Wert	0,4702

Der prozentuale Anteil basiert auf der Gesamtzahl der Patienten in jeder Kategorie der Transfusionsvorgeschichte und Behandlungsgruppe.

Das KI für die Differenz des prozentualen Anteils wurde mithilfe eines exakten unbedingten Ansatzes berechnet.

Der p-Wert basiert auf dem Breslow-Day-Test auf Homogenität der OR der Kategorien der Transfusionsvorgeschichte.

Die Ergebnisse der deskriptiven sowie der explorativen, post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse nach Transfusionsvorgeschichte sind für die Studie ALXN1210-PNH-301 in Tabelle 4-209 dargestellt. Bei Patienten, die 1–14 EK-Einheiten erhalten hatten und die den größten Anteil ausmachten, war der Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung unter der Behandlung mit Ravulizumab um 3,9 % (95 %-KI = [–11,9; 19,7]) höher als unter der Behandlung mit Eculizumab. Die OR für diese Patientengruppe betrug 1,22. Bei Patienten, die im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation > 14 EK-Einheiten erhalten hatten, war der prozentuale Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung unter der Behandlung mit Ravulizumab sogar um 18,5 % (95 %-KI = [–11,5; 44,6]) höher als unter der Behandlung mit Eculizumab. Die OR lag bei 2,31. Bei Patienten, die im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation keine EK erhalten hatten, erreichten unter der Behandlung mit Ravulizumab 100 % (95 %-KI = [84,56; 100,00]) und unter der Behandlung mit Eculizumab 95,2 % (95 %-KI = [76,18; 99,88]) der Patienten Transfusionsvermeidung, was einer Differenz von 4,8 % (95 %-KI = [–24,78; 33,47]) entsprach. Die OR wurde für diesen Fall nicht berechnet, da 100 % der Patienten in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe Transfusionsvermeidung erreicht hatten. Somit zeigte sich für alle Gruppen des Merkmals Transfusionsvorgeschichte eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab. Der Breslow-Day-Test zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den OR der Gruppen der Transfusionsvorgeschichte (p = 0,2302). Somit konnte für den Anteil der Patienten, die Transfusionsvermeidung erreicht hatten, keine Effektmodifikation durch die Transfusionsvorgeschichte nachgewiesen werden.

Tabelle 4-210: Anzahl der Transfusionen und Gesamtzahl transfundierter EK-Einheiten bis Tag 183 (Woche 26) nach Transfusionsvorgeschichte aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Anzahl der Transfusionen nach der ersten Dosis Studienmedikation bis Tag 183			
0 EK-Einheiten			
n	22	21	–
Gesamtzahl	0	2	–
Mittelwert (SD)	– (–)	2,0 (–)	–
Median	–	2,0	–
Min; Max	–; –	2; 2	–
LS-Mittelwert (SEM)	0,12 (0,501)	0,20 (0,511)	–0,08 (0,711)
95 %-KI (LS)	(–0,87; 1,10)	(–0,81; 1,21)	(–1,48; 1,32)
1–14 EK-Einheiten			
n	80	76	–
Gesamtzahl	46	73	–
Mittelwert (SD)	2,4 (1,98)	3,3 (3,44)	–
Median	2,0	2,5	–

Variable	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Min; Max	1; 8	1; 14	–
LS-Mittelwert (SEM)	0,93 (0,321)	1,32 (0,329)	–0,39 (0,373)
95 %-KI	(0,30; 1,56)	(0,68; 1,97)	(–1,13; 0,34)
> 14 EK-Einheiten			
n	23	24	–
Gesamtzahl	61	69	–
Mittelwert (SD)	4,7 (5,94)	4,1 (2,61)	–
Median	2,0	3,0	–
Min; Max	1; 23	1; 9	–
LS-Mittelwert (SEM)	2,97 (0,514)	3,23 (0,512)	–0,26 (0,680)
95 %-KI	(1,96; 3,98)	(2,23; 4,24)	(–1,60; 1,08)
p-Wert Interaktion Behandlung X Transfusionsvorgeschichte			0,9240
Anzahl transfundierter EK-Einheiten nach der ersten Dosis Studienmedikation bis Tag 183			
0 EK-Einheiten			
Gesamtzahl	0	4	–
Mittelwert (SD)	0,0 (0,00)	0,2 (0,87)	–
Median	0,0	0,0	–
Min; Max	0; 0	0; 4	–
LS-Mittelwert (SEM)	0,14 (0,780)	0,31 (0,796)	–0,17 (1,107)
95 %-KI (LS)	(–1,40; 1,67)	(–1,26; 1,88)	(–2,35; 2,01)
1–14 EK-Einheiten			
Gesamtzahl	63	127	–
Mittelwert (SD)	0,8 (1,78)	1,7 (4,74)	–
Median	0,0	0,0	–
Min; Max	0; 10	0; 30	–
LS-Mittelwert (SEM)	1,20 (0,499)	2,09 (0,512)	–0,89 (0,581)
95 %-KI (LS)	(0,22; 2,18)	(1,08; 3,10)	(–2,04; 0,25)
> 14 EK-Einheiten			
Gesamtzahl	92	91	–
Mittelwert (SD)	4,0 (6,32)	3,8 (3,88)	–
Median	2,0	3,0	–
Min; Max	0; 24	0; 13	–
LS-Mittelwert (SEM)	4,37 (0,800)	4,21 (0,797)	0,16 (1,059)
95 %-KI (LS)	(2,79; 5,95)	(2,64; 5,78)	(–1,93; 2,25)

Variable	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
p-Wert Interaktion Behandlung X Transfusionsvorgeschichte			0,6343
Die Schätzer sowie die p-Werte basieren auf einem ANCOVA-Modell, das die Behandlungsgruppe, die Stratifizierungsmerkmale zur Randomisierung (Transfusionsvorgeschichte und Baseline-LDH-Spiegel als kategoriale Variable), die Transfusionsvorgeschichte sowie die Interaktion von Transfusionsvorgeschichte und Behandlungsgruppe beinhaltet.			

Die Ergebnisse der post-hoc durchgeführten deskriptiven sowie der explorativen ANCOVA-modellbasierten Subgruppenanalyse zur Gesamtanzahl transfundierter EK-Einheiten nach Transfusionsvorgeschichte sind in Tabelle 4-210 dargestellt.

Die auf Basis des ANCOVA-Modells geschätzte mittlere Differenz der durchschnittlich pro transfundierten Patienten erhaltenen Anzahl an Transfusionen zwischen der Ravulizumab- und der Eculizumab-Behandlungsgruppe war für alle Gruppen des Merkmals Transfusionsvorgeschichte negativ. Sie betrug in der Gruppe mit 0 EK-Einheiten –0,08 ± 0,71 (95 %-KI = [–1,48; 1,32]), für die Gruppe mit 1–14 EK-Einheiten –0,39 ± 0,37 (95 %-KI = [–1,13; 0,34]) und für die Gruppe, die > 14 EK-Einheiten erhalten hatte, –0,26 ± 0,68 (95 %-KI = [–1,60; 1,08]) und zeigte somit für alle Gruppen des Merkmals Transfusionsvorgeschichte eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab an. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) und der Transfusionsvorgeschichte (p = 0,9240).

Auch die auf Basis des ANCOVA-Modells geschätzte mittlere Differenz der Anzahl transfundierter EK-Einheiten bis Tag 183 zwischen der Ravulizumab- und der Eculizumab-Behandlungsgruppe war für die Mehrzahl der Gruppen des Merkmals Transfusionsvorgeschichte negativ, was einer numerischen Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab entspricht. Sie betrug in der Gruppe mit 0 EK-Einheiten –0,17 ± 1,11 (95 %-KI = [–2,35; 2,01]), in der Gruppe mit 1–14 EK-Einheiten –0,89 ± 0,58 (95 %-KI = [–2,04; 0,25]) und in der Gruppe mit > 14 EK-Einheiten 0,16 ± 1,06 (95 %-KI = [–1,93; 2,25]). Es gab auch hier keine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) und der Transfusionsvorgeschichte (p = 0,6343).

Somit lag in der Studie ALXN1210-301 für den Endpunkt Transfusionsvermeidung keine Effektmodifikation durch das Merkmal Transfusionsvorgeschichte vor.

ALXN1210-PNH-302

Tabelle 4-211: Anteil der Patienten, die nach erster Dosis der Studienmedikation bis Tag 183 (Woche 26) Transfusionsvermeidung erreichten nach Transfusionsvorgeschichte aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab	OR
Ja				

Variable	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab	OR
n	13	12	–	–
Anzahl der Patienten mit Transfusionsvermeidung (n)	4	7	–	–
Prozentualer Anteil (%)	30,8	58,3	–27,6	0,32
95 %-KI	(9,09; 61,43)	(27,67; 84,83)	(–62,39; 14,12)	–
Nein				
n	84	86	–	–
Anzahl der Patienten mit Transfusionsvermeidung (n)	81	74	–	–
Prozentualer Anteil (%)	96,4	86,0	10,4	4,38
95 %-KI	(89,92; 99,26)	(76,89; 92,58)	(–5,03; 25,02)	–
			p-Wert	0,0114

Der prozentuale Anteil basiert auf der Gesamtzahl der Patienten in jeder Kategorie der Transfusionsvorgeschichte und Behandlungsgruppe.

Das KI für die Differenz des prozentualen Anteils wurde mithilfe eines exakten unbedingten Ansatzes berechnet.

Der p-Wert basiert auf dem Breslow-Day-Test auf Homogenität der OR der Kategorien der Transfusionsvorgeschichte.

Die Ergebnisse der deskriptiven sowie der explorativen, post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse nach Transfusionsvorgeschichte sind für die Studie ALXN1210-PNH-302 in Tabelle 4-211 dargestellt. Bei Patienten, die im Jahr vor Studienbeginn keine Transfusionen erhalten hatten und die den größten Anteil ausmachten, war der Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung unter der Behandlung mit Ravulizumab um 10,4 % (95 %-KI = [–5,0; 25,0]) höher als unter der Behandlung mit Eculizumab. Die OR für diese Patientengruppe betrug 4,38. Bei den Patienten, die im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation mindestens eine Transfusion erhalten hatten und die nur einen geringen Anteil an der Studienpopulation ausmachten, betrug die Differenz für den Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung zwischen den Behandlungen –27,6 % (95 %-KI = [–62,4; 14,1]). Die OR für diese Patientengruppe lag bei 0,32. Der mittels Breslow-Day-Test untersuchte Unterschied zwischen den OR der beiden Patientengruppen erreichte nominelle Signifikanz (p = 0,0114). Bei der Interpretation der Ergebnisse dieser post-hoc durchgeführten Analyse sind jedoch die große Gesamtzahl an post-hoc durchgeführten Subgruppenanalysen sowie deren explorative Natur zu berücksichtigen. Zudem waren die Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach Transfusionsvorgeschichte zwischen den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 nicht konsistent, sodass insgesamt keine Effektmodifikation durch die Transfusionsvorgeschichte angenommen werden kann.

Tabelle 4-212: Anzahl der Transfusionen und Gesamtzahl transfundierter EK-Einheiten bis Tag 183 (Woche 26) nach Transfusionsvorgeschichte aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Anzahl der Transfusionen nach der ersten Dosis Studienmedikation bis Tag 183			
Ja			
n	13	12	–
Gesamtzahl	25	14	–
Mittelwert (SD)	3,1 (2,95)	2,8 (1,48)	–
Median	2,0	3,0	–
Min; Max	1; 9	1; 5	–
LS-Mittelwert (SEM)	1,92 (0,243)	1,17 (0,253)	0,76 (0,351)
95 %-KI (LS)	(1,44; 2,40)	(0,67; 1,67)	(0,06; 1,45)
Nein			
n	84	86	–
Gesamtzahl	2	12	–
Mittelwert (SD)	1,0 (0,00)	1,5 (0,93)	–
Median	1,0	1,0	–
Min; Max	1; 1	1; 3	–
LS-Mittelwert (SEM)	0,02 (0,096)	0,14 (0,095)	–0,12 (0,135)
95 %-KI	(–0,16; 0,21)	(–0,05; 0,33)	(–0,38; 0,15)
p-Wert Interaktion Behandlung X Transfusionsvorgeschichte			0,0214
Anzahl transfundierter EK-Einheiten nach der ersten Dosis Studienmedikation bis Tag 183			
Ja			
Gesamtzahl	40	27	–
Mittelwert (SD)	3,1 (4,66)	2,3 (3,67)	–
Median	1,0	0,0	–
Min; Max	0; 16	0; 12	–
LS-Mittelwert (SEM)	3,08 (0,430)	2,25 (0,448)	0,83 (0,621)
95 %-KI (LS)	(2,23; 3,93)	(1,37; 3,13)	(–0,40; 2,05)
Nein			
Gesamtzahl	3	17	–
Mittelwert (SD)	0,0 (0,24)	0,2 (0,73)	–
Median	0,0	0,0	–
Min; Max	0; 2	0; 4	–
LS-Mittelwert (SEM)	0,04 (0,169)	0,20 (0,167)	–0,16 (0,238)
95 %-KI (LS)	(–0,30; 0,37)	(–0,13; 0,53)	(–0,63; 0,31)

Variable	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
p-Wert Interaktion Behandlung X Transfusionsvorgeschichte			0,1387
Die Schätzer sowie die p-Werte basieren auf einem ANCOVA-Modell, das die Behandlungsgruppe, die Stratifizierungsmerkmale zur Randomisierung als kategoriale Variable, die Transfusionsvorgeschichte sowie die Interaktion von Transfusionsvorgeschichte und Behandlungsgruppe beinhaltet.			

Die Ergebnisse der post-hoc durchgeführten deskriptiven sowie der explorativen ANCOVA-modellbasierten Subgruppenanalyse zur Gesamtanzahl transfundierter EK-Einheiten nach Transfusionsvorgeschichte sind in Tabelle 4-212 dargestellt.

Die auf Basis des ANCOVA-Modells geschätzte mittlere Differenz der durchschnittlich pro transfundiertem Patient erhaltenen Anzahl an Transfusionen zwischen der Ravulizumab- und der Eculizumab-Behandlungsgruppe betrug bei den Patienten, die im Jahr vor Studienbeginn keine Transfusionen erhalten hatten und die den größten Anteil ausmachten, –0,12 ± 0,135 (95 %-KI = [–0,38; 0,15]) Transfusionen, was einer numerischen Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab entsprach. Bei den Patienten, die im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation mindestens eine Transfusion erhalten hatten und die nur einen geringen Anteil an der Studienpopulation ausmachten, betrug die Differenz 0,76 ± 0,35 (95 %-KI = [0,06; 1,45]). Die Interaktion zwischen der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) und der Transfusionsvorgeschichte erreichte nominelle Signifikanz (p = 0,0214).

Die auf Basis des ANCOVA-Modells geschätzte mittlere Differenz der Anzahl transfundierter EK-Einheiten bis Tag 183 zwischen der Ravulizumab- und der Eculizumab-Behandlungsgruppe lag für Patienten, die im Jahr zuvor keine Transfusionen erhalten hatten, –0,16 ± 0,24 (95 %-KI = [–0,63; 0,31]), was einer numerischen Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab entsprach. Bei den Patienten, die im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation mindestens eine Transfusion erhalten hatten, betrug diese Differenz 0,83 ± 0,62 (95 %-KI = [–0,40; 2,05]). Hier war die Interaktion zwischen der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) und der Transfusionsvorgeschichte statistisch nicht signifikant (p = 0,1387).

Aufgrund der Heterogenität der Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach Transfusionsvorgeschichte zwischen den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 und aufgrund der großen Zahl an post-hoc durchgeführten Subgruppenanalysen sowie deren explorativer Natur kann insgesamt für die Studie ALXN1210-PNH-302 für den Endpunkt Transfusionsvermeidung keine Effektmodifikation durch das Merkmal Transfusionsvorgeschichte angenommen werden.

4.3.1.3.10.4 Klinische Manifestationen der PNH

Die Subgruppenanalysen für die Veränderung klinischer Manifestationen der PNH in der PEP im Vergleich zur Baseline wurden sowohl für den PNH-Symptomfragebogen als auch für die Einschätzung durch den Prüfarzt post-hoc durchgeführt. Dafür wurden die Veränderungen im Vorhandensein der Symptome Brustschmerzen, Kopfschmerzen, abdominelle Schmerzen,

Kurzatmigkeit, Schluckbeschwerden, Verwirrtheit, Gelbverfärbung der Augen, Verfärbung des Urins, Fatigue und erektile Dysfunktion von der Baseline bis zur jeweiligen Studienvisite gemäß Bericht der Patienten im PNH-Symptomfragebogen bzw. gemäß Einschätzung durch den Prüfarzt deskriptiv zusammengefasst.

Subgruppenanalyse nach Geschlecht

ALXN1210-PNH-301

PNH-Symptomfragebogen

Tabelle 4-213: Patientenantworten im PNH-Symptomfragebogen für das Vorhandensein klinischer Manifestationen der PNH nach Geschlecht an Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Geschlecht	Visite	Ravulizumab (N=125)				Eculizumab (N=121)			
		N	Baseline	Antwort zum Visitentag		N	Baseline	Antwort zum Visitentag	
				Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
Brustschmerzen									
männlich	Tag 183	65	Ja	0 (0,0)	17 (26,2)	68	Ja	4 (5,9)	21 (30,9)
			Nein	2 (3,1)	46 (70,8)		Nein	2 (2,9)	41 (60,3)
weiblich	Tag 183	59	Ja	6 (10,2)	15 (25,4)	51	Ja	7 (13,7)	8 (15,7)
			Nein	3 (5,1)	35 (59,3)		Nein	0 (0,0)	36 (70,6)
Kopfschmerzen									
männlich	Tag 183	65	Ja	8 (12,3)	24 (36,9)	68	Ja	9 (13,2)	19 (27,9)
			Nein	1 (1,5)	32 (49,2)		Nein	3 (4,4)	37 (54,4)
weiblich	Tag 183	60	Ja	18 (30,0)	23 (38,3)	51	Ja	10 (19,6)	18 (35,3)
			Nein	4 (6,7)	15 (25,0)		Nein	3 (5,9)	20 (39,2)
Abdominelle Schmerzen									
männlich	Tag 183	65	Ja	2 (3,1)	17 (26,2)	68	Ja	3 (4,4)	21 (30,9)
			Nein	2 (3,1)	44 (67,7)		Nein	1 (1,5)	43 (63,2)
weiblich	Tag 183	60	Ja	8 (13,3)	13 (21,7)	50	Ja	4 (8,0)	10 (20,0)
			Nein	2 (3,3)	37 (61,7)		Nein	2 (4,0)	34 (68,0)
Kurzatmigkeit									
männlich	Tag 183	65	Ja	10 (15,4)	24 (36,9)	68	Ja	11 (16,2)	30 (44,1)
			Nein	2 (3,1)	29 (44,6)		Nein	3 (4,4)	24 (35,3)
weiblich	Tag 183	59	Ja	24 (40,7)	20 (33,9)	51	Ja	18 (35,3)	17 (33,3)

Geschlecht	Visite	Ravulizumab (N=125)				Eculizumab (N=121)			
		N	Baseline	Antwort zum Visitentag		N	Baseline	Antwort zum Visitentag	
				Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
			Nein	2 (3,4)	13 (22,0)		Nein	3 (5,9)	13 (25,5)
Schluckbeschwerden									
männlich	Tag 183	64	Ja	1 (1,6)	12 (18,8)	68	Ja	2 (2,9)	13 (19,1)
			Nein	0 (0,0)	51 (79,7)		Nein	0 (0,0)	53 (77,9)
weiblich	Tag 183	59	Ja	5 (8,5)	11 (18,6)	51	Ja	4 (7,8)	8 (15,7)
			Nein	0 (0,0)	43 (72,9)		Nein	0 (0,0)	39 (76,5)
Verwirrtheit									
männlich	Tag 183	65	Ja	4 (6,2)	12 (18,5)	68	Ja	4 (5,9)	11 (16,2)
			Nein	0 (0,0)	49 (75,4)		Nein	1 (1,5)	52 (76,5)
weiblich	Tag 183	60	Ja	5 (8,3)	11 (18,3)	51	Ja	5 (9,8)	7 (13,7)
			Nein	2 (3,3)	42 (70,0)		Nein	1 (2,0)	38 (74,5)
Gelbverfärbung der Augen									
männlich	Tag 183	64	Ja	14 (21,9)	20 (31,3)	68	Ja	5 (7,4)	25 (36,8)
			Nein	3 (4,7)	27 (42,2)		Nein	2 (2,9)	36 (52,9)
weiblich	Tag 183	60	Ja	14 (23,3)	11 (18,3)	51	Ja	5 (9,8)	17 (33,3)
			Nein	2 (3,3)	33 (55,0)		Nein	0 (0,0)	29 (56,9)
Verfärbung des Urins									
männlich	Tag 183	64	Ja	12 (18,8)	38 (59,4)	68	Ja	12 (17,6)	36 (52,9)
			Nein	0 (0,0)	14 (21,9)		Nein	4 (5,9)	16 (23,5)
weiblich	Tag 183	60	Ja	11 (18,3)	29 (48,3)	51	Ja	7 (13,7)	24 (47,1)
			Nein	3 (5,0)	17 (28,3)		Nein	1 (2,0)	19 (37,3)
Fatigue									
männlich	Tag 183	65	Ja	17 (26,2)	33 (50,8)	68	Ja	23 (33,8)	27 (39,7)
			Nein	1 (1,5)	14 (21,5)		Nein	1 (1,5)	17 (25,0)
weiblich	Tag 183	60	Ja	24 (40,0)	26 (43,3)	51	Ja	25 (49,0)	18 (35,3)
			Nein	2 (3,3)	8 (13,3)		Nein	0 (0,0)	8 (15,7)
Erektile Dysfunktion									
männlich	Tag 183	65	Ja	10 (15,4)	16 (24,6)	67	Ja	7 (10,4)	19 (28,4)

Geschlecht	Visite	Ravulizumab (N=125)				Eculizumab (N=121)			
		N	Baseline	Antwort zum Visitentag		N	Baseline	Antwort zum Visitentag	
				Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
			Nein	1 (1,5)	38 (58,5)		Nein	0 (0,0)	41 (61,2)
weiblich	Tag 183	60	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	51	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)
			Nein	0 (0,0)	0 (0,0)		Nein	0 (0,0)	0 (0,0)
Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.									

Die Ergebnisse der deskriptiven, post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse nach Geschlecht für die Patientenantworten im PNH-Symptomfragebogen für die klinischen Manifestationen der PNH an Tag 183 (Woche 26) sind für die Studie ALXN1210-PNH-301 in Tabelle 4-213 dargestellt.

Im PNH-Symptomfragebogen gab an Tag 183 sowohl bei Männern als auch bei Frauen für die Symptome Kopfschmerzen (36,9 % zu 27,9 % bzw. 38,3 % zu 35,3 %), Verwirrtheit (18,5 % zu 16,2 % bzw. 18,3 % zu 13,7 %), Verfärbung des Urins (59,4 % zu 52,9 % bzw. 48,3 % zu 47,1 %) und Fatigue (50,8 % zu 39,7 % bzw. 43,3 % zu 35,3 %) in der Ravulizumab-Gruppe ein größerer Anteil an, ihre Symptome seien im Vergleich zur Baseline nicht mehr vorhanden, als in der Eculizumab-Gruppe.

Es wurden keine systematischen Unterschiede zwischen den Geschlechtern im Hinblick auf das Vorhandensein von Symptomen unter der Behandlung mit Ravulizumab und unter der Behandlung mit Eculizumab identifiziert. Damit lagen in der Studie ALXN1210-PNH-301 für das mittels PNH-Symptomfragebogen erhobene Vorhandensein klinischer Manifestationen der PNH keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor.

Einschätzung durch den Prüfarzt

Tabelle 4-214: Einschätzung durch den Prüfarzt für das Vorhandensein klinischer Manifestationen der PNH nach Geschlecht an Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Geschlecht	Visite	Ravulizumab (N=125)				Eculizumab (N=121)			
		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes	
				Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
Brustschmerzen									
männlich	Tag 183	65	Ja	0 (0,0)	2 (3,1)	68	Ja	2 (2,9)	7 (10,3)
			Nein	1 (1,5)	62 (95,4)		Nein	2 (2,9)	57 (83,8)
weiblich	Tag 183	60	Ja	1 (1,7)	2 (3,3)	51	Ja	3 (5,9)	5 (9,8)

			Nein	1 (1,7)	56 (93,3)		Nein	0 (0,0)	43 (84,3)
Abdominelle Schmerzen									
männlich	Tag 183	65	Ja	2 (3,1)	6 (9,2)	68	Ja	2 (2,9)	7 (10,3)
			Nein	1 (1,5)	56 (86,2)		Nein	1 (1,5)	58 (85,3)
weiblich	Tag 183	60	Ja	1 (1,7)	8 (13,3)	51	Ja	2 (3,9)	4 (7,8)
			Nein	2 (3,3)	49 (81,7)		Nein	1 (2,0)	44 (86,3)
Dyspnoe									
männlich	Tag 183	65	Ja	5 (7,7)	14 (21,5)	68	Ja	4 (5,9)	16 (23,5)
			Nein	1 (1,5)	45 (69,2)		Nein	4 (5,9)	44 (64,7)
weiblich	Tag 183	60	Ja	9 (15,0)	14 (23,3)	51	Ja	7 (13,7)	11 (21,6)
			Nein	3 (5,0)	34 (56,7)		Nein	2 (3,9)	31 (60,8)
Dysphagie									
männlich	Tag 183	65	Ja	0 (0,0)	7 (10,8)	68	Ja	1 (1,5)	8 (11,8)
			Nein	2 (3,1)	56 (86,2)		Nein	0 (0,0)	59 (86,8)
weiblich	Tag 183	60	Ja	1 (1,7)	5 (8,3)	51	Ja	0 (0,0)	7 (13,7)
			Nein	0 (0,0)	54 (90,0)		Nein	0 (0,0)	44 (86,3)
Roter/dunkler Urin bzw. Hämoglobinurie									
männlich	Tag 183	65	Ja	8 (12,3)	32 (49,2)	68	Ja	7 (10,3)	30 (44,1)
			Nein	0 (0,0)	25 (38,5)		Nein	1 (1,5)	30 (44,1)
weiblich	Tag 183	60	Ja	4 (6,7)	27 (45,0)	50	Ja	1 (2,0)	18 (36,0)
			Nein	1 (1,7)	28 (46,7)		Nein	2 (4,0)	29 (58,0)
Fatigue									
männlich	Tag 183	65	Ja	14 (21,5)	24 (36,9)	68	Ja	14 (20,6)	29 (42,6)
			Nein	3 (4,6)	24 (36,9)		Nein	3 (4,4)	22 (32,4)
weiblich	Tag 183	60	Ja	16 (26,7)	26 (43,3)	51	Ja	17 (33,3)	16 (31,4)
			Nein	3 (5,0)	15 (25,0)		Nein	2 (3,9)	16 (31,4)
Erektile Dysfunktion									
männlich	Tag 183	65	Ja	6 (9,2)	10 (15,4)	68	Ja	3 (4,4)	18 (26,5)
			Nein	4 (6,2)	45 (69,2)		Nein	2 (2,9)	45 (66,2)
weiblich	Tag 183	60	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	51	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)
			Nein	0 (0,0)	0 (0,0)		Nein	0 (0,0)	0 (0,0)

Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

Die Ergebnisse der deskriptiven, post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse nach Geschlecht für die Einschätzungen durch den Prüfarzt für das Vorhandensein klinischer Manifestationen an Tag 183 (Woche 26) sind für die Studie ALXN1210-PNH-301 relativ zur Baseline sind in Tabelle 4-214 dargestellt.

Auch hier wurden keine systematischen Unterschiede zwischen den Geschlechtern im Hinblick auf das Vorhandensein von Symptomen unter der Behandlung mit Ravulizumab und unter der Behandlung mit Eculizumab identifiziert. Damit lagen in der Studie ALXN1210-PNH-301 auch für das Vorhandensein klinischer Manifestationen der PNH laut Einschätzung durch den Prüfarzt keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor.

ALXN1210-PNH-302

PNH-Symptomfragebogen

Tabelle 4-215: Patientenantworten im PNH-Symptomfragebogen für das Vorhandensein klinischer Manifestationen der PNH nach Geschlecht an Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab

Geschlecht	Visite	Ravulizumab (N=97)				Eculizumab (N=98)			
		N	Baseline	Antwort zum Visitentag		N	Baseline	Antwort zum Visitentag	
				Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
Brustschmerzen									
männlich	Tag 183	43	Ja	0 (0,0)	1 (2,3)	40	Ja	2 (5,0)	6 (15,0)
			Nein	1 (2,3)	41 (95,3)		Nein	1 (2,5)	31 (77,5)
weiblich	Tag 183	43	Ja	2 (4,7)	1 (2,3)	42	Ja	2 (4,8)	6 (14,3)
			Nein	4 (9,3)	36 (83,7)		Nein	2 (4,8)	32 (76,2)
Kopfschmerzen									
männlich	Tag 183	43	Ja	5 (11,6)	7 (16,3)	40	Ja	8 (20,0)	11 (27,5)
			Nein	3 (7,0)	28 (65,1)		Nein	3 (7,5)	18 (45,0)
weiblich	Tag 183	42	Ja	9 (21,4)	7 (16,7)	42	Ja	11 (26,2)	13 (31,0)
			Nein	5 (11,9)	21 (50,0)		Nein	3 (7,1)	15 (35,7)
Abdominelle Schmerzen									
männlich	Tag 183	43	Ja	3 (7,0)	3 (7,0)	40	Ja	3 (7,5)	6 (15,0)
			Nein	2 (4,7)	35 (81,4)		Nein	0 (0,0)	31 (77,5)
weiblich	Tag 183	43	Ja	5 (11,6)	6 (14,0)	42	Ja	7 (16,7)	4 (9,5)

Geschlecht	Visite	Ravulizumab (N=97)				Eculizumab (N=98)			
		N	Baseline	Antwort zum Visitentag		N	Baseline	Antwort zum Visitentag	
				Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
			Nein	1 (2,3)	31 (72,1)		Nein	2 (4,8)	29 (69,0)
Kurzatmigkeit									
männlich	Tag 183	43	Ja	6 (14,0)	8 (18,6)	40	Ja	10 (25,0)	8 (20,0)
			Nein	1 (2,3)	28 (65,1)		Nein	3 (7,5)	19 (47,5)
weiblich	Tag 183	42	Ja	9 (21,4)	8 (19,0)	41	Ja	14 (34,1)	7 (17,1)
			Nein	3 (7,1)	22 (52,4)		Nein	4 (9,8)	16 (39,0)
Schluckbeschwerden									
männlich	Tag 183	43	Ja	3 (7,0)	1 (2,3)	39	Ja	2 (5,1)	5 (12,8)
			Nein	2 (4,7)	37 (86,0)		Nein	0 (0,0)	32 (82,1)
weiblich	Tag 183	43	Ja	5 (11,6)	0 (0,0)	42	Ja	4 (9,5)	5 (11,9)
			Nein	0 (0,0)	38 (88,4)		Nein	3 (7,1)	30 (71,4)
Verwirrtheit									
männlich	Tag 183	43	Ja	2 (4,7)	1 (2,3)	40	Ja	2 (5,0)	3 (7,5)
			Nein	1 (2,3)	39 (90,7)		Nein	3 (7,5)	32 (80,0)
weiblich	Tag 183	42	Ja	5 (11,9)	2 (4,8)	42	Ja	7 (16,7)	3 (7,1)
			Nein	0 (0,0)	35 (83,3)		Nein	0 (0,0)	32 (76,2)
Gelbverfärbung der Augen									
männlich	Tag 183	43	Ja	8 (18,6)	3 (7,0)	40	Ja	7 (17,5)	3 (7,5)
			Nein	2 (4,7)	30 (69,8)		Nein	0 (0,0)	30 (75,0)
weiblich	Tag 183	43	Ja	5 (11,6)	2 (4,7)	42	Ja	6 (14,3)	4 (9,5)
			Nein	2 (4,7)	34 (79,1)		Nein	0 (0,0)	32 (76,2)
Verfärbung des Urins									
männlich	Tag 183	42	Ja	13 (31,0)	3 (7,1)	40	Ja	9 (22,5)	7 (17,5)
			Nein	0 (0,0)	26 (61,9)		Nein	2 (5,0)	22 (55,0)
weiblich	Tag 183	43	Ja	2 (4,7)	7 (16,3)	42	Ja	7 (16,7)	5 (11,9)
			Nein	2 (4,7)	32 (74,4)		Nein	1 (2,4)	29 (69,0)
Fatigue									
männlich	Tag 183	43	Ja	14 (32,6)	9 (20,9)	40	Ja	21 (52,5)	6 (15,0)

Geschlecht	Visite	Ravulizumab (N=97)				Eculizumab (N=98)			
		N	Baseline	Antwort zum Visitentag		N	Baseline	Antwort zum Visitentag	
				Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
			Nein	3 (7,0)	17 (39,5)		Nein	2 (5,0)	11 (27,5)
weiblich	Tag 183	43	Ja	26 (60,5)	4 (9,3)	42	Ja	22 (52,4)	6 (14,3)
			Nein	4 (9,3)	9 (20,9)		Nein	4 (9,5)	10 (23,8)
Erektile Dysfunktion									
männlich	Tag 183	42	Ja	5 (11,9)	2 (4,8)	40	Ja	6 (15,0)	7 (17,5)
			Nein	3 (7,1)	32 (76,2)		Nein	1 (2,5)	26 (65,0)
weiblich	Tag 183	43	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	43	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)
			Nein	0 (0,0)	0 (0,0)		Nein	0 (0,0)	0 (0,0)

Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

Die Ergebnisse der deskriptiven, post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse nach Geschlecht für die Patientenantworten im PNH-Symptomfragebogen für die klinischen Manifestationen der PNH an Tag 183 (Woche 26) sind in Tabelle 4-215 dargestellt.

In dem PNH-Symptomfragebogen berichteten an Tag 183 männliche Patienten für das Symptom Fatigue in der Ravulizumab-Gruppe zu einem größeren Anteil, ihre Symptome seien im Vergleich zur Baseline nicht mehr vorhanden, als in der Eculizumab-Gruppe (20,9 % zu 15 %). Bei den weiblichen Patienten berichtete in der Ravulizumab-Gruppe für die Symptome abdominelle Schmerzen (14 % zu 9,5 %), Kurzatmigkeit (19 % zu 17,1 %) und Verfärbung des Urins (16,3 % zu 11,9 %) ein größerer Anteil vom Verschwinden dieser Symptome als in der Eculizumab-Gruppe.

Es wurden keine systematischen Unterschiede zwischen den Geschlechtern im Hinblick auf das Vorhandensein von Symptomen unter der Behandlung mit Ravulizumab und unter der Behandlung mit Eculizumab identifiziert. Damit lagen auch in der Studie ALXN1210-PNH-302 für das mittels PNH-Symptomfragebogen erhobene Vorhandensein klinischer Manifestationen der PNH keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor.

Einschätzung durch den Prüfarzt

Tabelle 4-216: Einschätzung durch den Prüfarzt für das Vorhandensein klinischer Manifestationen der PNH nach Geschlecht an Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab

Geschlecht	Visite	Ravulizumab	Eculizumab

		(N=97)				(N=98)			
		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes	
				Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
Brustschmerzen									
männlich	Tag 183	49	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	47	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)
			Nein	1 (2,0)	48 (98,0)		Nein	2 (4,3)	45 (95,7)
weiblich	Tag 183	47	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	48	Ja	1 (2,1)	0 (0,0)
			Nein	1 (2,1)	46 (97,9)		Nein	2 (4,2)	45 (93,8)
Abdominelle Schmerzen									
männlich	Tag 183	49	Ja	2 (4,1)	1 (2,0)	47	Ja	1 (2,1)	1 (2,1)
			Nein	1 (2,0)	45 (91,8)		Nein	2 (4,3)	43 (91,5)
weiblich	Tag 183	47	Ja	0 (0,0)	2 (4,3)	48	Ja	3 (6,3)	1 (2,1)
			Nein	2 (4,3)	43 (91,5)		Nein	6 (12,5)	38 (79,2)
Dyspnoe									
männlich	Tag 183	49	Ja	3 (6,1)	1 (2,0)	47	Ja	4 (8,5)	0 (0,0)
			Nein	1 (2,0)	44 (89,8)		Nein	1 (2,1)	42 (89,4)
weiblich	Tag 183	47	Ja	0 (0,0)	2 (4,3)	48	Ja	4 (8,3)	2 (4,2)
			Nein	2 (4,3)	43 (91,5)		Nein	8 (16,7)	34 (70,8)
Dysphagie									
männlich	Tag 183	49	Ja	1 (2,0)	0 (0,0)	47	Ja	1 (2,1)	0 (0,0)
			Nein	1 (2,0)	47 (95,9)		Nein	0 (0,0)	46 (97,9)
weiblich	Tag 183	47	Ja	1 (2,1)	0 (0,0)	48	Ja	1 (2,1)	0 (0,0)
			Nein	2 (4,3)	44 (93,6)		Nein	3 (6,3)	44 (91,7)
Roter/dunkler Urin bzw. Hämoglobinurie									
männlich	Tag 183	49	Ja	4 (8,2)	0 (0,0)	47	Ja	0 (0,0)	3 (6,4)
			Nein	4 (8,2)	41 (83,7)		Nein	4 (8,5)	40 (85,1)
weiblich	Tag 183	47	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	48	Ja	1 (2,1)	3 (6,3)
			Nein	0 (0,0)	47 (100)		Nein	4 (8,3)	40 (83,3)
Fatigue									
männlich	Tag 183	49	Ja	9 (18,4)	2 (4,1)	47	Ja	12 (25,5)	3 (6,4)
			Nein	10 (20,4)	28 (57,1)		Nein	1 (2,1)	31 (66,0)
weiblich	Tag 183	47	Ja	13 (27,7)	5 (10,6)	48	Ja	16 (33,3)	7 (14,6)

			Nein	10 (21,3)	19 (40,4)		Nein	7 (14,6)	18 (37,5)
Erektile Dysfunktion									
männlich	Tag 183	49	Ja	3 (6,1)	2 (4,1)	47	Ja	5 (10,6)	2 (4,3)
			Nein	2 (4,1)	42 (85,7)		Nein	1 (2,1)	39 (83,0)
weiblich	Tag 183	47	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	48	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)
			Nein	0 (0,0)	0 (0,0)		Nein	0 (0,0)	0 (0,0)
Für das Symptom „Erektile Dysfunktion“ wurden die Werte für weibliche Patienten rausgenommen, da das Symptom hier nicht zutrifft.									

Die Ergebnisse der deskriptiven, post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse nach Geschlecht für die Einschätzungen durch den Prüfarzt für das Vorhandensein klinischer Manifestationen an Tag 183 (Woche 26) relativ zur Baseline sind in Tabelle 4-216 dargestellt.

Auch in der Studie ALXN1210-PNH-302 wurden hier keine systematischen Unterschiede zwischen den Geschlechtern im Hinblick auf das Vorhandensein von Symptomen unter der Behandlung mit Ravulizumab und unter der Behandlung mit Eculizumab identifiziert. Somit ergab die deskriptive Subgruppenanalyse für das Vorhandensein klinischer Manifestationen der PNH laut Einschätzung durch den Prüfarzt auch in der Studie ALXN1210-PNH-302 keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht.

Subgruppenanalyse nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation

Die deskriptive Subgruppenanalyse nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation wurde in den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 jeweils für die Altersgruppen 18−65 Jahre und > 65 Jahre durchgeführt.

ALXN1210-PNH-301

PNH-Symptomfragebogen

Tabelle 4-217: Patientenantworten im PNH-Symptomfragebogen für das Vorhandensein klinischer Manifestationen der PNH nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation an Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Alter	**Visite**	**Ravulizumab (N=125)**				**Eculizumab (N=121)**			
		N	**Baseline**	**Antwort zum Visitentag**		**N**	**Baseline**	**Antwort zum Visitentag**	
				Ja (%)	**Nein (%)**			**Ja (%)**	**Nein (%)**
Brustschmerzen									
18-65 Jahre	Tag 183	110	Ja	5 (4,5)	30 (27,3)	102	Ja	9 (8,8)	27 (26,5)
			Nein	5 (4,5)	70 (63,6)		Nein	2 (2,0)	64 (62,7)
>65 Jahre	Tag 183	14	Ja	1 (7,1)	2 (14,3)	17	Ja	2 (11,8)	2 (11,8)

Alter	Visite	Ravulizumab (N=125)				Eculizumab (N=121)			
		N	Baseline	Antwort zum Visitentag		N	Baseline	Antwort zum Visitentag	
				Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
			Nein	0 (0,0)	11 (78,6)		Nein	0 (0,0)	13 (76,5)
Kopfschmerzen									
18-65 Jahre	Tag 183	111	Ja	23 (20,7)	46 (41,4)	102	Ja	17 (16,7)	35 (34,3)
			Nein	5 (4,5)	37 (33,3)		Nein	5 (4,9)	45 (44,1)
>65 Jahre	Tag 183	14	Ja	3 (21,4)	1 (7,1)	17	Ja	2 (11,8)	2 (11,8)
			Nein	0 (0,0)	10 (71,4)		Nein	1 (5,9)	12 (70,6)
Abdominelle Schmerzen									
18-65 Jahre	Tag 183	111	Ja	9 (8,1)	30 (27,0)	101	Ja	7 (6,9)	30 (29,7)
			Nein	3 (2,7)	69 (62,2)		Nein	1 (1,0)	63 (62,4)
>65 Jahre	Tag 183	14	Ja	1 (7,1)	0 (0,0)	17	Ja	0 (0,0)	1 (5,9)
			Nein	1 (7,1)	12 (85,7)		Nein	2 (11,8)	14 (82,4)
Kurzatmigkeit									
18-65 Jahre	Tag 183	110	Ja	27 (24,5)	41 (37,3)	102	Ja	21 (20,6)	43 (42,2)
			Nein	3 (2,7)	39 (35,5)		Nein	4 (3,9)	34 (33,3)
>65 Jahre	Tag 183	14	Ja	7 (50,0)	3 (21,4)	17	Ja	8 (47,1)	4 (23,5)
			Nein	1 (7,1)	3 (21,4)		Nein	2 (11,8)	3 (17,6)
Schluckbeschwerden									
18-65 Jahre	Tag 183	110	Ja	6 (5,5)	22 (20,0)	102	Ja	6 (5,9)	19 (18,6)
			Nein	0 (0,0)	82 (74,5)		Nein	0 (0,0)	77 (75,5)
>65 Jahre	Tag 183	13	Ja	0 (0,0)	1 (7,7)	17	Ja	0 (0,0)	2 (11,8)
			Nein	0 (0,0)	12 (92,3)		Nein	0 (0,0)	15 (88,2)
Verwirrtheit									
18-65 Jahre	Tag 183	111	Ja	8 (7,2)	23 (20,7)	102	Ja	7 (6,9)	17 (16,7)
			Nein	2 (1,8)	78 (70,3)		Nein	1 (1,0)	77 (75,5)
>65 Jahre	Tag 183	14	Ja	1 (7,1)	0 (0,0)	17	Ja	2 (11,8)	1 (5,9)
			Nein	0 (0,0)	13 (92,9)		Nein	1 (5,9)	13 (76,5)
Gelbverfärbung der Augen									
18-65 Jahre	Tag 183	111	Ja	26 (23,4)	29 (26,1)	102	Ja	8 (7,8)	41 (40,2)

Alter	Visite	Ravulizumab (N=125)				Eculizumab (N=121)			
		N	Baseline	Antwort zum Visitentag		N	Baseline	Antwort zum Visitentag	
				Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
			Nein	4 (3,6)	52 (46,8)		Nein	2 (2,0)	51 (50,0)
>65 Jahre	Tag 183	13	Ja	2 (15,4)	2 (15,4)	17	Ja	2 (11,8)	1 (5,9)
			Nein	1 (7,7)	8 (61,5)		Nein	0 (0,0)	14 (82,4)
Verfärbung des Urins									
18-65 Jahre	Tag 183	111	Ja	19 (17,1)	62 (55,9)	102	Ja	17 (16,7)	54 (52,9)
			Nein	3 (2,7)	27 (24,3)		Nein	4 (3,9)	27 (26,5)
>65 Jahre	Tag 183	13	Ja	4 (30,8)	5 (38,5)	17	Ja	2 (11,8)	6 (35,3)
			Nein	0 (0,0)	4 (30,8)		Nein	1 (5,9)	8 (47,1)
Fatigue									
18-65 Jahre	Tag 183	111	Ja	34 (30,6)	54 (48,6)	102	Ja	40 (39,2)	41 (40,2)
			Nein	3 (2,7)	20 (18,0)		Nein	1 (1,0)	20 (19,6)
>65 Jahre	Tag 183	14	Ja	7 (50,0)	5 (35,7)	17	Ja	8 (47,1)	4 (23,5)
			Nein	0 (0,0)	2 (14,3)		Nein	0 (0,0)	5 (29,4)
Erektile Dysfunktion									
18-65 Jahre	Tag 183	111	Ja	7 (6,3)	15 (13,5)	102	Ja	5 (4,9)	18 (17,6)
			Nein	0 (0,0)	34 (30,6)		Nein	0 (0,0)	37 (36,3)
>65 Jahre	Tag 183	14	Ja	3 (21,4)	1 (7,1)	16	Ja	2 (12,5)	1 (6,3)
			Nein	1 (7,1)	4 (28,6)		Nein	0 (0,0)	4 (25,0)

Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

Für das Symptom „Erektile Dysfunktion“ wurden die Werte für weibliche Patienten rausgenommen, da das Symptom hier nicht zutrifft.

Die Ergebnisse der deskriptiven, post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation für die Patientenantworten im PNH-Symptomfragebogen für die klinischen Manifestationen der PNH an Tag 183 (Woche 26) sind für die Studie ALXN1210-PNH-301 in Tabelle 4-217 dargestellt.

Im PNH-Symptomfragebogen gab an Tag 183 bei beiden Altersgruppen für die Symptome Brustschmerzen (27,3 % zu 26,5 % bzw. 14,3 % zu 11,8 %), Verfärbung des Urins (55,9 % zu 52,9 % bzw. 15,4 % zu 5,9 %) und Fatigue (48,6 % zu 40,2 % bzw. 35,7 % zu 23,5 %) in der Ravulizumab-Gruppe ein größerer Anteil an, ihre Symptome seien im Vergleich zur Baseline nicht mehr vorhanden, als in der Eculizumab-Gruppe. Bei den Patienten im Alter von 18-65

Jahren berichtete im Vergleich zur Baseline zudem in der Ravulizumab-Gruppe ein größerer Patientenanteil vom Verschwinden der Symptome Kopfschmerzen (41,4 % zu 34,3 %), Schluckbeschwerden (20 % zu 18,6 %) und Verwirrtheit (20,7 % zu 16,7 %) als unter der Behandlung mit Eculizumab. Bei den Patienten im Alter von über 65 Jahren waren die Symptome Gelbverfärbung des Urins (15,4 % zu 5,9 %) und erektile Dysfunktion (7,1 % zu 6,3 %) unter Ravulizumab-Behandlung bei einem größeren Anteil der Patienten nicht mehr vorhanden als unter Eculizumab-Behandlung.

Es wurden jedoch keine systematischen Unterschiede zwischen den Altersgruppen im Hinblick auf das Vorhandensein von Symptomen unter der Behandlung mit Ravulizumab und unter der Behandlung mit Eculizumab identifiziert. Damit lagen in der Studie ALXN1210-PNH-301 für das mittels PNH-Symptomfragebogen erhobene Vorhandensein klinischer Manifestationen der PNH keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor.

Einschätzung durch den Prüfarzt

Tabelle 4-218: Einschätzung durch den Prüfarzt für das Vorhandensein klinischer Manifestationen der PNH nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation an Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Alter	Visite	Ravulizumab (N=125)				Eculizumab (N=121)			
		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes	
				Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
Brustschmerzen									
18-65 Jahre	Tag 183	111	Ja	1 (0,9)	4 (3,6)	102	Ja	4 (3,9)	12 (11,8)
			Nein	2 (1,8)	104 (93,7)		Nein	2 (2,0)	84 (82,4)
>65 Jahre	Tag 183	14	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	17	Ja	1 (5,9)	0 (0,0)
			Nein	0 (0,0)	14 (100)		Nein	0 (0,0)	16 (94,1)
Abdominelle Schmerzen									
18-65 Jahre	Tag 183	111	Ja	3 (2,7)	13 (11,7)	102	Ja	4 (3,9)	11 (10,8)
			Nein	3 (2,7)	92 (82,9)		Nein	2 (2,0)	85 (83,3)
>65 Jahre	Tag 183	14	Ja	0 (0,0)	1 (7,1)	17	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)
			Nein	0 (0,0)	13 (92,9)		Nein	0 (0,0)	17 (100)
Dyspnoe									
18-65 Jahre	Tag 183	111	Ja	9 (8,1)	25 (22,5)	102	Ja	6 (5,9)	26 (25,5)

Alter	Visite	Ravulizumab (N=125)				Eculizumab (N=121)			
		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes	
				Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
			Nein	3 (2,7)	74 (66,7)		Nein	4 (3,9)	66 (64,7)
>65 Jahre	Tag 183	14	Ja	5 (35,7)	3 (21,4)	17	Ja	5 (29,4)	1 (5,9)
			Nein	1 (7,1)	5 (35,7)		Nein	2 (11,8)	9 (52,9)
Dysphagie									
18-65 Jahre	Tag 183	111	Ja	1 (0,9)	11 (9,9)	102	Ja	1 (1,0)	13 (12,7)
			Nein	2 (1,8)	97 (87,4)		Nein	0 (0,0)	88 (86,3)
>65 Jahre	Tag 183	14	Ja	0 (0,0)	1 (7,1)	17	Ja	0 (0,0)	2 (11,8)
			Nein	0 (0,0)	13 (92,9)		Nein	0 (0,0)	15 (88,2)
Roter/dunkler Urin bzw. Hämoglobinurie									
18-65 Jahre	Tag 183	111	Ja	10 (9,0)	54 (48,6)	101	Ja	7 (6,9)	45 (44,6)
			Nein	1 (0,9)	46 (41,4)		Nein	2 (2,0)	47 (46,5)
>65 Jahre	Tag 183	14	Ja	2 (14,3)	5 (35,7)	17	Ja	1 (5,9)	3 (17,6)
			Nein	0 (0,0)	7 (50,0)		Nein	1 (5,9)	12 (70,6)
Fatigue									
18-65 Jahre	Tag 183	111	Ja	26 (23,4)	47 (42,3)	102	Ja	24 (23,5)	40 (39,2)
			Nein	4 (3,6)	34 (30,6)		Nein	5 (4,9)	33 (32,4)
>65 Jahre	Tag 183	14	Ja	4 (28,6)	3 (21,4)	17	Ja	7 (41,2)	5 (29,4)
			Nein	2 (14,3)	5 (35,7)		Nein	0 (0,0)	5 (29,4)
Erektile Dysfunktion									
18-65 Jahre	Tag 183	111	Ja	3 (2,7)	10 (9,0)	102	Ja	2 (2,0)	18 (17,6)
			Nein	3 (2,7)	40 (36,0)		Nein	2 (2,0)	38 (37,3)
>65 Jahre	Tag 183	14	Ja	3 (21,4)	0 (0,0)	17	Ja	1 (5,9)	0 (0,0)
			Nein	1 (7,1)	5 (35,7)		Nein	0 (0,0)	7 (41,2)

Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.
Für das Symptom „Erektile Dysfunktion“ wurden die Werte für weibliche Patienten rausgenommen, da das

Alter	Visite	Ravulizumab (N=125)				Eculizumab (N=121)			
		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes	
				Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
Symptom hier nicht zutrifft.									

Die Ergebnisse der deskriptiven, post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation für die Einschätzungen durch den Prüfarzt für das Vorhandensein klinischer Manifestationen an Tag 183 (Woche 26) sind für die Studie ALXN1210-PNH-301 relativ zur Baseline sind in Tabelle 4-218 dargestellt.

An Tag 183 waren die Symptome abdominelle Schmerzen (11,7 % zu 10,8 % bzw. 7,1 % zu 0 %) und roter/dunkler Urin bzw. Hämoglobinurie (48,6 % zu 44,6 % bzw. 35,7 % zu 17,6 %) laut Prüfarzt bei beiden Altersgruppen in der Ravulizumab-Gruppe bei einem höheren Anteil der Patienten nicht mehr vorhanden als in der Eculizumab-Gruppe. Bei den Patienten im Alter von 18-65 Jahren bzw. über 65 Jahren war dies zusätzlich für das Symptom Fatigue (42,3 % zu 39,2 %) bzw. Dyspnoe (21,4 % zu 5,9 %) festzustellen.

Es wurden jedoch keine systematischen Unterschiede zwischen den Altersgruppen im Hinblick auf das Vorhandensein von Symptomen unter der Behandlung mit Ravulizumab und unter der Behandlung mit Eculizumab identifiziert. Damit lagen in der Studie ALXN1210-PNH-301 auch für das Vorhandensein klinischer Manifestationen der PNH laut Einschätzung des Prüfarztes keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor.

ALXN1210-PNH-302

PNH-Symptomfragebogen

Tabelle 4-219: Patientenantworten im PNH-Symptomfragebogen für das Vorhandensein klinischer Manifestationen der PNH nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation an Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab

Alter	Visite	Ravulizumab (N=97)				Eculizumab (N=98)			
		N	Baseline	Antwort zum Visitentag		N	Baseline	Antwort zum Visitentag	
				Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
Brustschmerzen									
18-65 Jahre	Tag 183	76	Ja	2 (2,6)	2 (2,6)	70	Ja	2 (2,9)	12 (17,1)
			Nein	5 (6,6)	67 (88,2)		Nein	3 (4,3)	53 (75,7)
>65 Jahre	Tag 183	10	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	12	Ja	2 (16,7)	0 (0,0)
			Nein	0 (0,0)	10 (100)		Nein	0 (0,0)	10 (83,3)

Alter	Visite	Ravulizumab (N=97)				Eculizumab (N=98)			
		N	Baseline	Antwort zum Visitentag		N	Baseline	Antwort zum Visitentag	
				Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
Kopfschmerzen									
18-65 Jahre	Tag 183	75	Ja	12 (16,0)	14 (18,7)	70	Ja	18 (25,7)	21 (30,0)
			Nein	8 (10,7)	41 (54,7)		Nein	4 (5,7)	27 (38,6)
>65 Jahre	Tag 183	10	Ja	2 (20,0)	0 (0,0)	12	Ja	1 (8,3)	3 (25,0)
			Nein	0 (0,0)	8 (80,0)		Nein	2 (16,7)	6 (50,0)
Abdominelle Schmerzen									
18-65 Jahre	Tag 183	76	Ja	8 (10,5)	7 (9,2)	70	Ja	10 (14,3)	10 (14,3)
			Nein	2 (2,6)	59 (77,6)		Nein	1 (1,4)	49 (70,0)
>65 Jahre	Tag 183	10	Ja	0 (0,0)	2 (20,0)	12	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)
			Nein	1 (10,0)	7 (70,0)		Nein	1 (8,3)	11 (91,7)
Kurzatmigkeit									
18-65 Jahre	Tag 183	75	Ja	14 (18,7)	11 (14,7)	69	Ja	20 (29,0)	13 (18,8)
			Nein	4 (5,3)	46 (61,3)		Nein	7 (10,1)	29 (42,0)
>65 Jahre	Tag 183	10	Ja	1 (10,0)	5 (50,0)	12	Ja	4 (33,3)	2 (16,7)
			Nein	0 (0,0)	4 (40,0)		Nein	0 (0,0)	6 (50,0)
Schluckbeschwerden									
18-65 Jahre	Tag 183	76	Ja	7 (9,2)	1 (1,3)	69	Ja	4 (5,8)	9 (13,0)
			Nein	2 (2,6)	66 (86,8)		Nein	2 (2,9)	54 (78,3)
>65 Jahre	Tag 183	10	Ja	1 (10,0)	0 (0,0)	12	Ja	2 (16,7)	1 (8,3)
			Nein	0 (0,0)	9 (90,0)		Nein	1 (8,3)	8 (66,7)
Verwirrtheit									
18-65 Jahre	Tag 183	75	Ja	6 (8,0)	3 (4,0)	70	Ja	8 (11,4)	6 (8,6)
			Nein	0 (0,0)	66 (88,0)		Nein	2 (2,9)	54 (77,1)
>65 Jahre	Tag 183	10	Ja	1 (10,0)	0 (0,0)	12	Ja	1 (8,3)	0 (0,0)
			Nein	1 (10,0)	8 (80,0)		Nein	1 (8,3)	10 (83,3)
Gelbverfärbung der Augen									
18-65 Jahre	Tag 183	76	Ja	11 (14,5)	4 (5,3)	70	Ja	10 (14,3)	7 (10,0)
			Nein	4 (5,3)	57 (75,0)		Nein	0 (0,0)	53 (75,7)

Alter	Visite	Ravulizumab (N=97)				Eculizumab (N=98)			
		N	Baseline	Antwort zum Visitentag		N	Baseline	Antwort zum Visitentag	
				Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
>65 Jahre	Tag 183	10	Ja	2 (20,0)	1 (10,0)	12	Ja	3 (25,0)	0 (0,0)
			Nein	0 (0,0)	7 (70,0)		Nein	0 (0,0)	9 (75,0)
Verfärbung des Urins									
18-65 Jahre	Tag 183	75	Ja	13 (17,3)	8 (10,7)	70	Ja	15 (21,4)	9 (12,9)
			Nein	1 (1,3)	53 (70,7)		Nein	2 (2,9)	44 (62,9)
>65 Jahre	Tag 183	10	Ja	2 (20,0)	2 (20,0)	12	Ja	1 (8,3)	3 (25,0)
			Nein	1 (10,0)	5 (50,0)		Nein	1 (8,3)	7 (58,3)
Fatigue									
18-65 Jahre	Tag 183	76	Ja	36 (47,4)	10 (13,2)	70	Ja	38 (54,3)	9 (12,9)
			Nein	7 (9,2)	23 (30,3)		Nein	5 (7,1)	18 (25,7)
>65 Jahre	Tag 183	10	Ja	4 (40,0)	3 (30,0)	12	Ja	5 (41,7)	3 (25,0)
			Nein	0 (0,0)	3 (30,0)		Nein	1 (8,3)	3 (25,0)
Erektile Dysfunktion									
18-65 Jahre	Tag 183	75	Ja	3 (4,0)	2 (2,7)	71	Ja	5 (7,0)	7 (9,9)
			Nein	3 (4,0)	29 (38,7)		Nein	0 (0,0)	23 (32,4)
>65 Jahre	Tag 183	10	Ja	2 (20,0)	0 (0,0)	12	Ja	1 (8,3)	0 (0,0)
			Nein	0 (0,0)	3 (30,0)		Nein	1 (8,3)	3 (25,0)

Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

Für das Symptom „Erektile Dysfunktion“ wurden die Werte für weibliche Patienten rausgenommen, da das Symptom hier nicht zutrifft.

Die Ergebnisse der deskriptiven, post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation für die Patientenantworten im PNH-Symptomfragebogen für die klinischen Manifestationen der PNH an Tag 183 (Woche 26) sind für die Studie ALXN1210-PNH-302 in Tabelle 4-219 dargestellt.

Bei beiden Altersgruppen berichtete an Tag 183 im PNH-Symptomfragebogen für das Symptom Fatigue (13,2 % zu 12,9 % bzw. 30 % zu 0 %) in der Ravulizumab-Gruppe ein größerer Anteil der Patienten vom Verschwinden des Symptoms im Vergleich zur Baseline als in der Eculizumab-Gruppe. Bei den Patienten im Alter von über 65 Jahren gab zudem ein größerer Anteil in der Ravulizumab-Gruppe an, die Symptome abdominelle Schmerzen (20 % zu 0 %), Kurzatmigkeit (50 % zu 16,7 %) und Gelbverfärbung der Augen (10 % zu 0 %) seien im Vergleich zur Baseline nicht mehr vorhanden.

Auch hier wurden jedoch keine systematischen Unterschiede zwischen den Altersgruppen im Hinblick auf das Vorhandensein von Symptomen unter der Behandlung mit Ravulizumab und unter der Behandlung mit Eculizumab identifiziert, sodass auch in der Studie ALXN1210-PNH-302 für das mittels PNH-Symptomfragebogen erhobene Vorhandensein klinischer Manifestationen der PNH keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vorlagen.

Einschätzung durch den Prüfarzt

Tabelle 4-220: Einschätzung durch den Prüfarzt für das Vorhandensein klinischer Manifestationen der PNH nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation an Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab

Alter	Visite	Ravulizumab (N=97)				Eculizumab (N=98)			
		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes	
				Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
Brustschmerzen									
18-65 Jahre	Tag 183	85	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	81	Ja	1 (1,2)	0 (0,0)
			Nein	2 (2,4)	83 (97,6)		Nein	4 (4,9)	76 (93,8)
>65 Jahre	Tag 183	11	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	14	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)
			Nein	0 (0,0)	11 (100)		Nein	0 (0,0)	14 (100)
Abdominelle Schmerzen									
18-65 Jahre	Tag 183	85	Ja	2 (2,4)	2 (2,4)	81	Ja	4 (4,9)	2 (2,5)
			Nein	2 (2,4)	79 (92,9)		Nein	5 (6,2)	70 (86,4)
>65 Jahre	Tag 183	11	Ja	0 (0,0)	1 (9,1)	14	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)
			Nein	1 (9,1)	9 (81,8)		Nein	3 (21,4)	11 (78,6)
Dyspnoe									
18-65 Jahre	Tag 183	85	Ja	3 (3,5)	2 (2,4)	81	Ja	7 (8,6)	2 (2,5)
			Nein	3 (3,5)	77 (90,6)		Nein	9 (11,1)	63 (77,8)
>65 Jahre	Tag 183	11	Ja	0 (0,0)	1 (9,1)	14	Ja	1 (7,1)	0 (0,0)
			Nein	0 (0,0)	10 (90,9)		Nein	0 (0,0)	13 (92,9)
Dysphagie									
18-65 Jahre	Tag 183	85	Ja	2 (2,4)	0 (0,0)	81	Ja	1 (1,2)	0 (0,0)
			Nein	3 (3,5)	80 (94,1)		Nein	3 (3,7)	77 (95,1)
>65 Jahre	Tag 183	11	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	14	Ja	1 (7,1)	0 (0,0)
			Nein	0 (0,0)	11 (100)		Nein	0 (0,0)	13 (92,9)

Alter	Visite	Ravulizumab (N=97)				Eculizumab (N=98)			
		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes	
				Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
Roter/dunkler Urin bzw. Hämoglobinurie									
18-65 Jahre	Tag 183	85	Ja	3 (3,5)	0 (0,0)	81	Ja	1 (1,2)	4 (4,9)
			Nein	4 (4,7)	78 (91,8)		Nein	7 (8,6)	69 (85,2)
>65 Jahre	Tag 183	11	Ja	1 (9,1)	0 (0,0)	14	Ja	0 (0,0)	2 (14,3)
			Nein	0 (0,0)	10 (90,9)		Nein	1 (7,1)	11 (78,6)
Fatigue									
18-65 Jahre	Tag 183	85	Ja	20 (23,5)	6 (7,1)	81	Ja	24 (29,6)	8 (9,9)
			Nein	16 (18,8)	43 (50,6)		Nein	8 (9,9)	41 (50,6)
>65 Jahre	Tag 183	11	Ja	2 (18,2)	1 (9,1)	14	Ja	4 (28,6)	2 (14,3)
			Nein	4 (36,4)	4 (36,4)		Nein	0 (0,0)	8 (57,1)
Erektile Dysfunktion									
18-65 Jahre	Tag 183	85	Ja	2 (2,4)	2 (2,4)	81	Ja	4 (4,9)	2 (2,5)
			Nein	2 (2,4)	38 (44,7)		Nein	1 (1,2)	34 (42,0)
>65 Jahre	Tag 183	11	Ja	1 (9,1)	0 (0,0)	14	Ja	1 (7,1)	0 (0,0)
			Nein	0 (0,0)	4 (36,4)		Nein	0 (0,0)	5 (35,7)

Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

Für das Symptom „Erektile Dysfunktion“ wurden die Werte für weibliche Patienten rausgenommen, da das Symptom hier nicht zutrifft.

Die Ergebnisse der deskriptiven, post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation für die Einschätzungen durch den Prüfarzt zum Vorhandensein klinischer Manifestationen an Tag 183 (Woche 26) relativ zur Baseline sind für die Studie ALXN1210-PNH-302 in Tabelle 4-220 dargestellt.

Dabei zeigte sich beispielsweise, dass laut Prüfarzt bei den Patienten > 65 Jahre an Tag 183 in der Ravulizumab-Gruppe bei einem höheren Anteil der Patienten die Symptome abdominelle Schmerzen (9,1 % zu 0 %) und Dyspnoe (9,1 % zu 0 %) nicht mehr vorhanden waren als in der Eculizumab-Gruppe.

Es wurden keine systematischen Unterschiede zwischen den Altersgruppen im Hinblick auf das Vorhandensein von Symptomen unter der Behandlung mit Ravulizumab und unter der Behandlung mit Eculizumab identifiziert.

Somit ergab auch die deskriptive Subgruppenanalyse für das Vorhandensein klinischer Manifestationen der PNH laut Einschätzung durch den Prüfarzt in der Studie ALXN1210-PNH-302 keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter.

Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere (Screening-LDH-Spiegel)

Eine deskriptive Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere gemessen am LDH-Spiegel zum Zeitpunkt des Screenings wurde für die PEP der Studie ALXN1210-PNH-301 post-hoc für die zwei LDH-Spiegel 1,5-fach ULN < LDH < 3-fach ULN und LDH ≥ 3-fach ULN durchgeführt. Aufgrund der durch die Vorbehandlnung mit Eculizumab bedingten Homogenität des Patientenkollektivs der Studie ALXN1210-PNH-302 hinsichtlich der Krankheitsschwere wurde bei dieser Studie auf eine Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere verzichtet.

ALXN1210-PNH-301

PNH-Symptomfragebogen

Tabelle 4-221: Patientenantworten im PNH-Symptomfragebogen für das Vorhandensein klinischer Manifestationen der PNH nach Krankheitsschwere (Screening-LDH-Spiegel) an Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

LDH-Spiegel	Visite	Ravulizumab (N=125)				Eculizumab (N=121)			
		N	Baseline	Antwort zum Visitentag		N	Baseline	Antwort zum Visitentag	
				Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
Brustschmerzen									
1,5-fach bis 3-fach ULN	Tag 183	18	Ja	3 (16,7)	2 (11,1)	15	Ja	1 (6,7)	1 (6,7)
			Nein	1 (5,6)	12 (66,7)		Nein	1 (6,7)	12 (80,0)
LDH ≥ 3-fach ULN	Tag 183	106	Ja	3 (2,8)	30 (28,3)	104	Ja	10 (9,6)	28 (26,9)
			Nein	4 (3,8)	69 (65,1)		Nein	1 (1,0)	65 (62,5)
Kopfschmerzen									
1,5-fach bis 3-fach ULN	Tag 183	18	Ja	4 (22,2)	7 (38,9)	15	Ja	3 (20,0)	3 (20,0)
			Nein	2 (11,1)	5 (27,8)		Nein	2 (13,3)	7 (46,7)
LDH ≥ 3-fach ULN	Tag 183	107	Ja	22 (20,6)	40 (37,4)	104	Ja	16 (15,4)	34 (32,7)
			Nein	3 (2,8)	42 (39,3)		Nein	4 (3,8)	50 (48,1)
Abdominelle Schmerzen									
1,5-fach bis 3-fach ULN	Tag 183	18	Ja	5 (27,8)	3 (16,7)	15	Ja	2 (13,3)	1 (6,7)
			Nein	0 (0,0)	10 (55,6)		Nein	0 (0,0)	12 (80,0)
LDH ≥ 3-fach ULN	Tag 183	107	Ja	5 (4,7)	27 (25,2)	103	Ja	5 (4,9)	30 (29,1)
			Nein	4 (3,7)	71 (66,4)		Nein	3 (2,9)	65 (63,1)

LDH-Spiegel	Visite	Ravulizumab (N=125)				Eculizumab (N=121)			
		N	Baseline	Antwort zum Visitentag		N	Baseline	Antwort zum Visitentag	
				Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
Kurzatmigkeit									
1,5-fach bis 3-fach ULN	Tag 183	18	Ja	5 (27,8)	3 (16,7)	15	Ja	4 (26,7)	6 (40,0)
			Nein	0 (0,0)	10 (55,6)		Nein	1 (6,7)	4 (26,7)
LDH ≥ 3-fach ULN	Tag 183	106	Ja	29 (27,4)	41 (38,7)	104	Ja	25 (24,0)	41 (39,4)
			Nein	4 (3,8)	32 (30,2)		Nein	5 (4,8)	33 (31,7)
Schluckbeschwerden									
1,5-fach bis 3-fach ULN	Tag 183	18	Ja	3 (16,7)	0 (0,0)	15	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)
			Nein	0 (0,0)	15 (83,3)		Nein	0 (0,0)	15 (100)
LDH ≥ 3-fach ULN	Tag 183	105	Ja	3 (2,9)	23 (21,9)	104	Ja	6 (5,8)	21 (20,2)
			Nein	0 (0,0)	79 (75,2)		Nein	0 (0,0)	77 (74,0)
Verwirrtheit									
1,5-fach bis 3-fach ULN	Tag 183	18	Ja	1 (5,6)	1 (5,6)	15	Ja	0 (0,0)	1 (6,7)
			Nein	1 (5,6)	15 (83,3)		Nein	0 (0,0)	14 (93,3)
LDH ≥ 3-fach ULN	Tag 183	107	Ja	8 (7,5)	22 (20,6)	104	Ja	9 (8,7)	17 (16,3)
			Nein	1 (0,9)	76 (71,0)		Nein	2 (1,9)	76 (73,1)
Gelbverfärbung der Augen									
1,5-fach bis 3-fach ULN	Tag 183	18	Ja	1 (5,6)	3 (16,7)	15	Ja	1 (6,7)	1 (6,7)
			Nein	1 (5,6)	13 (72,2)		Nein	0 (0,0)	13 (86,7)
LDH ≥ 3-fach ULN	Tag 183	106	Ja	27 (25,5)	28 (26,4)	104	Ja	9 (8,7)	41 (39,4)
			Nein	4 (3,8)	47 (44,3)		Nein	2 (1,9)	52 (50,0)
Verfärbung des Urins									
1,5-fach bis 3-fach ULN	Tag 183	18	Ja	2 (11,1)	6 (33,3)	15	Ja	1 (6,7)	3 (20,0)
			Nein	2 (11,1)	8 (44,4)		Nein	1 (6,7)	10 (66,7)
LDH ≥ 3-fach ULN	Tag 183	106	Ja	21 (19,8)	61 (57,5)	104	Ja	18 (17,3)	57 (54,8)
			Nein	1 (0,9)	23 (21,7)		Nein	4 (3,8)	25 (24,0)
Fatigue									
1,5-fach bis 3-fach ULN	Tag 183	18	Ja	7 (38,9)	5 (27,8)	15	Ja	7 (46,7)	5 (33,3)
			Nein	1 (5,6)	5 (27,8)		Nein	0 (0,0)	3 (20,0)

LDH-Spiegel	Visite	Ravulizumab (N=125)				Eculizumab (N=121)			
		N	Baseline	Antwort zum Visitentag		N	Baseline	Antwort zum Visitentag	
				Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
LDH ≥ 3-fach ULN	Tag 183	107	Ja	34 (31,8)	54 (50,5)	104	Ja	41 (39,4)	40 (38,5)
			Nein	2 (1,9)	17 (15,9)		Nein	1 (1,0)	22 (21,2)
Erektile Dysfunktion									
1,5-fach bis 3-fach ULN	Tag 183	18	Ja	1 (5,6)	1 (5,6)	15	Ja	2 (13,3)	2 (13,3)
			Nein	0 (0,0)	6 (33,3)		Nein	0 (0,0)	4 (26,7)
LDH ≥ 3-fach ULN	Tag 183	107	Ja	9 (8,4)	15 (14,0)	103	Ja	5 (4,9)	17 (16,5)
			Nein	1 (0,9)	32 (29,9)		Nein	0 (0,0)	37 (35,9)

Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

Für das Symptom „Erektile Dysfunktion“ wurden die Werte für weibliche Patienten rausgenommen, da das Symptom hier nicht zutrifft.

Die Ergebnisse der deskriptiven, post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere (Screening-LDH-Spiegel) für die Patientenantworten im PNH-Symptomfragebogen für die klinischen Manifestationen der PNH an Tag 183 (Woche 26) sind für die Studie ALXN1210-PNH-301 in Tabelle 4-221 dargestellt.

Im PNH-Symptomfragebogen gab im Vergleich zur Baseline bei beiden LDH-Gruppen an Tag 183 unter der Behandlung mit Ravulizumab ein größerer Anteil der Patienten an, die Symptome Brust- (11,1 % zu 6,7 % bzw. 28,3 % zu 26,9 %) und Kopfschmerzen (38,9 % zu 20 % bzw. 37,4 % zu 32,7 %) seien nicht mehr vorhanden, als unter Eculizumab-Behandlung. Außerdem war bei den Patienten mit einem LDH-Spiegel von 1,5-fach bis 3-fach ULN der Anteil der Patienten, die vom Verschwinden von abdominellen Schmerzen (16,7 % zu 6,7 %) und Gelbverfärbung der Augen (16,7 % zu 6,7 %) berichteten, in der Ravulizumab-Gruppe größer als in der Eculizumab-Gruppe. Bei den Patienten mit einem LDH-Spiegel von > 3-fach ULN gab zudem unter der Behandlung mit Ravulizumab ein größerer Patientenanteil an, die Symptome Schluckbeschwerden (21,9 % zu 20,2 %), Verwirrtheit (20,6 % zu 16,3 %) und Fatigue (50,5 % zu 38,5 %) seien nicht mehr vorhanden, als unter der Behandlung mit Eculizumab.

Es wurden keine systematischen Unterschiede zwischen den LDH-Gruppen im Hinblick auf das Vorhandensein von Symptomen unter der Behandlung mit Ravulizumab und unter der Behandlung mit Eculizumab identifiziert. Damit lagen in der Studie ALXN1210-PNH-301 für das mittels PNH-Symptomfragebogen erhobene Vorhandensein klinischer Manifestationen der PNH keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch die Krankheitsschwere (Screening-LDH-Spiegel) vor.

Einschätzung durch den Prüfarzt

Tabelle 4-222: Einschätzung durch den Prüfarzt für das Vorhandensein klinischer Manifestationen der PNH nach Krankheitsschwere (Screening-LDH-Spiegel) an Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

LDH-Spiegel	Visite	Ravulizumab (N=125)				Eculizumab (N=121)			
		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes	
				Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
Brustschmerzen									
1,5-fach bis 3-fach ULN	Tag 183	18	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	15	Ja	0 (0,0)	1 (6,7)
			Nein	0 (0,0)	18 (100)		Nein	1 (6,7)	13 (86,7)
LDH ≥ 3-fach ULN	Tag 183	107	Ja	1 (0,9)	4 (3,7)	104	Ja	5 (4,8)	11 (10,6)
			Nein	2 (1,9)	100 (93,5)		Nein	1 (1,0)	87 (83,7)
Abdominelle Schmerzen									
1,5-fach bis 3-fach ULN	Tag 183	18	Ja	1 (5,6)	1 (5,6)	15	Ja	0 (0,0)	1 (6,7)
			Nein	1 (5,6)	15 (83,3)		Nein	0 (0,0)	14 (93,3)
LDH ≥ 3-fach ULN	Tag 183	107	Ja	2 (1,9)	13 (12,1)	104	Ja	4 (3,8)	10 (9,6)
			Nein	2 (1,9)	90 (84,1)		Nein	2 (1,9)	88 (84,6)
Dyspnoe									
1,5-fach bis 3-fach ULN	Tag 183	18	Ja	1 (5,6)	3 (16,7)	15	Ja	1 (6,7)	3 (20,0)
			Nein	0 (0,0)	14 (77,8)		Nein	2 (13,3)	9 (60,0)
LDH ≥ 3-fach ULN	Tag 183	107	Ja	13 (12,1)	25 (23,4)	104	Ja	10 (9,6)	24 (23,1)
			Nein	4 (3,7)	65 (60,7)		Nein	4 (3,8)	66 (63,5)
Dysphagie									
1,5-fach bis 3-fach ULN	Tag 183	18	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	15	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)
			Nein	0 (0,0)	18 (100)		Nein	0 (0,0)	15 (100)
LDH ≥ 3-fach ULN	Tag 183	107	Ja	1 (0,9)	12 (11,2)	104	Ja	1 (1,0)	15 (14,4)
			Nein	2 (1,9)	92 (86,0)		Nein	0 (0,0)	88 (84,6)
Roter/dunkler Urin bzw. Hämoglobinurie									
1,5-fach bis 3-fach ULN	Tag 183	18	Ja	1 (5,6)	3 (16,7)	14	Ja	1 (7,1)	1 (7,1)
			Nein	0 (0,0)	14 (77,8)		Nein	1 (7,1)	11 (78,6)
LDH ≥ 3-fach ULN	Tag 183	107	Ja	11 (10,3)	56 (52,3)	104	Ja	7 (6,7)	47 (45,2)
			Nein	1 (0,9)	39 (36,4)		Nein	2 (1,9)	48 (46,2)

Fatigue									
1,5-fach bis 3-fach ULN	Tag 183	18	Ja	7 (38,9)	7 (38,9)	15	Ja	5 (33,3)	9 (60,0)
			Nein	0 (0,0)	4 (22,2)		Nein	0 (0,0)	1 (6,7)
LDH ≥ 3-fach ULN	Tag 183	107	Ja	23 (21,5)	43 (40,2)	104	Ja	26 (25,0)	36 (34,6)
			Nein	6 (5,6)	35 (32,7)		Nein	5 (4,8)	37 (35,6)
Erektile Dysfunktion									
1,5-fach bis 3-fach ULN	Tag 183	18	Ja	1 (5,6)	1 (5,6)	15	Ja	1 (6,7)	2 (13,3)
			Nein	0 (0,0)	6 (33,3)		Nein	0 (0,0)	5 (33,3)
LDH ≥ 3-fach ULN	Tag 183	107	Ja	5 (4,7)	9 (8,4)	104	Ja	2 (1,9)	16 (15,4)
			Nein	4 (3,7)	39 (36,4)		Nein	2 (1,9)	40 (38,5)
Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation. Für das Symptom „Erektile Dysfunktion“ wurden die Werte für weibliche Patienten rausgenommen, da das Symptom hier nicht zutrifft.									

Die Ergebnisse der deskriptiven, post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere (Screening-LDH-Spiegel) für die Einschätzung durch den Prüfarzt zum Vorhandensein klinischer Manifestationen an Tag 183 (Woche 26) sind für die Studie ALXN1210-PNH-301 relativ zur Baseline sind in Tabelle 4-222 dargestellt.

An Tag 183 war laut Prüfarzt das Symptom roter/dunkler Urin bzw. Hämoglobinurie in beiden LDH-Gruppen in der Ravulizumab-Gruppe bei einem höheren Anteil der Patienten nicht mehr vorhanden als in der Eculizumab-Gruppe (16,7 % zu 7,1 % bzw. 52,3 % zu 45,2 %). Bei den Patienten mit einem LDH-Spiegel von > 3-fach ULN zeigte sich dies für die Symptome abdominelle Schmerzen (12,1 % zu 9,6 %), Dyspnoe (23,4 % zu 23,1 %) und Fatigue (40,2 % zu 34,6 %).

Es wurden jedoch keine systematischen Unterschiede zwischen den LDH-Gruppen im Hinblick auf das Vorhandensein von Symptomen unter der Behandlung mit Ravulizumab und unter der Behandlung mit Eculizumab identifiziert. Damit lagen in der Studie ALXN1210-PNH-301 auch für das Vorhandensein klinischer Manifestationen der PNH laut Einschätzung durch den Prüfarzt keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch die Krankheitsschwere (Screening-LDH-Spiegel) vor.

Subgruppenanalyse nach Region

Die deskriptive Subgruppenanalyse nach Region wurde in den Studien ALXN1210-PNH-301 für die Regionen Nordamerika, Europa, Japan, Rest des Asia-Pazifik Raums und Lateinamerika und in ALXN1210-PNH-302 für die Regionen Nordamerika, Europa, Japan und Rest des Asia-Pazifik Raums durchgeführt.

ALXN1210-PNH-301

PNH-Symptomfragebogen

Tabelle 4-223: Patientenantwort im PNH-Symptomfragebogens für das Vorhandensein der klinischen Manifestationen der PNH nach Region an Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Region	Visite	Ravulizumab (N=125)				Eculizumab (N=121)			
		N	Baseline	Antwort zum Visitentag		N	Baseline	Antwort zum Visitentag	
				Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
Brustschmerzen									
Nordamerika	Tag 183	5	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	4	Ja	0 (0,0)	2 (50,0)
			Nein	1 (20,0)	4 (80,0)		Nein	1 (25,0)	1 (25,0)
Europa	Tag 183	43	Ja	2 (4,7)	13 (30,2)	47	Ja	7 (14,9)	8 (17,0)
			Nein	1 (2,3)	27 (62,8)		Nein	1 (2,1)	31 (66,0)
Japan	Tag 183	19	Ja	2 (10,5)	1 (5,3)	14	Ja	1 (7,1)	3 (21,4)
			Nein	0 (0,0)	16 (84,2)		Nein	0 (0,0)	10 (71,4)
Rest von Asien-Pazifik	Tag 183	48	Ja	2 (4,2)	15 (31,3)	41	Ja	3 (7,3)	14 (34,1)
			Nein	2 (4,2)	29 (60,4)		Nein	0 (0,0)	24 (58,5)
Lateinamerika	Tag 183	9	Ja	0 (0,0)	3 (33,3)	13	Ja	0 (0,0)	2 (15,4)
			Nein	1 (11,1)	5 (55,6)		Nein	0 (0,0)	11 (84,6)
Kopfschmerzen									
Nordamerika	Tag 183	5	Ja	0 (0,0)	2 (40,0)	4	Ja	0 (0,0)	1 (25,0)
			Nein	1 (20,0)	2 (40,0)		Nein	1 (25,0)	2 (50,0)
Europa	Tag 183	44	Ja	11 (25,0)	17 (38,6)	47	Ja	13 (27,7)	14 (29,8)
			Nein	3 (6,8)	13 (29,5)		Nein	3 (6,4)	17 (36,2)
Japan	Tag 183	19	Ja	4 (21,1)	1 (5,3)	14	Ja	2 (14,3)	5 (35,7)
			Nein	1 (5,3)	13 (68,4)		Nein	0 (0,0)	7 (50,0)
Rest von Asien-Pazifik	Tag 183	48	Ja	10 (20,8)	22 (45,8)	41	Ja	4 (9,8)	13 (31,7)
			Nein	0 (0,0)	16 (33,3)		Nein	2 (4,9)	22 (53,7)
Lateinamerika	Tag 183	9	Ja	1 (11,1)	5 (55,6)	13	Ja	0 (0,0)	4 (30,8)
			Nein	0 (0,0)	3 (33,3)		Nein	0 (0,0)	9 (69,2)
Abdominelle Schmerzen									
Nordamerika	Tag 183	5	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	4	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)

Region	Visite	Ravulizumab (N=125)				Eculizumab (N=121)			
		N	Baseline	Antwort zum Visitentag		N	Baseline	Antwort zum Visitentag	
				Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
			Nein	2 (40,0)	3 (60,0)		Nein	0 (0,0)	4 (100)
Europa	Tag 183	44	Ja	3 (6,8)	14 (31,8)	46	Ja	6 (13,0)	12 (26,1)
			Nein	2 (4,5)	25 (56,8)		Nein	0 (0,0)	28 (60,9)
Japan	Tag 183	19	Ja	3 (15,8)	2 (10,5)	14	Ja	0 (0,0)	3 (21,4)
			Nein	0 (0,0)	14 (73,7)		Nein	2 (14,3)	9 (64,3)
Rest von Asien-Pazifik	Tag 183	48	Ja	4 (8,3)	13 (27,1)	41	Ja	0 (0,0)	14 (34,1)
			Nein	0 (0,0)	31 (64,6)		Nein	1 (2,4)	26 (63,4)
Lateinamerika	Tag 183	9	Ja	0 (0,0)	1 (11,1)	13	Ja	1 (7,7)	2 (15,4)
			Nein	0 (0,0)	8 (88,9)		Nein	0 (0,0)	10 (76,9)
Kurzatmigkeit									
Nordamerika	Tag 183	5	Ja	2 (40,0)	2 (40,0)	4	Ja	0 (0,0)	4 (100)
			Nein	0 (0,0)	1 (20,0)		Nein	0 (0,0)	0 (0,0)
Europa	Tag 183	43	Ja	20 (46,5)	14 (32,6)	47	Ja	17 (36,2)	18 (38,3)
			Nein	1 (2,3)	8 (18,6)		Nein	2 (4,3)	10 (21,3)
Japan	Tag 183	19	Ja	8 (42,1)	4 (21,1)	14	Ja	3 (21,4)	6 (42,9)
			Nein	1 (5,3)	6 (31,6)		Nein	0 (0,0)	5 (35,7)
Rest von Asien-Pazifik	Tag 183	48	Ja	4 (8,3)	20 (41,7)	41	Ja	8 (19,5)	15 (36,6)
			Nein	2 (4,2)	22 (45,8)		Nein	4 (9,8)	14 (34,1)
Lateinamerika	Tag 183	9	Ja	0 (0,0)	4 (44,4)	13	Ja	1 (7,7)	4 (30,8)
			Nein	0 (0,0)	5 (55,6)		Nein	0 (0,0)	8 (61,5)
Schluckbeschwerden									
Nordamerika	Tag 183	5	Ja	0 (0,0)	2 (40,0)	4	Ja	0 (0,0)	1 (25,0)
			Nein	0 (0,0)	3 (60,0)		Nein	0 (0,0)	3 (75,0)
Europa	Tag 183	42	Ja	3 (7,1)	9 (21,4)	47	Ja	4 (8,5)	9 (19,1)
			Nein	0 (0,0)	30 (71,4)		Nein	0 (0,0)	34 (72,3)
Japan	Tag 183	19	Ja	2 (10,5)	2 (10,5)	14	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)
			Nein	0 (0,0)	15 (78,9)		Nein	0 (0,0)	14 (100)
Rest von	Tag 183	48	Ja	1 (2,1)	9 (18,8)	41	Ja	0 (0,0)	10 (24,4)

Region	Visite	Ravulizumab (N=125)				Eculizumab (N=121)			
		N	Baseline	Antwort zum Visitentag		N	Baseline	Antwort zum Visitentag	
				Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
Asien-Pazifik			Nein	0 (0,0)	38 (79,2)		Nein	0 (0,0)	31 (75,6)
Lateinamerika	Tag 183	9	Ja	0 (0,0)	1 (11,1)	13	Ja	2 (15,4)	1 (7,7)
			Nein	0 (0,0)	8 (88,9)		Nein	0 (0,0)	10 (76,9)
Verwirrtheit									
Nordamerika	Tag 183	5	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	4	Ja	0 (0,0)	1 (25,0)
			Nein	0 (0,0)	5 (100)		Nein	0 (0,0)	3 (75,0)
Europa	Tag 183	44	Ja	4 (9,1)	11 (25,0)	47	Ja	7 (14,9)	8 (17,0)
			Nein	0 (0,0)	29 (65,9)		Nein	1 (2,1)	31 (66,0)
Japan	Tag 183	19	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	14	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)
			Nein	1 (5,3)	18 (94,7)		Nein	0 (0,0)	14 (100)
Rest von Asien-Pazifik	Tag 183	48	Ja	4 (8,3)	11 (22,9)	41	Ja	1 (2,4)	9 (22,0)
			Nein	1 (2,1)	32 (66,7)		Nein	1 (2,4)	30 (73,2)
Lateinamerika	Tag 183	9	Ja	1 (11,1)	1 (11,1)	13	Ja	1 (7,7)	0 (0,0)
			Nein	0 (0,0)	7 (77,8)		Nein	0 (0,0)	12 (92,3)
Gelbverfärbung der Augen									
Nordamerika	Tag 183	5	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	4	Ja	0 (0,0)	1 (25,0)
			Nein	0 (0,0)	5 (100)		Nein	0 (0,0)	3 (75,0)
Europa	Tag 183	43	Ja	12 (27,9)	10 (23,3)	47	Ja	3 (6,4)	21 (44,7)
			Nein	0 (0,0)	21 (48,8)		Nein	1 (2,1)	22 (46,8)
Japan	Tag 183	19	Ja	2 (10,5)	3 (15,8)	14	Ja	0 (0,0)	2 (14,3)
			Nein	0 (0,0)	14 (73,7)		Nein	0 (0,0)	12 (85,7)
Rest von Asien-Pazifik	Tag 183	48	Ja	14 (29,2)	15 (31,3)	41	Ja	7 (17,1)	15 (36,6)
			Nein	5 (10,4)	14 (29,2)		Nein	1 (2,4)	18 (43,9)
Lateinamerika	Tag 183	9	Ja	0 (0,0)	3 (33,3)	13	Ja	0 (0,0)	3 (23,1)
			Nein	0 (0,0)	6 (66,7)		Nein	0 (0,0)	10 (76,9)
Verfärbung des Urins									
Nordamerika	Tag 183	5	Ja	0 (0,0)	3 (60,0)	4	Ja	1 (25,0)	2 (50,0)
			Nein	1 (20,0)	1 (20,0)		Nein	0 (0,0)	1 (25,0)

Region	Visite	Ravulizumab (N=125)				Eculizumab (N=121)			
		N	Baseline	Antwort zum Visitentag		N	Baseline	Antwort zum Visitentag	
				Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
Europa	Tag 183	43	Ja	6 (14,0)	22 (51,2)	47	Ja	10 (21,3)	25 (53,2)
			Nein	1 (2,3)	14 (32,6)		Nein	2 (4,3)	10 (21,3)
Japan	Tag 183	19	Ja	3 (15,8)	9 (47,4)	14	Ja	1 (7,1)	5 (35,7)
			Nein	1 (5,3)	6 (31,6)		Nein	0 (0,0)	8 (57,1)
Rest von Asien-Pazifik	Tag 183	48	Ja	13 (27,1)	29 (60,4)	41	Ja	6 (14,6)	20 (48,8)
			Nein	0 (0,0)	6 (12,5)		Nein	3 (7,3)	12 (29,3)
Lateinamerika	Tag 183	9	Ja	1 (11,1)	4 (44,4)	13	Ja	1 (7,7)	8 (61,5)
			Nein	0 (0,0)	4 (44,4)		Nein	0 (0,0)	4 (30,8)
Fatigue									
Nordamerika	Tag 183	5	Ja	2 (40,0)	3 (60,0)	4	Ja	0 (0,0)	3 (75,0)
			Nein	0 (0,0)	0 (0,0)		Nein	0 (0,0)	1 (25,0)
Europa	Tag 183	44	Ja	15 (34,1)	25 (56,8)	47	Ja	21 (44,7)	19 (40,4)
			Nein	0 (0,0)	4 (9,1)		Nein	0 (0,0)	7 (14,9)
Japan	Tag 183	19	Ja	7 (36,8)	4 (21,1)	14	Ja	6 (42,9)	1 (7,1)
			Nein	0 (0,0)	8 (42,1)		Nein	0 (0,0)	7 (50,0)
Rest von Asien-Pazifik	Tag 183	48	Ja	16 (33,3)	25 (52,1)	41	Ja	19 (46,3)	17 (41,5)
			Nein	3 (6,3)	4 (8,3)		Nein	0 (0,0)	5 (12,2)
Lateinamerika	Tag 183	9	Ja	1 (11,1)	2 (22,2)	13	Ja	2 (15,4)	5 (38,5)
			Nein	0 (0,0)	6 (66,7)		Nein	1 (7,7)	5 (38,5)
Erektile Dysfunktion									
Nordamerika	Tag 183	5	Ja	0 (0,0)	1 (20,0)	4	Ja	1 (25,0)	1 (25,0)
			Nein	0 (0,0)	0 (0,0)		Nein	0 (0,0)	1 (25,0)
Europa	Tag 183	44	Ja	5 (11,4)	6 (13,6)	46	Ja	2 (4,3)	10 (21,7)
			Nein	0 (0,0)	9 (20,5)		Nein	0 (0,0)	11 (23,9)
Japan	Tag 183	19	Ja	1 (5,3)	2 (10,5)	14	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)
			Nein	0 (0,0)	10 (52,6)		Nein	0 (0,0)	5 (35,7)
Rest von Asien-Pazifik	Tag 183	48	Ja	4 (8,3)	7 (14,6)	41	Ja	4 (9,8)	7 (17,1)
			Nein	0 (0,0)	16 (33,3)		Nein	0 (0,0)	15 (36,6)

Region	Visite	Ravulizumab (N=125)				Eculizumab (N=121)			
		N	Baseline	Antwort zum Visitentag		N	Baseline	Antwort zum Visitentag	
				Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
Lateinamerika	Tag 183	9	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	13	Ja	0 (0,0)	1 (7,7)
			Nein	1 (11,1)	3 (33,3)		Nein	0 (0,0)	9 (69,2)

Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.
Für das Symptom „Erektile Dysfunktion“ wurden die Werte für weibliche Patienten rausgenommen, da das Symptom hier nicht zutrifft.

Die Ergebnisse der deskriptiven, post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse nach Region für die Patientenantworten im PNH-Symptomfragebogen für die klinischen Manifestationen der PNH an Tag 183 (Woche 26) sind für die Studie ALXN1210-PNH-301 in Tabelle 4-223 dargestellt.

In dem PNH-Symptomfragebogen gaben bei den nordamerikanischen Patienten an Tag 183 bei dem Symptom Verfärbung der Augen ein größerer Anteil in der Ravulizumab-Gruppe an, ihre Symptome seien im Vergleich zur Baseline nicht mehr vorhanden, als in der Eculizumab-Gruppe (60 % zu 50 %). Bei den europäischen Patienten war das für die Symptome Brustschmerzen (30,2 % zu 17 %), abdominelle Schmerzen (31,8 % zu 26,1 %), Verwirrtheit (25 % zu 17 %) und Fatigue (56,8 % zu 40,4 %) der Fall, bei den japanischen Patienten für die Symptome Schluckbeschwerden (10,5 % zu 0 %), Gelbverfärbung der Augen (15,8 % zu 14,3 %), Verfärbung des Urins (47,4 % zu 35,7 %) und Erektile Dysfunktion (10,5 % zu 0 %), bei den Patienten aus dem Rest des Asien-Pazifik Raums für die Symptome Kurzatmigkeit (41,7 % zu 36,6 %), Verwirrtheit (22,9 % zu 22 %), Verfärbung der Urins (60,4 % zu 48,8 %) und Fatigue (52,1 % zu 41,5 %) und bei den Patienten aus Lateinamerika für die Symptome Brustschmerzen (33,3 % zu 15,4 %), Kurzatmigkeit (44,4 % zu 30,8 %), Verwirrtheit (11,1 % zu 0 %) und Gelbverfärbung der Augen (33,3 % zu 23,1 %). Zusätzlich dazu gaben für das Symptom Kopfschmerzen alle außer den japanischen Patienten und für das Symptom Schluckbeschwerden alle außer den Patienten aus dem Rest des Asien-Pazifik Raums vermehrt in der Ravulizumab-Gruppe an, dass ihr Symptom im Vergleich zur Baseline zum Tag 183 nicht mehr vorhanden ist, als in der Eculizumab-Gruppe.

Es wurden keine systematischen Unterschiede zwischen den Geschlechtern im Hinblick auf das Vorhandensein von Symptomen unter der Behandlung mit Ravulizumab und unter der Behandlung mit Eculizumab identifiziert. Damit lagen in der Studie ALXN1210-PNH-301 für das mittels PNH-Symptomfragebogen erhobene Vorhandensein klinischer Manifestationen der PNH keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor.

Einschätzung durch den Prüfarzt

Tabelle 4-224: Einschätzung durch den Prüfarzt für das Vorhandensein klinischer Manifestationen der PNH nach Region an Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-

301 (FAS) mit Ravulizumab

Region	Visite	Ravulizumab (N=125)				Eculizumab (N=121)			
		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes	
				Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
Brustschmerzen									
Nordamerika	Tag 183	5	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	4	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)
			Nein	0 (0,0)	5 (100)		Nein	1 (25,0)	3 (75,0)
Europa	Tag 183	44	Ja	1 (2,3)	2 (4,5)	47	Ja	4 (8,5)	5 (10,6)
			Nein	2 (4,5)	39 (88,6)		Nein	1 (2,1)	37 (78,7)
Japan	Tag 183	19	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	14	Ja	0 (0,0)	1 (7,1)
			Nein	0 (0,0)	19 (100)		Nein	0 (0,0)	13 (92,9)
Rest von Asien-Pazifik	Tag 183	48	Ja	0 (0,0)	1 (2,1)	41	Ja	1 (2,4)	5 (12,2)
			Nein	0 (0,0)	47 (97,9)		Nein	0 (0,0)	35 (85,4)
Lateinamerika	Tag 183	9	Ja	0 (0,0)	1 (11,1)	13	Ja	0 (0,0)	1 (7,7)
			Nein	0 (0,0)	8 (88,9)		Nein	0 (0,0)	12 (92,3)
Abdominelle Schmerzen									
Nordamerika	Tag 183	5	Ja	1 (20,0)	0 (0,0)	4	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)
			Nein	0 (0,0)	4 (80,0)		Nein	0 (0,0)	4 (100)
Europa	Tag 183	44	Ja	1 (2,3)	9 (20,5)	47	Ja	4 (8,5)	6 (12,8)
			Nein	2 (4,5)	32 (72,7)		Nein	0 (0,0)	37 (78,7)
Japan	Tag 183	19	Ja	1 (5,3)	1 (5,3)	14	Ja	0 (0,0)	2 (14,3)
			Nein	0 (0,0)	17 (89,5)		Nein	0 (0,0)	12 (85,7)
Rest von Asien-Pazifik	Tag 183	48	Ja	0 (0,0)	4 (8,3)	41	Ja	0 (0,0)	3 (7,3)
			Nein	1 (2,1)	43 (89,6)		Nein	2 (4,9)	36 (87,8)
Lateinamerika	Tag 183	9	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	13	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)
			Nein	0 (0,0)	9 (100)		Nein	0 (0,0)	13 (100)
Dyspnoe									
Nordamerika	Tag 183	5	Ja	1 (20,0)	3 (60,0)	4	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)
			Nein	0 (0,0)	1 (20,0)		Nein	0 (0,0)	4 (100)
Europa	Tag 183	44	Ja	10 (22,7)	12 (27,3)	47	Ja	8 (17,0)	15 (31,9)
			Nein	2 (4,5)	20 (45,5)		Nein	2 (4,3)	22 (46,8)

Region	Visite	Ravulizumab (N=125)				Eculizumab (N=121)			
		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes	
				Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
Japan	Tag 183	19	Ja	1 (5,3)	2 (10,5)	14	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)
			Nein	1 (5,3)	15 (78,9)		Nein	1 (7,1)	13 (92,9)
Rest von Asien-Pazifik	Tag 183	48	Ja	2 (4,2)	11 (22,9)	41	Ja	3 (7,3)	9 (22,0)
			Nein	1 (2,1)	34 (70,8)		Nein	3 (7,3)	26 (63,4)
Lateinamerika	Tag 183	9	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	13	Ja	0 (0,0)	3 (23,1)
			Nein	0 (0,0)	9 (100)		Nein	0 (0,0)	10 (76,9)
Dysphagie									
Nordamerika	Tag 183	5	Ja	0 (0,0)	1 (20,0)	4	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)
			Nein	0 (0,0)	4 (80,0)		Nein	0 (0,0)	4 (100)
Europa	Tag 183	44	Ja	1 (2,3)	7 (15,9)	47	Ja	1 (2,1)	10 (21,3)
			Nein	0 (0,0)	36 (81,8)		Nein	0 (0,0)	36 (76,6)
Japan	Tag 183	19	Ja	0 (0,0)	2 (10,5)	14	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)
			Nein	1 (5,3)	16 (84,2)		Nein	0 (0,0)	14 (100)
Rest von Asien-Pazifik	Tag 183	48	Ja	0 (0,0)	2 (4,2)	41	Ja	0 (0,0)	4 (9,8)
			Nein	1 (2,1)	45 (93,8)		Nein	0 (0,0)	37 (90,2)
Lateinamerika	Tag 183	9	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	13	Ja	0 (0,0)	1 (7,7)
			Nein	0 (0,0)	9 (100)		Nein	0 (0,0)	12 (92,3)
Roter/dunkler Urin bzw. Hämoglobinurie									
Nordamerika	Tag 183	5	Ja	0 (0,0)	2 (40,0)	4	Ja	0 (0,0)	3 (75,0)
			Nein	0 (0,0)	3 (60,0)		Nein	0 (0,0)	1 (25,0)
Europa	Tag 183	44	Ja	3 (6,8)	21 (47,7)	47	Ja	3 (6,4)	23 (48,9)
			Nein	1 (2,3)	19 (43,2)		Nein	1 (2,1)	20 (42,6)
Japan	Tag 183	19	Ja	1 (5,3)	10 (52,6)	14	Ja	0 (0,0)	3 (21,4)
			Nein	0 (0,0)	8 (42,1)		Nein	0 (0,0)	11 (78,6)
Rest von Asien-Pazifik	Tag 183	48	Ja	7 (14,6)	22 (45,8)	40	Ja	3 (7,5)	15 (37,5)
			Nein	0 (0,0)	19 (39,6)		Nein	2 (5,0)	20 (50,0)
Lateinamerika	Tag 183	9	Ja	1 (11,1)	4 (44,4)	13	Ja	2 (15,4)	4 (30,8)
			Nein	0 (0,0)	4 (44,4)		Nein	0 (0,0)	7 (53,8)

Region	Visite	Ravulizumab (N=125)				Eculizumab (N=121)			
		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes	
				Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
Fatigue									
Nordamerika	Tag 183	5	Ja	2 (40,0)	3 (60,0)	4	Ja	0 (0,0)	3 (75,0)
			Nein	0 (0,0)	0 (0,0)		Nein	0 (0,0)	1 (25,0)
Europa	Tag 183	44	Ja	10 (22,7)	23 (52,3)	47	Ja	16 (34,0)	19 (40,4)
			Nein	3 (6,8)	8 (18,2)		Nein	1 (2,1)	11 (23,4)
Japan	Tag 183	19	Ja	5 (26,3)	5 (26,3)	14	Ja	5 (35,7)	3 (21,4)
			Nein	0 (0,0)	9 (47,4)		Nein	0 (0,0)	6 (42,9)
Rest von Asien-Pazifik	Tag 183	48	Ja	13 (27,1)	16 (33,3)	41	Ja	9 (22,0)	16 (39,0)
			Nein	2 (4,2)	17 (35,4)		Nein	3 (7,3)	13 (31,7)
Lateinamerika	Tag 183	9	Ja	0 (0,0)	3 (33,3)	13	Ja	1 (7,7)	4 (30,8)
			Nein	1 (11,1)	5 (55,6)		Nein	1 (7,7)	7 (53,8)
Erektile Dysfunktion									
Nordamerika	Tag 183	5	Ja	0 (0,0)	1 (20,0)	4	Ja	0 (0,0)	2 (50,0)
			Nein	0 (0,0)	0 (0,0)		Nein	0 (0,0)	1 (25,0)
Europa	Tag 183	44	Ja	4 (9,1)	5 (11,4)	47	Ja	1 (2,1)	10 (21,3)
			Nein	0 (0,0)	11 (25,0)		Nein	0 (0,0)	13 (27,7)
Japan	Tag 183	19	Ja	1 (5,3)	1 (5,3)	14	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)
			Nein	0 (0,0)	11 (57,9)		Nein	0 (0,0)	5 (35,7)
Rest von Asien-Pazifik	Tag 183	48	Ja	1 (2,1)	3 (6,3)	41	Ja	2 (4,9)	5 (12,2)
			Nein	3 (6,3)	20 (41,7)		Nein	2 (4,9)	17 (41,5)
Lateinamerika	Tag 183	9	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	13	Ja	0 (0,0)	1 (7,7)
			Nein	1 (11,1)	3 (33,3)		Nein	0 (0,0)	9 (69,2)

Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

Für das Symptom „Erektile Dysfunktion“ wurden die Werte für weibliche Patienten rausgenommen, da das Symptom hier nicht zutrifft.

Die Ergebnisse der deskriptiven, post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse nach Geschlecht für die Einschätzungen durch den Prüfarzt für das Vorhandensein klinischer Manifestationen an Tag 183 (Woche 26) sind für die Studie ALXN1210-PNH-301 relativ zur Baseline sind in Tabelle 4-224 dargestellt.

Auch hier wurden keine systematischen Unterschiede zwischen den Regionen im Hinblick auf das Vorhandensein von Symptomen unter der Behandlung mit Ravulizumab und unter der Behandlung mit Eculizumab identifiziert. Damit lagen in der Studie ALXN1210-PNH-301 auch für das Vorhandensein klinischer Manifestationen der PNH laut Einschätzung durch den Prüfarzt keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Region vor.

PNH-Symptomfragebogen

Tabelle 4-225: Patientenantworten im PNH-Symptomfragebogen für das Vorhandensein klinischer Manifestationen der PNH nach Region an Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab

Region	Visite	Ravulizumab (N=97)				Eculizumab (N=98)			
		N	Baseline	Antwort zum Visitentag		N	Baseline	Antwort zum Visitentag	
				Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
Brustschmerzen									
Nordamerika	Tag 183	7	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	5	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)
			Nein	2 (28,6)	5 (71,4)		Nein	0 (0,0)	5 (100)
Europa	Tag 183	56	Ja	2 (3,6)	0 (0,0)	58	Ja	3 (5,2)	7 (12,1)
			Nein	2 (3,6)	52 (92,9)		Nein	2 (3,4)	46 (79,3)
Japan	Tag 183	6	Ja	0 (0,0)	1 (16,7)	6	Ja	1 (16,7)	1 (16,7)
			Nein	1 (16,7)	4 (66,7)		Nein	0 (0,0)	4 (66,7)
Rest von Asien-Pazifik	Tag 183	17	Ja	0 (0,0)	1 (5,9)	13	Ja	0 (0,0)	4 (30,8)
			Nein	0 (0,0)	16 (94,1)		Nein	1 (7,7)	8 (61,5)
Kopfschmerzen									
Nordamerika	Tag 183	7	Ja	2 (28,6)	0 (0,0)	5	Ja	1 (20,0)	1 (20,0)
			Nein	1 (14,3)	4 (57,1)		Nein	1 (20,0)	2 (40,0)
Europa	Tag 183	55	Ja	12 (21,8)	7 (12,7)	58	Ja	16 (27,6)	11 (19,0)
			Nein	5 (9,1)	31 (56,4)		Nein	5 (8,6)	26 (44,8)
Japan	Tag 183	6	Ja	0 (0,0)	1 (16,7)	6	Ja	0 (0,0)	4 (66,7)
			Nein	0 (0,0)	5 (83,3)		Nein	0 (0,0)	2 (33,3)
Rest von Asien-Pazifik	Tag 183	17	Ja	0 (0,0)	6 (35,3)	13	Ja	2 (15,4)	8 (61,5)
			Nein	2 (11,8)	9 (52,9)		Nein	0 (0,0)	3 (23,1)
Abdominelle Schmerzen									
Nordamerika	Tag 183	7	Ja	0 (0,0)	2 (28,6)	5	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)
			Nein	0 (0,0)	5 (71,4)		Nein	1 (20,0)	4 (80,0)

Region	Visite	Ravulizumab (N=97)				Eculizumab (N=98)			
		N	Baseline	Antwort zum Visitentag		N	Baseline	Antwort zum Visitentag	
				Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
Europa	Tag 183	56	Ja	8 (14,3)	5 (8,9)	58	Ja	8 (13,8)	5 (8,6)
			Nein	3 (5,4)	40 (71,4)		Nein	1 (1,7)	44 (75,9)
Japan	Tag 183	6	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	6	Ja	0 (0,0)	2 (33,3)
			Nein	0 (0,0)	6 (100)		Nein	0 (0,0)	4 (66,7)
Rest von Asien-Pazifik	Tag 183	17	Ja	0 (0,0)	2 (11,8)	13	Ja	2 (15,4)	3 (23,1)
			Nein	0 (0,0)	15 (88,2)		Nein	0 (0,0)	8 (61,5)
Kurzatmigkeit									
Nordamerika	Tag 183	7	Ja	3 (42,9)	1 (14,3)	5	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)
			Nein	0 (0,0)	3 (42,9)		Nein	0 (0,0)	5 (100)
Europa	Tag 183	55	Ja	11 (20,0)	12 (21,8)	57	Ja	22 (38,6)	9 (15,8)
			Nein	2 (3,6)	30 (54,5)		Nein	6 (10,5)	20 (35,1)
Japan	Tag 183	6	Ja	1 (16,7)	1 (16,7)	6	Ja	1 (16,7)	3 (50,0)
			Nein	0 (0,0)	4 (66,7)		Nein	0 (0,0)	2 (33,3)
Rest von Asien-Pazifik	Tag 183	17	Ja	0 (0,0)	2 (11,8)	13	Ja	1 (7,7)	3 (23,1)
			Nein	2 (11,8)	13 (76,5)		Nein	1 (7,7)	8 (61,5)
Schluckbeschwerden									
Nordamerika	Tag 183	7	Ja	2 (28,6)	0 (0,0)	4	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)
			Nein	0 (0,0)	5 (71,4)		Nein	1 (25,0)	3 (75,0)
Europa	Tag 183	56	Ja	5 (8,9)	1 (1,8)	58	Ja	6 (10,3)	7 (12,1)
			Nein	2 (3,6)	48 (85,7)		Nein	1 (1,7)	44 (75,9)
Japan	Tag 183	6	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	6	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)
			Nein	0 (0,0)	6 (100)		Nein	0 (0,0)	6 (100)
Rest von Asien-Pazifik	Tag 183	17	Ja	1 (5,9)	0 (0,0)	13	Ja	0 (0,0)	3 (23,1)
			Nein	0 (0,0)	16 (94,1)		Nein	1 (7,7)	9 (69,2)
Verwirrtheit									
Nordamerika	Tag 183	7	Ja	1 (14,3)	0 (0,0)	5	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)
			Nein	1 (14,3)	5 (71,4)		Nein	0 (0,0)	5 (100)
Europa	Tag 183	55	Ja	6 (10,9)	3 (5,5)	58	Ja	8 (13,8)	3 (5,2)

Region	Visite	Ravulizumab (N=97)				Eculizumab (N=98)			
		N	Baseline	Antwort zum Visitentag		N	Baseline	Antwort zum Visitentag	
				Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
			Nein	0 (0,0)	46 (83,6)		Nein	3 (5,2)	44 (75,9)
Japan	Tag 183	6	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	6	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)
			Nein	0 (0,0)	6 (100)		Nein	0 (0,0)	6 (100)
Rest von Asien-Pazifik	Tag 183	17	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	13	Ja	1 (7,7)	3 (23,1)
			Nein	0 (0,0)	17 (100)		Nein	0 (0,0)	9 (69,2)
Gelbverfärbung der Augen									
Nordamerika	Tag 183	7	Ja	1 (14,3)	2 (28,6)	5	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)
			Nein	0 (0,0)	4 (57,1)		Nein	0 (0,0)	5 (100)
Europa	Tag 183	56	Ja	10 (17,9)	1 (1,8)	58	Ja	11 (19,0)	4 (6,9)
			Nein	3 (5,4)	42 (75,0)		Nein	0 (0,0)	43 (74,1)
Japan	Tag 183	6	Ja	1 (16,7)	1 (16,7)	6	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)
			Nein	0 (0,0)	4 (66,7)		Nein	0 (0,0)	6 (100)
Rest von Asien-Pazifik	Tag 183	17	Ja	1 (5,9)	1 (5,9)	13	Ja	2 (15,4)	3 (23,1)
			Nein	1 (5,9)	14 (82,4)		Nein	0 (0,0)	8 (61,5)
Verfärbung des Urins									
Nordamerika	Tag 183	7	Ja	3 (42,9)	1 (14,3)	5	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)
			Nein	0 (0,0)	3 (42,9)		Nein	0 (0,0)	5 (100)
Europa	Tag 183	55	Ja	8 (14,5)	7 (12,7)	58	Ja	16 (27,6)	7 (12,1)
			Nein	2 (3,6)	38 (69,1)		Nein	3 (5,2)	32 (55,2)
Japan	Tag 183	6	Ja	1 (16,7)	1 (16,7)	6	Ja	0 (0,0)	1 (16,7)
			Nein	0 (0,0)	4 (66,7)		Nein	0 (0,0)	5 (83,3)
Rest von Asien-Pazifik	Tag 183	17	Ja	3 (17,6)	1 (5,9)	13	Ja	0 (0,0)	4 (30,8)
			Nein	0 (0,0)	13 (76,5)		Nein	0 (0,0)	9 (69,2)
Fatigue									
Nordamerika	Tag 183	7	Ja	4 (57,1)	1 (14,3)	5	Ja	2 (40,0)	0 (0,0)
			Nein	1 (14,3)	1 (14,3)		Nein	0 (0,0)	3 (60,0)
Europa	Tag 183	56	Ja	29 (51,8)	9 (16,1)	58	Ja	33 (56,9)	7 (12,1)
			Nein	4 (7,1)	14 (25,0)		Nein	5 (8,6)	13 (22,4)

Region	Visite	Ravulizumab (N=97)				Eculizumab (N=98)			
		N	Baseline	Antwort zum Visitentag		N	Baseline	Antwort zum Visitentag	
				Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
Japan	Tag 183	6	Ja	0 (0,0)	2 (33,3)	6	Ja	1 (16,7)	3 (50,0)
			Nein	0 (0,0)	4 (66,7)		Nein	0 (0,0)	2 (33,3)
Rest von Asien-Pazifik	Tag 183	17	Ja	7 (41,2)	1 (5,9)	13	Ja	7 (53,8)	2 (15,4)
			Nein	2 (11,8)	7 (41,2)		Nein	1 (7,7)	3 (23,1)
Erektile Dysfunktion									
Nordamerika	Tag 183	7	Ja	1 (14,3)	0 (0,0)	5	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)
			Nein	0 (0,0)	2 (28,6)		Nein	0 (0,0)	3 (60,0)
Europa	Tag 183	55	Ja	4 (7,3)	2 (3,6)	59	Ja	4 (6,8)	5 (8,5)
			Nein	3 (5,5)	17 (30,9)		Nein	1 (1,7)	17 (28,8)
Japan	Tag 183	6	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	6	Ja	1 (16,7)	0 (0,0)
			Nein	0 (0,0)	5 (83,3)		Nein	0 (0,0)	2 (33,3)
Rest von Asien-Pazifik			Nein	0 (0,0)	8 (47,1)	13	Ja	1 (7,7)	2 (15,4)
			Nein	0 (0,0)	8 (47,1)		Nein	0 (0,0)	4 (30,8)

Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.
Für das Symptom „Erektile Dysfunktion“ wurden die Werte für weibliche Patienten rausgenommen, da das Symptom hier nicht zutrifft.

Die Ergebnisse der deskriptiven, post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse nach Region für die Patientenantworten im PNH-Symptomfragebogen für die klinischen Manifestationen der PNH an Tag 183 (Woche 26) sind für die Studie ALXN1210-PNH-302 in Tabelle 4-225 dargestellt.

In dem PNH-Symptomfragebogen berichteten an Tag 183 nordamerikanische Patienten zu einem größeren Anteil bei dem Symptom abdominelle Schmerzen, Kurzatmigkeit, Gelbverfärbung der Augen, Verfärbung des Urins und Fatigue in der Ravulizumab-Gruppe an, ihre Symptome seien im Vergleich zur Baseline nicht mehr vorhanden, als in der Eculizumab-Gruppe (28,6 % zu 0 %, 14,3 % zu 0 %, 28,6 % zu 0 %, 14,3 % zu 0 % bzw. 14,3 % zu 0 %). Bei den europäischen Patienten war das für die Symptome abdominelle Schmerzen (8,9 % zu 8,6 %), Kurzatmigkeit (21,8 % zu 15,8 %), Verwirrtheit (5,5 % zu 5,2 %), Verfärbung des Urins (12,7 % zu 12,1 %) und Fatigue (16,1 % zu 12,1 %) der Fall, bei den japanischen Patienten für das Symptom Gelbverfärbung der Augen (16,7 % zu 0 %) und bei den Patienten aus dem Rest des Asien-Pazifik Raums für das Symptom erektile Dysfunktion (47,1 % zu 15,4 %).

Es wurden keine systematischen Unterschiede zwischen den Regionen im Hinblick auf das Vorhandensein von Symptomen unter der Behandlung mit Ravulizumab und unter der Behandlung mit Eculizumab identifiziert. Damit lagen auch in der Studie ALXN1210-PNH-302 für das mittels PNH-Symptomfragebogen erhobene Vorhandensein klinischer Manifestationen der PNH keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Region vor.

Einschätzung durch den Prüfarzt

Tabelle 4-226: Einschätzung durch den Prüfarzt für das Vorhandensein klinischer Manifestationen der PNH nach Region an Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab

Region	Visite	Ravulizumab (N=97)				Eculizumab (N=98)			
		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes	
				Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
Brustschmerzen									
Nordamerika	Tag 183	12	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	11	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)
			Nein	0 (0,0)	12 (100)		Nein	0 (0,0)	11 (100)
Europa	Tag 183	61	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	64	Ja	1 (1,6)	0 (0,0)
			Nein	2 (3,3)	59 (96,7)		Nein	4 (6,3)	59 (92,2)
Japan	Tag 183	6	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	7	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)
			Nein	0 (0,0)	6 (100)		Nein	0 (0,0)	7 (100)
Rest von Asien-Pazifik	Tag 183	17	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	13	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)
			Nein	0 (0,0)	17 (100)		Nein	0 (0,0)	13 (100)
Abdominelle Schmerzen									
Nordamerika	Tag 183	12	Ja	0 (0,0)	1 (8,3)	11	Ja	0 (0,0)	1 (9,1)
			Nein	0 (0,0)	11 (91,7)		Nein	1 (9,1)	9 (81,8)
Europa	Tag 183	61	Ja	2 (3,3)	1 (1,6)	64	Ja	3 (4,7)	1 (1,6)
			Nein	3 (4,9)	55 (90,2)		Nein	5 (7,8)	55 (85,9)
Japan	Tag 183	6	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	7	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)
			Nein	0 (0,0)	6 (100)		Nein	0 (0,0)	7 (100)
Rest von Asien-Pazifik	Tag 183	17	Ja	0 (0,0)	1 (5,9)	13	Ja	1 (7,7)	0 (0,0)
			Nein	0 (0,0)	16 (94,1)		Nein	2 (15,4)	10 (76,9)
Dyspnoe									
Nordamerika	Tag 183	12	Ja	1 (8,3)	1 (8,3)	11	Ja	1 (9,1)	0 (0,0)

Region	Visite	Ravulizumab (N=97)				Eculizumab (N=98)			
		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes	
				Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
			Nein	2 (16,7)	8 (66,7)		Nein	0 (0,0)	10 (90,9)
Europa	Tag 183	61	Ja	2 (3,3)	2 (3,3)	64	Ja	7 (10,9)	2 (3,1)
			Nein	1 (1,6)	56 (91,8)		Nein	8 (12,5)	47 (73,4)
Japan	Tag 183	6	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	7	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)
			Nein	0 (0,0)	6 (100)		Nein	0 (0,0)	7 (100)
Rest von Asien-Pazifik	Tag 183	17	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	13	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)
			Nein	0 (0,0)	17 (100)		Nein	1 (7,7)	12 (92,3)
Dysphagie									
Nordamerika	Tag 183	12	Ja	1 (8,3)	0 (0,0)	11	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)
			Nein	1 (8,3)	10 (83,3)		Nein	1 (9,1)	10 (90,9)
Europa	Tag 183	61	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	64	Ja	2 (3,1)	0 (0,0)
			Nein	2 (3,3)	59 (96,7)		Nein	2 (3,1)	60 (93,8)
Japan	Tag 183	6	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	7	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)
			Nein	0 (0,0)	6 (100)		Nein	0 (0,0)	7 (100)
Rest von Asien-Pazifik	Tag 183	17	Ja	1 (5,9)	0 (0,0)	13	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)
			Nein	0 (0,0)	16 (94,1)		Nein	0 (0,0)	13 (100)
Roter/dunkler Urin bzw. Hämoglobinurie									
Nordamerika	Tag 183	12	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	11	Ja	1 (9,1)	0 (0,0)
			Nein	1 (8,3)	11 (91,7)		Nein	1 (9,1)	9 (81,8)
Europa	Tag 183	61	Ja	2 (3,3)	0 (0,0)	64	Ja	0 (0,0)	5 (7,8)
			Nein	2 (3,3)	57 (93,4)		Nein	7 (10,9)	52 (81,3)
Japan	Tag 183	6	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	7	Ja	0 (0,0)	1 (14,3)
			Nein	1 (16,7)	5 (83,3)		Nein	0 (0,0)	6 (85,7)
Rest von Asien-Pazifik	Tag 183	17	Ja	2 (11,8)	0 (0,0)	13	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)
			Nein	0 (0,0)	15 (88,2)		Nein	0 (0,0)	13 (100)
Fatigue									
Nordamerika	Tag 183	12	Ja	3 (25,0)	1 (8,3)	11	Ja	3 (27,3)	1 (9,1)
			Nein	5 (41,7)	3 (25,0)		Nein	0 (0,0)	7 (63,6)

Region	Visite	Ravulizumab (N=97)				Eculizumab (N=98)			
		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes	
				Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
Europa	Tag 183	61	Ja	14 (23,0)	3 (4,9)	64	Ja	16 (25,0)	5 (7,8)
			Nein	13 (21,3)	31 (50,8)		Nein	8 (12,5)	35 (54,7)
Japan	Tag 183	6	Ja	0 (0,0)	1 (16,7)	7	Ja	2 (28,6)	3 (42,9)
			Nein	0 (0,0)	5 (83,3)		Nein	0 (0,0)	2 (28,6)
Rest von Asien-Pazifik	Tag 183	17	Ja	5 (29,4)	2 (11,8)	13	Ja	7 (53,8)	1 (7,7)
			Nein	2 (11,8)	8 (47,1)		Nein	0 (0,0)	5 (38,5)
Erektile Dysfunktion									
Nordamerika	Tag 183	12	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	11	Ja	0 (0,0)	1 (9,1)
			Nein	0 (0,0)	6 (50,0)		Nein	0 (0,0)	5 (45,5)
Europa	Tag 183	61	Ja	3 (4,9)	2 (3,3)	64	Ja	2 (3,1)	1 (1,6)
			Nein	2 (3,3)	23 (37,7)		Nein	1 (1,6)	27 (42,2)
Japan	Tag 183	6	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	7	Ja	1 (14,3)	0 (0,0)
			Nein	0 (0,0)	5 (83,3)		Nein	0 (0,0)	2 (28,6)
Rest von Asien-Pazifik	Tag 183	17	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	13	Ja	2 (15,4)	0 (0,0)
			Nein	0 (0,0)	8 (47,1)		Nein	0 (0,0)	5 (38,5)

Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

Für das Symptom „Erektile Dysfunktion“ wurden die Werte für weibliche Patienten rausgenommen, da das Symptom hier nicht zutrifft.

Die Ergebnisse der deskriptiven, post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse nach Geschlecht für die Einschätzungen durch den Prüfarzt für das Vorhandensein klinischer Manifestationen an Tag 183 (Woche 26) sind für die Studie ALXN1210-PNH-302 relativ zur Baseline sind in Tabelle 4-226 dargestellt.

Auch in der Studie ALXN1210-PNH-302 wurden hier keine systematischen Unterschiede zwischen den Regionen im Hinblick auf das Vorhandensein von Symptomen unter der Behandlung mit Ravulizumab und unter der Behandlung mit Eculizumab identifiziert. Somit ergab die deskriptive Subgruppenanalyse für das Vorhandensein klinischer Manifestationen der PNH laut Einschätzung durch den Prüfarzt auch in der Studie ALXN1210-PNH-302 keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Region.

Subgruppenanalyse nach Ethnizität

Die deskriptive Subgruppenanalyse nach Ethnizität wurde in den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 jeweils für die Ethnie asiatisch, kaukasisch und sonstige durchgeführt.

ALXN1210-PNH-301

PNH-Symptomfragebogen

Tabelle 4-227: Patientenantworten im PNH-Symptomfragebogen für das Vorhandensein klinischer Manifestationen der PNH nach Ethnizität an Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Ethnizität	Visite	Ravulizumab (N=125)				Eculizumab (N=121)			
		N	Baseline	Antwort zum Visitentag		N	Baseline	Antwort zum Visitentag	
				Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
Brustschmerzen									
asiatisch	Tag 183	72	Ja	4 (5,6)	17 (23,6)	55	Ja	4 (7,3)	18 (32,7)
			Nein	3 (4,2)	48 (66,7)		Nein	1 (1,8)	32 (58,2)
kaukasisch	Tag 183	42	Ja	2 (4,8)	12 (28,6)	51	Ja	6 (11,8)	8 (15,7)
			Nein	1 (2,4)	27 (64,3)		Nein	1 (2,0)	36 (70,6)
sonstige	Tag 183	10	Ja	0 (0,0)	3 (30,0)	13	Ja	1 (7,7)	3 (23,1)
			Nein	1 (10,0)	6 (60,0)		Nein	0 (0,0)	9 (69,2)
Kopfschmerzen									
asiatisch	Tag 183	72	Ja	14 (19,4)	24 (33,3)	55	Ja	5 (9,1)	18 (32,7)
			Nein	2 (2,8)	32 (44,4)		Nein	3 (5,5)	29 (52,7)
kaukasisch	Tag 183	43	Ja	11 (25,6)	18 (41,9)	51	Ja	12 (23,5)	14 (27,5)
			Nein	2 (4,7)	12 (27,9)		Nein	2 (3,9)	23 (45,1)
sonstige	Tag 183	10	Ja	1 (10,0)	5 (50,0)	13	Ja	2 (15,4)	5 (38,5)
			Nein	1 (10,0)	3 (30,0)		Nein	1 (7,7)	5 (38,5)
Abdominelle Schmerzen									
asiatisch	Tag 183	72	Ja	7 (9,7)	16 (22,2)	55	Ja	0 (0,0)	17 (30,9)
			Nein	2 (2,8)	47 (65,3)		Nein	3 (5,5)	35 (63,6)
kaukasisch	Tag 183	43	Ja	3 (7,0)	13 (30,2)	51	Ja	5 (9,8)	10 (19,6)
			Nein	2 (4,7)	25 (58,1)		Nein	0 (0,0)	36 (70,6)
sonstige	Tag 183	10	Ja	0 (0,0)	1 (10,0)	12	Ja	2 (16,7)	4 (33,3)

Ethnizität	Visite	Ravulizumab (N=125)				Eculizumab (N=121)			
		N	Baseline	Antwort zum Visitentag		N	Baseline	Antwort zum Visitentag	
				Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
			Nein	0 (0,0)	9 (90,0)		Nein	0 (0,0)	6 (50,0)
Kurzatmigkeit									
asiatisch	Tag 183	72	Ja	14 (19,4)	26 (36,1)	55	Ja	10 (18,2)	23 (41,8)
			Nein	3 (4,2)	29 (40,3)		Nein	4 (7,3)	18 (32,7)
kaukasisch	Tag 183	42	Ja	19 (45,2)	13 (31,0)	51	Ja	15 (29,4)	19 (37,3)
			Nein	1 (2,4)	9 (21,4)		Nein	2 (3,9)	15 (29,4)
sonstige	Tag 183	10	Ja	1 (10,0)	5 (50,0)	13	Ja	4 (30,8)	5 (38,5)
			Nein	0 (0,0)	4 (40,0)		Nein	0 (0,0)	4 (30,8)
Schluckbeschwerden									
asiatisch	Tag 183	72	Ja	3 (4,2)	13 (18,1)	55	Ja	0 (0,0)	9 (16,4)
			Nein	0 (0,0)	56 (77,8)		Nein	0 (0,0)	46 (83,6)
kaukasisch	Tag 183	41	Ja	2 (4,9)	8 (19,5)	51	Ja	3 (5,9)	11 (21,6)
			Nein	0 (0,0)	31 (75,6)		Nein	0 (0,0)	37 (72,5)
sonstige	Tag 183	10	Ja	1 (10,0)	2 (20,0)	13	Ja	3 (23,1)	1 (7,7)
			Nein	0 (0,0)	7 (70,0)		Nein	0 (0,0)	9 (69,2)
Verwirrtheit									
asiatisch	Tag 183	72	Ja	4 (5,6)	12 (16,7)	55	Ja	1 (1,8)	10 (18,2)
			Nein	2 (2,8)	54 (75,0)		Nein	1 (1,8)	43 (78,2)
kaukasisch	Tag 183	43	Ja	4 (9,3)	8 (18,6)	51	Ja	6 (11,8)	7 (13,7)
			Nein	0 (0,0)	31 (72,1)		Nein	1 (2,0)	37 (72,5)
sonstige	Tag 183	10	Ja	1 (10,0)	3 (30,0)	13	Ja	2 (15,4)	1 (7,7)
			Nein	0 (0,0)	6 (60,0)		Nein	0 (0,0)	10 (76,9)
Gelbverfärbung der Augen									
asiatisch	Tag 183	72	Ja	16 (22,2)	18 (25,0)	55	Ja	7 (12,7)	18 (32,7)
			Nein	5 (6,9)	33 (45,8)		Nein	1 (1,8)	29 (52,7)
kaukasisch	Tag 183	42	Ja	10 (23,8)	11 (26,2)	51	Ja	3 (5,9)	21 (41,2)
			Nein	0 (0,0)	21 (50,0)		Nein	1 (2,0)	26 (51,0)
sonstige	Tag 183	10	Ja	2 (20,0)	2 (20,0)	13	Ja	0 (0,0)	3 (23,1)

Ethnizität	Visite	Ravulizumab (N=125)				Eculizumab (N=121)			
		N	Baseline	Antwort zum Visitentag		N	Baseline	Antwort zum Visitentag	
				Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
			Nein	0 (0,0)	6 (60,0)		Nein	0 (0,0)	10 (76,9)
Verfärbung des Urins									
asiatisch	Tag 183	72	Ja	16 (22,2)	42 (58,3)	55	Ja	7 (12,7)	26 (47,3)
			Nein	2 (2,8)	12 (16,7)		Nein	3 (5,5)	19 (34,5)
kaukasisch	Tag 183	42	Ja	4 (9,5)	23 (54,8)	51	Ja	10 (19,6)	28 (54,9)
			Nein	1 (2,4)	14 (33,3)		Nein	2 (3,9)	11 (21,6)
sonstige	Tag 183	10	Ja	3 (30,0)	2 (20,0)	13	Ja	2 (15,4)	6 (46,2)
			Nein	0 (0,0)	5 (50,0)		Nein	0 (0,0)	5 (38,5)
Fatigue									
asiatisch	Tag 183	72	Ja	25 (34,7)	32 (44,4)	55	Ja	25 (45,5)	18 (32,7)
			Nein	3 (4,2)	12 (16,7)		Nein	0 (0,0)	12 (21,8)
kaukasisch	Tag 183	43	Ja	14 (32,6)	24 (55,8)	51	Ja	19 (37,3)	22 (43,1)
			Nein	0 (0,0)	5 (11,6)		Nein	0 (0,0)	10 (19,6)
sonstige	Tag 183	10	Ja	2 (20,0)	3 (30,0)	13	Ja	4 (30,8)	5 (38,5)
			Nein	0 (0,0)	5 (50,0)		Nein	1 (7,7)	3 (23,1)
Erektile Dysfunktion									
asiatisch	Tag 183	72	Ja	5 (6,9)	11 (15,3)	55	Ja	4 (7,3)	7 (12,7)
			Nein	1 (1,4)	26 (36,1)		Nein	0 (0,0)	20 (36,4)
kaukasisch	Tag 183	43	Ja	5 (11,6)	5 (11,6)	50	Ja	3 (6,0)	11 (22,0)
			Nein	0 (0,0)	10 (23,3)		Nein	0 (0,0)	14 (28,0)
sonstige	Tag 183	10	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	13	Ja	0 (0,0)	1 (7,7)
			Nein	0 (0,0)	2 (20,0)		Nein	0 (0,0)	7 (53,8)

Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

Für das Symptom „Erektile Dysfunktion“ wurden die Werte für weibliche Patienten rausgenommen, da das Symptom hier nicht zutrifft.

Die Ergebnisse der deskriptiven, post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse nach Ethnizität für die Patientenantworten im PNH-Symptomfragebogen für die klinischen Manifestationen

der PNH an Tag 183 (Woche 26) sind für die Studie ALXN1210-PNH-30 in Tabelle 4-227 dargestellt.

In dem PNH-Symptomfragebogen berichtete die kaukasischen und sonstigen Patienten an Tag 183 bei den Symptomen Brustschmerzen und Verwirrtheit zu einem größerern Anteil in der Ravulizumab-Gruppe an, ihre Symptome seien im Vergleich zur Baseline nicht mehr vorhanden, als in der Eculizumab-Gruppe (28,6 % zu 15,7 % bzw. 30 % zu 23,1 % und 18,6 % zu 13,7 % und 30 % zu 7,7 %). Abweichend dazu berichteten für die Symptome abdominelle Schmerzen und Fatigue nur bei den kaukasischen Patienten ein größerer Anteil in der Ravulizumab-Gruppe an, ihre Symptome seien im Vergleich zur Baseline nicht mehr vorhanden, als in der Eculizumab-Gruppe (30,2 % zu 19,6 % bzw. 55,8 % zu 43,1 %). Ebenso für die asiatischen Patienten bei den Symptomen Verfärbung des Urins (58,3 % zu 47,3 %) und Erektile Dysfunktion (15,3 % zu 12,7 %) und für die sonstigen Patienten bei dem Symptom Kurzatmigkeit (50 % zu 38,5 %). Bei dem Symptom Schluckbeschwerden gaben vermehrt in der Ravulizumab-Gruppe sowohl asiatische als auch sonstige Patienten an, ihr Symptom sei im Vergleich zur Baseline nicht mehr vorhanden, als in der Eculizumab-Gruppe (18,1 % zu 16,4 % bzw. 20 % zu 7,7 %). Für das Symptom Kopfschmerzen ergab sich für alle Ethnie in dieser Fragestellung eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab.

Es wurden jedoch keine systematischen Unterschiede zwischen den Ethnien im Hinblick auf das Vorhandensein von Symptomen unter der Behandlung mit Ravulizumab und unter der Behandlung mit Eculizumab identifiziert. Damit lagen in der Studie ALXN1210-PNH-301 für das mittels PNH-Symptomfragebogen erhobene Vorhandensein klinischer Manifestationen der PNH keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnizität vor.

Einschätzung durch den Prüfarzt

Tabelle 4-228: Einschätzung durch den Prüfarzt für das Vorhandensein klinischer Manifestationen der PNH nach Ethnizität an Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Ethnizität	Visite	Ravulizumab (N=125)				Eculizumab (N=121)			
		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes	
				Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
Brustschmerzen									
asiatisch	Tag 183	72	Ja	0 (0,0)	1 (1,4)	55	Ja	1 (1,8)	6 (10,9)
			Nein	0 (0,0)	71 (98,6)		Nein	1 (1,8)	47 (85,5)
kaukasisch	Tag 183	43	Ja	1 (2,3)	2 (4,7)	51	Ja	4 (7,8)	5 (9,8)
			Nein	2 (4,7)	38 (88,4)		Nein	1 (2,0)	41 (80,4)
sonstige	Tag 183	10	Ja	0 (0,0)	1 (10,0)	13	Ja	0 (0,0)	1 (7,7)

Ethnizität	Visite	Ravulizumab (N=125)				Eculizumab (N=121)			
		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes	
				Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
			Nein	0 (0,0)	9 (90,0)		Nein	0 (0,0)	12 (92,3)
Abdominelle Schmerzen									
asiatisch	Tag 183	72	Ja	2 (2,8)	6 (8,3)	55	Ja	0 (0,0)	5 (9,1)
			Nein	1 (1,4)	63 (87,5)		Nein	2 (3,6)	48 (87,3)
kaukasisch	Tag 183	43	Ja	1 (2,3)	8 (18,6)	51	Ja	3 (5,9)	5 (9,8)
			Nein	2 (4,7)	32 (74,4)		Nein	0 (0,0)	43 (84,3)
sonstige	Tag 183	10	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	13	Ja	1 (7,7)	1 (7,7)
			Nein	0 (0,0)	10 (100)		Nein	0 (0,0)	11 (84,6)
Dyspnoe									
asiatisch	Tag 183	72	Ja	4 (5,6)	15 (20,8)	55	Ja	3 (5,5)	10 (18,2)
			Nein	2 (2,8)	51 (70,8)		Nein	4 (7,3)	38 (69,1)
kaukasisch	Tag 183	43	Ja	10 (23,3)	12 (27,9)	51	Ja	8 (15,7)	15 (29,4)
			Nein	2 (4,7)	19 (44,2)		Nein	2 (3,9)	26 (51,0)
sonstige	Tag 183	10	Ja	0 (0,0)	1 (10,0)	13	Ja	0 (0,0)	2 (15,4)
			Nein	0 (0,0)	9 (90,0)		Nein	0 (0,0)	11 (84,6)
Dysphagie									
asiatisch	Tag 183	72	Ja	0 (0,0)	4 (5,6)	55	Ja	0 (0,0)	4 (7,3)
			Nein	2 (2,8)	66 (91,7)		Nein	0 (0,0)	51 (92,7)
kaukasisch	Tag 183	43	Ja	1 (2,3)	7 (16,3)	51	Ja	1 (2,0)	9 (17,6)
			Nein	0 (0,0)	35 (81,4)		Nein	0 (0,0)	41 (80,4)
sonstige	Tag 183	10	Ja	0 (0,0)	1 (10,0)	13	Ja	0 (0,0)	2 (15,4)
			Nein	0 (0,0)	9 (90,0)		Nein	0 (0,0)	11 (84,6)
Roter/dunkler Urin bzw. Hämoglobinurie									
asiatisch	Tag 183	72	Ja	8 (11,1)	35 (48,6)	54	Ja	3 (5,6)	19 (35,2)
			Nein	0 (0,0)	29 (40,3)		Nein	2 (3,7)	30 (55,6)
kaukasisch	Tag 183	43	Ja	3 (7,0)	21 (48,8)	51	Ja	3 (5,9)	23 (45,1)
			Nein	0 (0,0)	19 (44,2)		Nein	1 (2,0)	24 (47,1)
sonstige	Tag 183	10	Ja	1 (10,0)	3 (30,0)	13	Ja	2 (15,4)	6 (46,2)

Ethnizität	Visite	Ravulizumab (N=125)				Eculizumab (N=121)			
		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes	
				Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
			Nein	1 (10,0)	5 (50,0)		Nein	0 (0,0)	5 (38,5)
Fatigue									
asiatisch	Tag 183	72	Ja	19 (26,4)	24 (33,3)	55	Ja	14 (25,5)	20 (36,4)
			Nein	3 (4,2)	26 (36,1)		Nein	3 (5,5)	18 (32,7)
kaukasisch	Tag 183	43	Ja	11 (25,6)	21 (48,8)	51	Ja	15 (29,4)	23 (45,1)
			Nein	2 (4,7)	9 (20,9)		Nein	1 (2,0)	12 (23,5)
sonstige	Tag 183	10	Ja	0 (0,0)	5 (50,0)	13	Ja	2 (15,4)	2 (15,4)
			Nein	1 (10,0)	4 (40,0)		Nein	1 (7,7)	8 (61,5)
Erektile Dysfunktion									
asiatisch	Tag 183	72	Ja	2 (2,8)	6 (8,3)	55	Ja	2 (3,6)	5 (9,1)
			Nein	4 (5,6)	31 (43,1)		Nein	2 (3,6)	22 (40,0)
kaukasisch	Tag 183	43	Ja	4 (9,3)	4 (9,3)	51	Ja	1 (2,0)	12 (23,5)
			Nein	0 (0,0)	12 (27,9)		Nein	0 (0,0)	16 (31,4)
sonstige	Tag 183	10	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	13	Ja	0 (0,0)	1 (7,7)
			Nein	0 (0,0)	2 (20,0)		Nein	0 (0,0)	7 (53,8)

Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

Für das Symptom „Erektile Dysfunktion“ wurden die Werte für weibliche Patienten rausgenommen, da das Symptom hier nicht zutrifft.

Die Ergebnisse der deskriptiven, post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse nach Region für die Einschätzungen durch den Prüfarzt für das Vorhandensein klinischer Manifestationen an Tag 183 (Woche 26) sind für die Studie ALXN1210-PNH-30 relativ zur Baseline sind in Tabelle 4-228 dargestellt.

An Tag 183 waren das Symptom Dyspnoe laut Prüfarzt bei den asiatischen Patienten in der Ravulizumab-Gruppe bei einem höheren Anteil der Patienten nicht mehr vorhanden als in der Eculizumab-Gruppe (20,8 % zu 18,2 %). Für sowohl asiatische als auch kaukasische Patienten war das noch zusätzlich für das Symptom roter/dunkler Urin bzw. Hämoglobinurie (48,6 % zu 35,2 % bzw. 48,8 % zu 45,1 %) festzustellen und für sowohl kaukasische als auch sonstige Patienten bei dem Symptom Fatigue (48,8 % zu 45,1 % bzw. 50 % zu 15,4 %).

Es wurden jedoch keine systematischen Unterschiede zwischen den Ethnien im Hinblick auf das Vorhandensein von Symptomen unter der Behandlung mit Ravulizumab und unter der Behandlung mit Eculizumab identifiziert. Damit lagen in der Studie ALXN1210-PNH-301

auch für das Vorhandensein klinischer Manifestationen der PNH laut Einschätzung durch den Prüfarzt keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnizität vor.

ALXN1210-PNH-302

PNH-Symptomfragebogen

Tabelle 4-229: Patientenantworten im PNH-Symptomfragebogen für das Vorhandensein klinischer Manifestationen der PNH nach Ethnizität an Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab

Ethnizität	Visite	Ravulizumab (N=97)				Eculizumab (N=98)			
		N	Baseline	Antwort zum Visitentag		N	Baseline	Antwort zum Visitentag	
				Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
Brustschmerzen									
asiatisch	Tag 183	22	Ja	0 (0,0)	2 (9,1)	17	Ja	1 (5,9)	4 (23,5)
			Nein	3 (13,6)	17 (77,3)		Nein	0 (0,0)	12 (70,6)
kaukasisch	Tag 183	45	Ja	2 (4,4)	0 (0,0)	50	Ja	2 (4,0)	7 (14,0)
			Nein	1 (2,2)	42 (93,3)		Nein	3 (6,0)	38 (76,0)
sonstige	Tag 183	19	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	15	Ja	1 (6,7)	1 (6,7)
			Nein	1 (5,3)	18 (94,7)		Nein	0 (0,0)	13 (86,7)
Kopfschmerzen									
asiatisch	Tag 183	22	Ja	0 (0,0)	4 (18,2)	17	Ja	2 (11,8)	11 (64,7)
			Nein	3 (13,6)	15 (68,2)		Nein	0 (0,0)	4 (23,5)
kaukasisch	Tag 183	44	Ja	10 (22,7)	7 (15,9)	50	Ja	13 (26,0)	10 (20,0)
			Nein	2 (4,5)	25 (56,8)		Nein	5 (10,0)	22 (44,0)
sonstige	Tag 183	19	Ja	4 (21,1)	3 (15,8)	15	Ja	4 (26,7)	3 (20,0)
			Nein	3 (15,8)	9 (47,4)		Nein	1 (6,7)	7 (46,7)
Abdominelle Schmerzen									
asiatisch	Tag 183	22	Ja	1 (4,5)	3 (13,6)	17	Ja	1 (5,9)	4 (23,5)
			Nein	0 (0,0)	18 (81,8)		Nein	0 (0,0)	12 (70,6)
kaukasisch	Tag 183	45	Ja	4 (8,9)	5 (11,1)	50	Ja	7 (14,0)	4 (8,0)
			Nein	2 (4,4)	34 (75,6)		Nein	2 (4,0)	37 (74,0)
sonstige	Tag 183	19	Ja	3 (15,8)	1 (5,3)	15	Ja	2 (13,3)	2 (13,3)
			Nein	1 (5,3)	14 (73,7)		Nein	0 (0,0)	11 (73,3)
Kurzatmigkeit									

Ethnizität	Visite	Ravulizumab (N=97)				Eculizumab (N=98)			
		N	Baseline	Antwort zum Visitentag		N	Baseline	Antwort zum Visitentag	
				Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
asiatisch	Tag 183	22	Ja	2 (9,1)	3 (13,6)	17	Ja	3 (17,6)	6 (35,3)
			Nein	2 (9,1)	15 (68,2)		Nein	0 (0,0)	8 (47,1)
kaukasisch	Tag 183	45	Ja	11 (24,4)	8 (17,8)	49	Ja	14 (28,6)	7 (14,3)
			Nein	0 (0,0)	26 (57,8)		Nein	6 (12,2)	22 (44,9)
sonstige	Tag 183	18	Ja	2 (11,1)	5 (27,8)	15	Ja	7 (46,7)	2 (13,3)
			Nein	2 (11,1)	9 (50,0)		Nein	1 (6,7)	5 (33,3)
Schluckbeschwerden									
asiatisch	Tag 183	22	Ja	2 (9,1)	0 (0,0)	17	Ja	0 (0,0)	2 (11,8)
			Nein	0 (0,0)	20 (90,9)		Nein	0 (0,0)	15 (88,2)
kaukasisch	Tag 183	45	Ja	5 (11,1)	1 (2,2)	49	Ja	5 (10,2)	7 (14,3)
			Nein	1 (2,2)	38 (84,4)		Nein	3 (6,1)	34 (69,4)
sonstige	Tag 183	19	Ja	1 (5,3)	0 (0,0)	15	Ja	1 (6,7)	1 (6,7)
			Nein	1 (5,3)	17 (89,5)		Nein	0 (0,0)	13 (86,7)
Verwirrtheit									
asiatisch	Tag 183	22	Ja	2 (9,1)	0 (0,0)	17	Ja	1 (5,9)	2 (11,8)
			Nein	0 (0,0)	20 (90,9)		Nein	0 (0,0)	14 (82,4)
kaukasisch	Tag 183	44	Ja	5 (11,4)	3 (6,8)	50	Ja	7 (14,0)	2 (4,0)
			Nein	1 (2,3)	35 (79,5)		Nein	3 (6,0)	38 (76,0)
sonstige	Tag 183	19	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	15	Ja	1 (6,7)	2 (13,3)
			Nein	0 (0,0)	19 (100)		Nein	0 (0,0)	12 (80,0)
Gelbverfärbung der Augen									
asiatisch	Tag 183	22	Ja	3 (13,6)	3 (13,6)	17	Ja	1 (5,9)	2 (11,8)
			Nein	1 (4,5)	15 (68,2)		Nein	0 (0,0)	14 (82,4)
kaukasisch	Tag 183	45	Ja	7 (15,6)	2 (4,4)	50	Ja	10 (20,0)	3 (6,0)
			Nein	2 (4,4)	34 (75,6)		Nein	0 (0,0)	37 (74,0)
sonstige	Tag 183	19	Ja	3 (15,8)	0 (0,0)	15	Ja	2 (13,3)	2 (13,3)
			Nein	1 (5,3)	15 (78,9)		Nein	0 (0,0)	11 (73,3)
Verfärbung des Urins									

Ethnizität	Visite	Ravulizumab (N=97)				Eculizumab (N=98)			
		N	Baseline	Antwort zum Visitentag		N	Baseline	Antwort zum Visitentag	
				Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
asiatisch	Tag 183	22	Ja	4 (18,2)	2 (9,1)	17	Ja	0 (0,0)	5 (29,4)
			Nein	0 (0,0)	16 (72,7)		Nein	0 (0,0)	12 (70,6)
kaukasisch	Tag 183	45	Ja	9 (20,0)	4 (8,9)	50	Ja	8 (16,0)	7 (14,0)
			Nein	2 (4,4)	30 (66,7)		Nein	2 (4,0)	33 (66,0)
sonstige	Tag 183	18	Ja	2 (11,1)	4 (22,2)	15	Ja	8 (53,3)	0 (0,0)
			Nein	0 (0,0)	12 (66,7)		Nein	1 (6,7)	6 (40,0)
Fatigue									
asiatisch	Tag 183	22	Ja	7 (31,8)	3 (13,6)	17	Ja	8 (47,1)	4 (23,5)
			Nein	3 (13,6)	9 (40,9)		Nein	0 (0,0)	5 (29,4)
kaukasisch	Tag 183	45	Ja	24 (53,3)	6 (13,3)	50	Ja	28 (56,0)	5 (10,0)
			Nein	3 (6,7)	12 (26,7)		Nein	5 (10,0)	12 (24,0)
sonstige	Tag 183	19	Ja	9 (47,4)	4 (21,1)	15	Ja	7 (46,7)	3 (20,0)
			Nein	1 (5,3)	5 (26,3)		Nein	1 (6,7)	4 (26,7)
Erektile Dysfunktion									
asiatisch	Tag 183	21	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	17	Ja	2 (11,8)	2 (11,8)
			Nein	0 (0,0)	11 (52,4)		Nein	0 (0,0)	7 (41,2)
kaukasisch	Tag 183	45	Ja	4 (8,9)	2 (4,4)	50	Ja	4 (8,0)	3 (6,0)
			Nein	2 (4,4)	15 (33,3)		Nein	1 (2,0)	14 (28,0)
sonstige	Tag 183	19	Ja	1 (5,3)	0 (0,0)	16	Ja	0 (0,0)	2 (12,5)
			Nein	1 (5,3)	6 (31,6)		Nein	0 (0,0)	5 (31,3)

Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

Für das Symptom „Erektile Dysfunktion“ wurden die Werte für weibliche Patienten rausgenommen, da das Symptom hier nicht zutrifft.

Die Ergebnisse der deskriptiven, post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse nach Ethnizität für die Patientenantworten im PNH-Symptomfragebogen für die klinischen Manifestationen der PNH an Tag 183 (Woche 26) sind für die Studie ALXN1210-PNH-302 in Tabelle 4-229 dargestellt.

In dem PNH-Symptomfragebogen berichteten an Tag 183 kaukasische und sonstige Patienten bei dem Symptom Fatigue zu einem größeren Anteil in der Ravulizumab-Gruppe, ihre Symptome seien im Vergleich zur Baseline nicht mehr vorhanden, als in der Eculizumab-

Gruppe (13,3 % zu 10 % bzw. 21,1 % zu 20 %). Abweichend dazu berichteten für die Symptome abdominelle Schmerzen und Verwirrtheit nur bei den kaukasischen Patienten ein größerer Anteil in der Ravulizumab-Gruppe an, ihre Symptome seien im Vergleich zur Baseline nicht mehr vorhanden, als in der Eculizumab-Gruppe (11,1 % zu 8 % bzw. 6,8 % zu 4 %).

Auch hier wurden jedoch keine systematischen Unterschiede zwischen den Ethnie im Hinblick auf das Vorhandensein von Symptomen unter der Behandlung mit Ravulizumab und unter der Behandlung mit Eculizumab identifiziert, sodass auch in der Studie ALXN1210-PNH-302 für das mittels PNH-Symptomfragebogen erhobene Vorhandensein klinischer Manifestationen der PNH keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnie vorlagen.

Einschätzung durch den Prüfarzt

Tabelle 4-230: Einschätzung durch den Prüfarzt für das Vorhandensein klinischer Manifestationen der PNH nach Ethnizität an Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab

Ethnizität	Visite	Ravulizumab (N=97)				Eculizumab (N=98)			
		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes	
				Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
Brustschmerzen									
asiatisch	Tag 183	23	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	19	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)
			Nein	0 (0,0)	23 (100)		Nein	0 (0,0)	19 (100)
kaukasisch	Tag 183	49	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	58	Ja	1 (1,7)	0 (0,0)
			Nein	2 (4,1)	47 (95,9)		Nein	3 (5,2)	54 (93,1)
sonstige	Tag 183	24	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	18	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)
			Nein	0 (0,0)	24 (100)		Nein	1 (5,6)	17 (94,4)
Abdominelle Schmerzen									
asiatisch	Tag 183	23	Ja	1 (4,3)	2 (8,7)	19	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)
			Nein	0 (0,0)	20 (87,0)		Nein	1 (5,3)	18 (94,7)
kaukasisch	Tag 183	49	Ja	1 (2,0)	1 (2,0)	58	Ja	4 (6,9)	2 (3,4)
			Nein	3 (6,1)	44 (89,8)		Nein	6 (10,3)	46 (79,3)
sonstige	Tag 183	24	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	18	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)
			Nein	0 (0,0)	24 (100)		Nein	1 (5,6)	17 (94,4)
Dyspnoe									
asiatisch	Tag 183	23	Ja	0 (0,0)	1 (4,3)	19	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)

Ethnizität	Visite	Ravulizumab (N=97)				Eculizumab (N=98)			
		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes	
				Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
			Nein	0 (0,0)	22 (95,7)		Nein	2 (10,5)	17 (89,5)
kaukasisch	Tag 183	49	Ja	3 (6,1)	2 (4,1)	58	Ja	7 (12,1)	2 (3,4)
			Nein	2 (4,1)	42 (85,7)		Nein	4 (6,9)	45 (77,6)
sonstige	Tag 183	24	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	18	Ja	1 (5,6)	0 (0,0)
			Nein	1 (4,2)	23 (95,8)		Nein	3 (16,7)	14 (77,8)
Dysphagie									
asiatisch	Tag 183	23	Ja	2 (8,7)	0 (0,0)	19	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)
			Nein	0 (0,0)	21 (91,3)		Nein	0 (0,0)	19 (100)
kaukasisch	Tag 183	49	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	58	Ja	2 (3,4)	0 (0,0)
			Nein	1 (2,0)	48 (98,0)		Nein	3 (5,2)	53 (91,4)
sonstige	Tag 183	24	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	18	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)
			Nein	2 (8,3)	22 (91,7)		Nein	0 (0,0)	18 (100)
Roter/dunkler Urin bzw. Hämoglobinurie									
asiatisch	Tag 183	23	Ja	1 (4,3)	0 (0,0)	19	Ja	0 (0,0)	1 (5,3)
			Nein	2 (8,7)	20 (87,0)		Nein	0 (0,0)	18 (94,7)
kaukasisch	Tag 183	49	Ja	3 (6,1)	0 (0,0)	58	Ja	1 (1,7)	5 (8,6)
			Nein	1 (2,0)	45 (91,8)		Nein	4 (6,9)	48 (82,8)
sonstige	Tag 183	24	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	18	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)
			Nein	1 (4,2)	23 (95,8)		Nein	4 (22,2)	14 (77,8)
Fatigue									
asiatisch	Tag 183	23	Ja	6 (26,1)	3 (13,0)	19	Ja	8 (42,1)	3 (15,8)
			Nein	3 (13,0)	11 (47,8)		Nein	1 (5,3)	7 (36,8)
kaukasisch	Tag 183	49	Ja	13 (26,5)	2 (4,1)	58	Ja	17 (29,3)	5 (8,6)
			Nein	13 (26,5)	21 (42,9)		Nein	5 (8,6)	31 (53,4)
sonstige	Tag 183	24	Ja	3 (12,5)	2 (8,3)	18	Ja	3 (16,7)	2 (11,1)
			Nein	4 (16,7)	15 (62,5)		Nein	2 (11,1)	11 (61,1)
Erektile Dysfunktion									
asiatisch	Tag 183	23	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	19	Ja	2 (10,5)	0 (0,0)

Ethnizität	Visite	Ravulizumab (N=97)				Eculizumab (N=98)			
		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes	
				Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
			Nein	0 (0,0)	13 (56,5)		Nein	0 (0,0)	10 (52,6)
kaukasisch	Tag 183	49	Ja	2 (4,1)	2 (4,1)	58	Ja	3 (5,2)	1 (1,7)
			Nein	1 (2,0)	21 (42,9)		Nein	1 (1,7)	23 (39,7)
sonstige	Tag 183	24	Ja	1 (4,2)	0 (0,0)	18	Ja	0 (0,0)	1 (5,6)
			Nein	1 (4,2)	8 (33,3)		Nein	0 (0,0)	6 (33,3)

Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.
Für das Symptom „Erektile Dysfunktion“ wurden die Werte für weibliche Patienten rausgenommen, da das Symptom hier nicht zutrifft.

Die Ergebnisse der deskriptiven, post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation für die Einschätzungen durch den Prüfarzt zum Vorhandensein klinischer Manifestationen an Tag 183 (Woche 26) relativ zur Baseline sind für die Studie ALXN1210-PNH-302 in Tabelle 4-230 dargestellt.

An Tag 183 waren das Symptom Dyspnoe laut Prüfarzt bei den asiatischen und kaukasischen Patienten in der Ravulizumab-Gruppe bei einem höheren Anteil der Patienten nicht mehr vorhanden als in der Eculizumab-Gruppe (4,3 % zu 0 % bzw. 4,1 % zu 3,4 %). Für das Symptom abdominelle Schmerzen ist für die asiatischen Patienten der Fall (8,7 % zu 0 %). Bei dem Symptom erektile Dysfunktion ist nur für die kaukasischen Patienten die Behandlung mit Ravulizumab der Behandlung mit Eculizumab numerisch überlegen (4,1 % zu 1,7 %).

Es wurden keine systematischen Unterschiede zwischen den Ethnien im Hinblick auf das Vorhandensein von Symptomen unter der Behandlung mit Ravulizumab und unter der Behandlung mit Eculizumab identifiziert. Somit ergab auch die deskriptive Subgruppenanalyse für das Vorhandensein klinischer Manifestationen der PNH laut Einschätzung durch den Prüfarzt in der Studie ALXN1210-PNH-302 keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnizität.

Subgruppenanalyse nach Transfusionsvorgeschichte

Eine deskriptive Subgruppenanalyse nach Transfusionsvorgeschichte wurde für die PEP der Studie ALXN1210-PNH-301 post-hoc für die Anzahl der im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation verabreichten Einheiten an EK (0, 1–14, > 14 Einheiten) und für die Studie ALXN1210-PNH-302 post-hoc in Form der Frage, ob im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation eine Transfusion erfolgte,durchgeführt.

ALXN1210-PNH-301

PNH-Symptomfragebogen

Tabelle 4-231: Patientenantworten im PNH-Symptomfragebogen für das Vorhandensein klinischer Manifestationen der PNH nach Transfusionsvorgeschichte an Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Transfusions-vorgeschichte	Visite	Ravulizumab (N=125)				Eculizumab (N=121)			
		N	Baseline	Antwort zum Visitentag		N	Baseline	Antwort zum Visitentag	
				Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
Brustschmerzen									
0 Einheiten pRBC	Tag 183	22	Ja	1 (4,5)	4 (18,2)	20	Ja	3 (15,0)	8 (40,0)
			Nein	1 (4,5)	16 (72,7)		Nein	0 (0,0)	9 (45,0)
1-14 Einheiten pRBC	Tag 183	79	Ja	4 (5,1)	19 (24,1)	75	Ja	7 (9,3)	12 (16,0)
			Nein	3 (3,8)	53 (67,1)		Nein	1 (1,3)	55 (73,3)
>14 Einheiten pRBC	Tag 183	23	Ja	1 (4,3)	9 (39,1)	24	Ja	1 (4,2)	9 (37,5)
			Nein	1 (4,3)	12 (52,2)		Nein	1 (4,2)	13 (54,2)
Kopfschmerzen									
0 Einheiten pRBC	Tag 183	22	Ja	5 (22,7)	7 (31,8)	20	Ja	3 (15,0)	9 (45,0)
			Nein	2 (9,1)	8 (36,4)		Nein	0 (0,0)	8 (40,0)
1-14 Einheiten pRBC	Tag 183	80	Ja	13 (16,3)	30 (37,5)	75	Ja	13 (17,3)	19 (25,3)
			Nein	3 (3,8)	34 (42,5)		Nein	5 (6,7)	38 (50,7)
>14 Einheiten pRBC	Tag 183	23	Ja	8 (34,8)	10 (43,5)	24	Ja	3 (12,5)	9 (37,5)
			Nein	0 (0,0)	5 (21,7)		Nein	1 (4,2)	11 (45,8)
Abdominelle Schmerzen									
0 Einheiten pRBC	Tag 183	22	Ja	3 (13,6)	3 (13,6)	20	Ja	3 (15,0)	5 (25,0)
			Nein	1 (4,5)	15 (68,2)		Nein	1 (5,0)	11 (55,0)
1-14 Einheiten pRBC	Tag 183	80	Ja	5 (6,3)	20 (25,0)	74	Ja	3 (4,1)	20 (27,0)
			Nein	2 (2,5)	53 (66,3)		Nein	0 (0,0)	51 (68,9)
>14 Einheiten pRBC	Tag 183	23	Ja	2 (8,7)	7 (30,4)	24	Ja	1 (4,2)	6 (25,0)
			Nein	1 (4,3)	13 (56,5)		Nein	2 (8,3)	15 (62,5)
Kurzatmigkeit									
0 Einheiten pRBC	Tag 183	22	Ja	7 (31,8)	5 (22,7)	20	Ja	3 (15,0)	12 (60,0)
			Nein	0 (0,0)	10 (45,5)		Nein	0 (0,0)	5 (25,0)

Transfusions-vorgeschichte	Visite	Ravulizumab (N=125)				Eculizumab (N=121)			
		N	Baseline	Antwort zum Visitentag		N	Baseline	Antwort zum Visitentag	
				Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
1-14 Einheiten pRBC	Tag 183	79	Ja	19 (24,1)	32 (40,5)	75	Ja	19 (25,3)	29 (38,7)
			Nein	4 (5,1)	24 (30,4)		Nein	2 (2,7)	25 (33,3)
>14 Einheiten pRBC	Tag 183	23	Ja	8 (34,8)	7 (30,4)	24	Ja	7 (29,2)	6 (25,0)
			Nein	0 (0,0)	8 (34,8)		Nein	4 (16,7)	7 (29,2)
Schluckbeschwerden									
0 Einheiten pRBC	Tag 183	22	Ja	1 (4,5)	4 (18,2)	20	Ja	0 (0,0)	3 (15,0)
			Nein	0 (0,0)	17 (77,3)		Nein	0 (0,0)	17 (85,0)
1-14 Einheiten pRBC	Tag 183	78	Ja	4 (5,1)	14 (17,9)	75	Ja	4 (5,3)	12 (16,0)
			Nein	0 (0,0)	60 (76,9)		Nein	0 (0,0)	59 (78,7)
>14 Einheiten pRBC	Tag 183	23	Ja	1 (4,3)	5 (21,7)	24	Ja	2 (8,3)	6 (25,0)
			Nein	0 (0,0)	17 (73,9)		Nein	0 (0,0)	16 (66,7)
Verwirrtheit									
0 Einheiten pRBC	Tag 183	22	Ja	2 (9,1)	5 (22,7)	20	Ja	0 (0,0)	1 (5,0)
			Nein	0 (0,0)	15 (68,2)		Nein	0 (0,0)	19 (95,0)
1-14 Einheiten pRBC	Tag 183	80	Ja	3 (3,8)	13 (16,3)	75	Ja	6 (8,0)	10 (13,3)
			Nein	1 (1,3)	63 (78,8)		Nein	1 (1,3)	58 (77,3)
>14 Einheiten pRBC	Tag 183	23	Ja	4 (17,4)	5 (21,7)	24	Ja	3 (12,5)	7 (29,2)
			Nein	1 (4,3)	13 (56,5)		Nein	1 (4,2)	13 (54,2)
Gelbverfärbung der Augen									
0 Einheiten pRBC	Tag 183	22	Ja	2 (9,1)	4 (18,2)	20	Ja	0 (0,0)	7 (35,0)
			Nein	1 (4,5)	15 (68,2)		Nein	0 (0,0)	13 (65,0)
1-14 Einheiten pRBC	Tag 183	79	Ja	16 (20,3)	20 (25,3)	75	Ja	4 (5,3)	28 (37,3)
			Nein	4 (5,1)	39 (49,4)		Nein	1 (1,3)	42 (56,0)
>14 Einheiten pRBC	Tag 183	23	Ja	10 (43,5)	7 (30,4)	24	Ja	6 (25,0)	7 (29,2)
			Nein	0 (0,0)	6 (26,1)		Nein	1 (4,2)	10 (41,7)
Verfärbung des Urins									
0 Einheiten pRBC	Tag 183	22	Ja	1 (4,5)	11 (50,0)	20	Ja	0 (0,0)	12 (60,0)
			Nein	0 (0,0)	10 (45,5)		Nein	0 (0,0)	8 (40,0)

Transfusions-vorgeschichte	Visite	Ravulizumab (N=125)				Eculizumab (N=121)			
		N	Baseline	Antwort zum Visitentag		N	Baseline	Antwort zum Visitentag	
				Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
1-14 Einheiten pRBC	Tag 183	79	Ja	16 (20,3)	44 (55,7)	75	Ja	12 (16,0)	37 (49,3)
			Nein	2 (2,5)	17 (21,5)		Nein	5 (6,7)	21 (28,0)
>14 Einheiten pRBC	Tag 183	23	Ja	6 (26,1)	12 (52,2)	24	Ja	7 (29,2)	11 (45,8)
			Nein	1 (4,3)	4 (17,4)		Nein	0 (0,0)	6 (25,0)
Fatigue									
0 Einheiten pRBC	Tag 183	22	Ja	8 (36,4)	9 (40,9)	20	Ja	7 (35,0)	10 (50,0)
			Nein	0 (0,0)	5 (22,7)		Nein	0 (0,0)	3 (15,0)
1-14 Einheiten pRBC	Tag 183	80	Ja	23 (28,8)	40 (50,0)	75	Ja	30 (40,0)	26 (34,7)
			Nein	3 (3,8)	14 (17,5)		Nein	0 (0,0)	19 (25,3)
>14 Einheiten pRBC	Tag 183	23	Ja	10 (43,5)	10 (43,5)	24	Ja	11 (45,8)	9 (37,5)
			Nein	0 (0,0)	3 (13,0)		Nein	1 (4,2)	3 (12,5)
Erektile Dysfunktion									
0 Einheiten pRBC	Tag 183	22	Ja	2 (9,1)	3 (13,6)	20	Ja	1 (5,0)	4 (20,0)
			Nein	0 (0,0)	6 (27,3)		Nein	0 (0,0)	8 (40,0)
1-14 Einheiten pRBC	Tag 183	80	Ja	5 (6,3)	9 (11,3)	74	Ja	4 (5,4)	12 (16,2)
			Nein	1 (1,3)	22 (27,5)		Nein	0 (0,0)	27 (36,5)
>14 Einheiten pRBC	Tag 183	23	Ja	3 (13,0)	4 (17,4)	24	Ja	2 (8,3)	3 (12,5)
			Nein	0 (0,0)	10 (43,5)		Nein	0 (0,0)	6 (25,0)

Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

Für das Symptom „Erektile Dysfunktion“ wurden die Werte für weibliche Patienten rausgenommen, da das Symptom hier nicht zutrifft.

Die Ergebnisse der deskriptiven, post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse Transfusionsvorgeschichte für die Patientenantworten im PNH-Symptomfragebogen für die klinischen Manifestationen der PNH an Tag 183 (Woche 26) sind für die Studie ALXN1210-PNH-301 in Tabelle 4-231 dargestellt.

In dem PNH-Symptomfragebogen berichteten an Tag 183 Patienten mit einer Transfusionsvorgeschichte von keinen oder 1-14 Transfusionen mit EK-Einheiten bei den Symptomen Schluckbeschwerden und Verwirrtheit ein größerer Anteil in der Ravulizumab-Gruppe an, ihre Symptome seien im Vergleich zur Baseline nicht mehr vorhanden, als in der Eculizumab-Gruppe (18,2 % zu 15 % bzw. 17,9 % zu 16 % und 22,7 % zu 5 % bzw. 16,3 %

zu 13,3 %). Für die Gruppen an Patienten, die 1-14 oder mehr als 14 Transfusionen mit EK erhalten hatten, war dies für die Symptome Brustschmerzen (24,1 % zu 16 %), Kopfschmerzen (37,5 % zu 25,3 %), Kurzatmigkeit (40,5 % zu 38,7 %), Verfärbung des Urins (55,7 % zu 49,3 %) und Fatigue (50 % zu 34,7 %) der Fall. Für zusätzlich nur die Gruppe, die mehr als 14 Transfusionen mit EK-Einheiten erhalten hatten, war dies noch für die Symptome abdominelle Schmerzen (30,4 % zu 25 %), Gelbverfärbung der Augen (30,4 % zu 29,2 %) und erektile Dysfunktion (17,4 % zu 12,5 %) der Fall.

Es wurden keine systematischen Unterschiede zwischen verschiedenen Transfusionsvorgeschichten im Hinblick auf das Vorhandensein von Symptomen unter der Behandlung mit Ravulizumab und unter der Behandlung mit Eculizumab identifiziert. Damit lagen in der Studie ALXN1210-PNH-301 für das mittels PNH-Symptomfragebogen erhobene Vorhandensein klinischer Manifestationen der PNH keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch die Transfusionsvorgeschichte vor.

Einschätzung durch den Prüfarzt

Tabelle 4-232: Einschätzung durch den Prüfarzt für das Vorhandensein klinischer Manifestationen der PNH nach Transfusionsvorgeschichte an Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Transfusions-vorgeschichte	Visite	Ravulizumab (N=125)				Eculizumab (N=121)			
		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes	
				Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
Brustschmerzen									
0 Einheiten pRBC	Tag 183	22	Ja	0 (0,0)	2 (9,1)	20	Ja	1 (5,0)	4 (20,0)
			Nein	1 (4,5)	19 (86,4)		Nein	0 (0,0)	15 (75,0)
1-14 Einheiten pRBC	Tag 183	80	Ja	1 (1,3)	1 (1,3)	75	Ja	4 (5,3)	3 (4,0)
			Nein	1 (1,3)	77 (96,3)		Nein	1 (1,3)	67 (89,3)
>14 Einheiten pRBC	Tag 183	23	Ja	0 (0,0)	1 (4,3)	24	Ja	0 (0,0)	5 (20,8)
			Nein	0 (0,0)	22 (95,7)		Nein	1 (4,2)	18 (75,0)
Abdominelle Schmerzen									
0 Einheiten pRBC	Tag 183	22	Ja	1 (4,5)	1 (4,5)	20	Ja	1 (5,0)	3 (15,0)
			Nein	2 (9,1)	18 (81,8)		Nein	0 (0,0)	16 (80,0)
1-14 Einheiten pRBC	Tag 183	80	Ja	2 (2,5)	9 (11,3)	75	Ja	2 (2,7)	7 (9,3)
			Nein	1 (1,3)	68 (85,0)		Nein	1 (1,3)	65 (86,7)
>14 Einheiten pRBC	Tag 183	23	Ja	0 (0,0)	4 (17,4)	24	Ja	1 (4,2)	1 (4,2)
			Nein	0 (0,0)	19 (82,6)		Nein	1 (4,2)	21 (87,5)

Transfusions-vorgeschichte	Visite	Ravulizumab (N=125)				Eculizumab (N=121)			
		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes	
				Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
Dyspnoe									
0 Einheiten pRBC	Tag 183	22	Ja	4 (18,2)	5 (22,7)	20	Ja	0 (0,0)	8 (40,0)
			Nein	0 (0,0)	13 (59,1)		Nein	1 (5,0)	11 (55,0)
1-14 Einheiten pRBC	Tag 183	80	Ja	7 (8,8)	16 (20,0)	75	Ja	7 (9,3)	16 (21,3)
			Nein	4 (5,0)	53 (66,3)		Nein	3 (4,0)	49 (65,3)
>14 Einheiten pRBC	Tag 183	23	Ja	3 (13,0)	7 (30,4)	24	Ja	4 (16,7)	3 (12,5)
			Nein	0 (0,0)	13 (56,5)		Nein	2 (8,3)	15 (62,5)
Dysphagie									
0 Einheiten pRBC	Tag 183	22	Ja	0 (0,0)	2 (9,1)	20	Ja	0 (0,0)	1 (5,0)
			Nein	0 (0,0)	20 (90,9)		Nein	0 (0,0)	19 (95,0)
1-14 Einheiten pRBC	Tag 183	80	Ja	1 (1,3)	9 (11,3)	75	Ja	0 (0,0)	13 (17,3)
			Nein	2 (2,5)	68 (85,0)		Nein	0 (0,0)	62 (82,7)
>14 Einheiten pRBC	Tag 183	23	Ja	0 (0,0)	1 (4,3)	24	Ja	1 (4,2)	1 (4,2)
			Nein	0 (0,0)	22 (95,7)		Nein	0 (0,0)	22 (91,7)
Roter/dunkler Urin bzw. Hämoglobinurie									
0 Einheiten pRBC	Tag 183	22	Ja	0 (0,0)	10 (45,5)	19	Ja	0 (0,0)	7 (36,8)
			Nein	0 (0,0)	12 (54,5)		Nein	0 (0,0)	12 (63,2)
1-14 Einheiten pRBC	Tag 183	80	Ja	9 (11,3)	38 (47,5)	75	Ja	5 (6,7)	32 (42,7)
			Nein	1 (1,3)	32 (40,0)		Nein	2 (2,7)	36 (48,0)
>14 Einheiten pRBC	Tag 183	23	Ja	3 (13,0)	11 (47,8)	24	Ja	3 (12,5)	9 (37,5)
			Nein	0 (0,0)	9 (39,1)		Nein	1 (4,2)	11 (45,8)
Fatigue									
0 Einheiten pRBC	Tag 183	22	Ja	9 (40,9)	8 (36,4)	20	Ja	5 (25,0)	12 (60,0)
			Nein	1 (4,5)	4 (18,2)		Nein	0 (0,0)	3 (15,0)
1-14 Einheiten pRBC	Tag 183	80	Ja	15 (18,8)	32 (40,0)	75	Ja	17 (22,7)	28 (37,3)
			Nein	5 (6,3)	28 (35,0)		Nein	1 (1,3)	29 (38,7)
>14 Einheiten pRBC	Tag 183	23	Ja	6 (26,1)	10 (43,5)	24	Ja	9 (37,5)	5 (20,8)
			Nein	0 (0,0)	7 (30,4)		Nein	4 (16,7)	6 (25,0)

Transfusions-vorgeschichte	Visite	Ravulizumab (N=125)				Eculizumab (N=121)			
		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes	
				Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
Erektile Dysfunktion									
0 Einheiten pRBC	Tag 183	22	Ja	2 (9,1)	3 (13,6)	20	Ja	0 (0,0)	4 (20,0)
			Nein	0 (0,0)	6 (27,3)		Nein	0 (0,0)	9 (45,0)
1-14 Einheiten pRBC	Tag 183	80	Ja	4 (5,0)	5 (6,3)	75	Ja	3 (4,0)	11 (14,7)
			Nein	2 (2,5)	26 (32,5)		Nein	0 (0,0)	30 (40,0)
>14 Einheiten pRBC	Tag 183	23	Ja	0 (0,0)	2 (8,7)	24	Ja	0 (0,0)	3 (12,5)
			Nein	2 (8,7)	13 (56,5)		Nein	2 (8,3)	6 (25,0)

Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

Für das Symptom „Erektile Dysfunktion“ wurden die Werte für weibliche Patienten rausgenommen, da das Symptom hier nicht zutrifft.

Die Ergebnisse der deskriptiven, post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse Transfusionsvorgeschichte für die Einschätzung durch den Prüfarzt zum Vorhandensein klinischer Manifestationen an Tag 183 (Woche 26) sind für die Studie ALXN1210-PNH-301 in Tabelle 4-232 dargestellt.

An Tag 183 waren die Symptome abdominelle Schmerzen und Fatigue laut Prüfarzt bei den Patienten, die 1-14 oder mehr als 14 Transfusionen mit EK-Einheiten erhalten hatten, in der Ravulizumab-Gruppe bei einem höheren Anteil der Patienten nicht mehr vorhanden als in der Eculizumab-Gruppe (11,3 % zu 9,3 % bzw. 17,4 % zu 4,2 % und 40 % zu 37,3 % bzw. 43,5 % zu 20,8 %). Für die Gruppen an Patienten, die keine oder mehr als 14 Transfusionen mit EK-Einheiten erhalten hatten, war dies für die Symptome Dysphagie (9,1 % zu 5 % bzw. 4,3 % zu 4,2 %) und roter/dunkler Urin bzw. Hämoglobinurie (45,5 % zu 36,8 %) der Fall. Für das Symptom Dyspnoe war dies nur für die Patienten, die mehr als 14 Transfusionen mit EK-Einheiten erhalten hatten, der Fall (30,4 % zu 12,5 %).

Es wurden keine systematischen Unterschiede zwischen verschiedenen Transfusionsvorgeschichten im Hinblick auf das Vorhandensein von Symptomen unter der Behandlung mit Ravulizumab und unter der Behandlung mit Eculizumab identifiziert. Damit lagen in der Studie ALXN1210-PNH-301 für das mittels PNH-Symptomfragebogen erhobene Vorhandensein klinischer Manifestationen der PNH keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch die Transfusionsvorgeschichte vor.

ALXN1210-PNH-302

PNH-Symptomfragebogen

Tabelle 4-233: Patientenantworten im PNH-Symptomfragebogen für das Vorhandensein

klinischer Manifestationen der PNH nach Transfusionsvorgeschichte an Tag 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab

Transfusions-vorgeschichte	Visite	Ravulizumab (N=97)				Eculizumab (N=98)			
		N	Baseline	Antwort zum Visitentag		N	Baseline	Antwort zum Visitentag	
				Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
Brustschmerzen									
Ja	Tag 183	11	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	9	Ja	0 (0,0)	2 (22,2)
			Nein	0 (0,0)	11 (100)		Nein	0 (0,0)	7 (77,8)
Nein	Tag 183	75	Ja	2 (2,7)	2 (2,7)	73	Ja	4 (5,5)	10 (13,7)
			Nein	5 (6,7)	66 (88,0)		Nein	3 (4,1)	56 (76,7)
Kopfschmerzen									
Ja	Tag 183	11	Ja	2 (18,2)	1 (9,1)	9	Ja	1 (11,1)	4 (44,4)
			Nein	0 (0,0)	8 (72,7)		Nein	1 (11,1)	3 (33,3)
Nein	Tag 183	74	Ja	12 (16,2)	13 (17,6)	73	Ja	18 (24,7)	20 (27,4)
			Nein	8 (10,8)	41 (55,4)		Nein	5 (6,8)	30 (41,1)
Abdominelle Schmerzen									
Ja	Tag 183	11	Ja	1 (9,1)	2 (18,2)	9	Ja	2 (22,2)	1 (11,1)
			Nein	0 (0,0)	8 (72,7)		Nein	0 (0,0)	6 (66,7)
Nein	Tag 183	75	Ja	7 (9,3)	7 (9,3)	73	Ja	8 (11,0)	9 (12,3)
			Nein	3 (4,0)	58 (77,3)		Nein	2 (2,7)	54 (74,0)
Kurzatmigkeit									
Ja	Tag 183	11	Ja	2 (18,2)	1 (9,1)	9	Ja	5 (55,6)	2 (22,2)
			Nein	1 (9,1)	7 (63,6)		Nein	1 (11,1)	1 (11,1)
Nein	Tag 183	74	Ja	13 (17,6)	15 (20,3)	72	Ja	19 (26,4)	13 (18,1)
			Nein	3 (4,1)	43 (58,1)		Nein	6 (8,3)	34 (47,2)
Schluckbeschwerden									
Ja	Tag 183	11	Ja	1 (9,1)	0 (0,0)	9	Ja	1 (11,1)	1 (11,1)
			Nein	0 (0,0)	10 (90,9)		Nein	1 (11,1)	6 (66,7)
Nein	Tag 183	75	Ja	7 (9,3)	1 (1,3)	72	Ja	5 (6,9)	9 (12,5)
			Nein	2 (2,7)	65 (86,7)		Nein	2 (2,8)	56 (77,8)
Verwirrtheit									
Ja	Tag 183	11	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	9	Ja	1 (11,1)	0 (0,0)

Transfusions-vorgeschichte	Visite	Ravulizumab (N=97)				Eculizumab (N=98)			
		N	Baseline	Antwort zum Visitentag		N	Baseline	Antwort zum Visitentag	
				Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
			Nein	0 (0,0)	11 (100)		Nein	0 (0,0)	8 (88,9)
Nein	Tag 183	74	Ja	7 (9,5)	3 (4,1)	73	Ja	8 (11,0)	6 (8,2)
			Nein	1 (1,4)	63 (85,1)		Nein	3 (4,1)	56 (76,7)
Gelbverfärbung der Augen									
Ja	Tag 183	11	Ja	3 (27,3)	2 (18,2)	9	Ja	3 (33,3)	0 (0,0)
			Nein	0 (0,0)	6 (54,5)		Nein	0 (0,0)	6 (66,7)
Nein	Tag 183	75	Ja	10 (13,3)	3 (4,0)	73	Ja	10 (13,7)	7 (9,6)
			Nein	4 (5,3)	58 (77,3)		Nein	0 (0,0)	56 (76,7)
Verfärbung des Urins									
Ja	Tag 183	11	Ja	1 (9,1)	2 (18,2)	9	Ja	2 (22,2)	3 (33,3)
			Nein	0 (0,0)	8 (72,7)		Nein	1 (11,1)	3 (33,3)
Nein	Tag 183	74	Ja	14 (18,9)	8 (10,8)	73	Ja	14 (19,2)	9 (12,3)
			Nein	2 (2,7)	50 (67,6)		Nein	2 (2,7)	48 (65,8)
Fatigue									
Ja	Tag 183	11	Ja	4 (36,4)	3 (27,3)	9	Ja	5 (55,6)	2 (22,2)
			Nein	0 (0,0)	4 (36,4)		Nein	1 (11,1)	1 (11,1)
Nein	Tag 183	75	Ja	36 (48,0)	10 (13,3)	73	Ja	38 (52,1)	10 (13,7)
			Nein	7 (9,3)	22 (29,3)		Nein	5 (6,8)	20 (27,4)
Erektile Dysfunktion									
Ja	Tag 183	11	Ja	1 (9,1)	0 (0,0)	9	Ja	2 (22,2)	0 (0,0)
			Nein	0 (0,0)	3 (27,3)		Nein	0 (0,0)	1 (11,1)
Nein	Tag 183	74	Ja	4 (5,4)	2 (2,7)	74	Ja	4 (5,4)	7 (9,5)
			Nein	3 (4,1)	29 (39,2)		Nein	1 (1,4)	25 (33,8)

Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

Für das Symptom „Erektile Dysfunktion“ wurden die Werte für weibliche Patienten rausgenommen, da das Symptom hier nicht zutrifft.

Die Ergebnisse der deskriptiven, post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse Transfusionsvorgeschichte für die Patientenantworten im PNH-Symptomfragebogen für die

klinischen Manifestationen der PNH an Tag 183 (Woche 26) sind für die Studie ALXN1210-PNH-302 in Tabelle 4-233 dargestellt.

In dem PNH-Symptomfragebogen berichteten Patienten mit einer Transfusionsvorgeschichte an Tag 183 bei den Symptomen abdominelle Schmerzen (18,2 % zu 11,1 %), Gelbverfärbung der Augen (18,2 % zu 0 %) und Fatigue (27,3 % zu 22,2 %) mit einem größerer Anteil in der Ravulizumab-Gruppe an, ihre Symptome seien im Vergleich zur Baseline nicht mehr vorhanden, als in der Eculizumab-Gruppe. Für die Gruppen an Patienten, die keine Transfusionsvorgeschichte hatten, war dies für das Symptom Kurzatmigkeit der Fall (20,3 % zu 18,1 %).

Es wurden keine systematischen Unterschiede zwischen verschiedenen Transfusionsvorgeschichten im Hinblick auf das Vorhandensein von Symptomen unter der Behandlung mit Ravulizumab und unter der Behandlung mit Eculizumab identifiziert. Damit lagen in der Studie ALXN1210-PNH-302 für das mittels PNH-Symptomfragebogen erhobene Vorhandensein klinischer Manifestationen der PNH keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch die Transfusionsvorgeschichte vor.

Einschätzung durch den Prüfarzt

Tabelle 4-234: Einschätzung durch den Prüfarzt für das Vorhandensein klinischer Manifestationen der PNH nach Transfusionsvorgeschichte 183 (Woche 26) aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab

Transfusions-vorgeschichte	Visite	Ravulizumab (N=97)				Eculizumab (N=98)			
		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes	
				Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
Brustschmerzen									
Ja	Tag 183	13	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	12	Ja	1 (8,3)	0 (0,0)
			Nein	0 (0,0)	13 (100)		Nein	0 (0,0)	11 (91,7)
Nein	Tag 183	83	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	83	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)
			Nein	2 (2,4)	81 (97,6)		Nein	4 (4,8)	79 (95,2)
Abdominelle Schmerzen									
Ja	Tag 183	13	Ja	0 (0,0)	1 (7,7)	12	Ja	1 (8,3)	1 (8,3)
			Nein	0 (0,0)	12 (92,3)		Nein	0 (0,0)	10 (83,3)
Nein	Tag 183	83	Ja	2 (2,4)	2 (2,4)	83	Ja	3 (3,6)	1 (1,2)
			Nein	3 (3,6)	76 (91,6)		Nein	8 (9,6)	71 (85,5)
Dyspnoe									

Transfusions-vorgeschichte	Visite	Ravulizumab (N=97)				Eculizumab (N=98)			
		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes		N	Baseline	Einschätzung des Prüfarztes	
				Ja (%)	Nein (%)			Ja (%)	Nein (%)
Ja	Tag 183	13	Ja	1 (7,7)	0 (0,0)	12	Ja	1 (8,3)	1 (8,3)
			Nein	0 (0,0)	12 (92,3)		Nein	1 (8,3)	9 (75,0)
Nein	Tag 183	83	Ja	2 (2,4)	3 (3,6)	83	Ja	7 (8,4)	1 (1,2)
			Nein	3 (3,6)	75 (90,4)		Nein	8 (9,6)	67 (80,7)
Dysphagie									
Ja	Tag 183	13	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	12	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)
			Nein	0 (0,0)	13 (100)		Nein	0 (0,0)	12 (100)
Nein	Tag 183	83	Ja	2 (2,4)	0 (0,0)	83	Ja	2 (2,4)	0 (0,0)
			Nein	3 (3,6)	78 (94,0)		Nein	3 (3,6)	78 (94,0)
Roter/dunkler Urin bzw. Hämoglobinurie									
Ja	Tag 183	13	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	12	Ja	1 (8,3)	2 (16,7)
			Nein	0 (0,0)	13 (100)		Nein	1 (8,3)	8 (66,7)
Nein	Tag 183	83	Ja	4 (4,8)	0 (0,0)	83	Ja	0 (0,0)	4 (4,8)
			Nein	4 (4,8)	75 (90,4)		Nein	7 (8,4)	72 (86,7)
Fatigue									
Ja	Tag 183	13	Ja	2 (15,4)	4 (30,8)	12	Ja	4 (33,3)	2 (16,7)
			Nein	2 (15,4)	5 (38,5)		Nein	1 (8,3)	5 (41,7)
Nein	Tag 183	83	Ja	20 (24,1)	3 (3,6)	83	Ja	24 (28,9)	8 (9,6)
			Nein	18 (21,7)	42 (50,6)		Nein	7 (8,4)	44 (53,0)
Erektile Dysfunktion									
Ja	Tag 183	13	Ja	1 (7,7)	0 (0,0)	12	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)
			Nein	0 (0,0)	3 (23,1)		Nein	1 (8,3)	3 (25,0)
Nein	Tag 183	83	Ja	2 (2,4)	2 (2,4)	83	Ja	5 (6,0)	2 (2,4)
			Nein	2 (2,4)	39 (47,0)		Nein	0 (0,0)	36 (43,4)

Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

Für das Symptom „Erektile Dysfunktion“ wurden die Werte für weibliche Patienten rausgenommen, da das Symptom hier nicht zutrifft.

Die Ergebnisse der deskriptiven, post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse anhand der Transfusionsvorgeschichte für die Einschätzung durch den Prüfarzt zum Vorhandensein

klinischer Manifestationen an Tag 183 (Woche 26) sind für die Studie ALXN1210-PNH-302 in Tabelle 4-234 dargestellt.

An Tag 183 war das Symptom Fatigue laut Prüfarzt bei Patienten mit Transfusionsvorgeschichte in der Ravulizumab-Gruppe bei einem höheren Anteil der Patienten nicht mehr vorhanden als in der Eculizumab-Gruppe (30,8 % zu 16,7 %). Für die Patienten, die keine Transfusionsvorgeschichte hatten, war dies für die Symptome abdominelle Schmerzen (2,4 % zu 1,2 %) und Dyspnoe (3,6 % zu 1,2 %) der Fall.

Es wurden keine systematischen Unterschiede zwischen verschiedenen Transfusionsvorgeschichten im Hinblick auf das Vorhandensein von Symptomen unter der Behandlung mit Ravulizumab und unter der Behandlung mit Eculizumab identifiziert. Damit lagen in der Studie ALXN1210-PNH-301 für das mittels PNH-Symptomfragebogen erhobene Vorhandensein klinischer Manifestationen der PNH keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch die Transfusionsvorgeschichte vor.

4.3.1.3.10.5 Fatigue

Subgruppenanalyse nach Geschlecht

Eine deskriptive Subgruppenanalyse nach Geschlecht war in den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 für die PEP jeweils a priori geplant. Im Rahmen einer explorativen, post-hoc, ohne Korrektur für multiples Testen durchgeführten Subgruppenanalyse wurde für jede Geschlechtergruppe und für jede Studienvisite die mittlere Veränderung der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte an Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM geschätzt (LS-Mittelwerte und 95 %-KI). Außerdem wurde für jede Studienvisite eine Schätzung der Differenz der Veränderung der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte zwischen den Behandlungsarmen vorgenommen (LS-Mittelwerte und 95 %-KI). Um eine potenzielle Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht statistisch zu testen, wurden dem Modell zusätzlich Terme für die Interaktion der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) mit dem Merkmal Geschlecht (männlich vs. weiblich) hinzugefügt (Behandlung X Geschlecht, Behandlung X Geschlecht X Studienvisite).

ALXN1210-PNH-301

Tabelle 4-235: Deskriptive Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert an Tag 183 (Woche 26) nach Geschlecht aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Statistik	Ravulizumab (N=125)				Eculizumab (N=121)			
	Beobachteter Wert zur Baseline	Beobachteter Wert an Tag 183 (Woche 26)	Absolute Veränderung zur Baseline an Tag 183 (Woche 26)	Prozentuale Veränderung zur Baseline an Tag 183 (Woche 26)	Beobachteter Wert zur Baseline	Beobachteter Wert an Tag 183 (Woche 26)	Absolute Veränderung zur Baseline an Tag 183 (Woche 26)	Prozentuale Veränderung zur Baseline an Tag 183 (Woche 26)
Männlich								
n	65	65	65	65	69	68	68	68
Mittelwert (SD)	37,55 (9,577)	45,94 (6,794)	8,38 (10,867)	33,83 (57,852)	37,68 (10,434)	44,85 (6,435)	7,34 (10,507)	34,38 (65,179)
Median	40,00	48,00	7,00	17,90	41,00	46,00	5,50	12,90
Min; Max	13,0; 52,0	14,0; 52,0	−14,0; 36,0	−33,3; 276,9	11,0; 50,0	23,0; 52,0	−13,0; 35,0	−36,1; 318,2
Weiblich								
n	60	60	60	60	52	51	51	51
Mittelwert (SD)	35,68 (9,769)	42,18 (8,456)	6,50 (10,539)	31,75 (74,631)	35,96 (10,238)	41,96 (8,331)	6,27 (9,293)	25,72 (43,490)
Median	36,50	45,00	5,50	14,10	39,00	43,00	4,00	9,30
Min; Max	7,0; 52,0	14,0; 52,0	−18,0; 34,0	−45,0; 485,7	13,0; 50,0	7,0; 51,0	−11,0; 25,0	−46,2; 143,8

Die absolute und die prozentuale Veränderung zur Baseline ist nur für Patienten dargestellt, von denen zur Baseline und zur jeweiligen Studienvisite Daten vorlagen.
Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.
Die Werte der FACIT-Fatigue-Skala reichen von 0 bis 52, wobei höhere Werte weniger Fatigue und eine höhere Lebensqualität anzeigen.

Tabelle 4-236: Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert an Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM nach Geschlecht aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Studienvisite	Statistik	Ravulizumab (N=125)	Eculizumab (N=121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Männlich				
Tag 8	LS-Mittelwert (SEM)	4,90 (0,849)	2,27 (0,853)	2,63 (0,979)
	95 %-KI	(3,22; 6,58)	(0,58; 3,95)	(0,69; 4,57)
Tag 29	LS-Mittelwert (SEM)	7,97 (0,859)	5,12 (0,864)	2,85 (0,998)
	95 %-KI	(6,27; 9,67)	(3,41; 6,83)	(0,87; 4,83)
Tag 71	LS-Mittelwert (SEM)	7,82 (0,892)	5,04 (0,893)	2,79 (1,051)
	95 %-KI	(6,06; 9,59)	(3,27; 6,80)	(0,71; 4,87)
Tag 127	LS-Mittelwert (SEM)	8,13 (0,940)	5,86 (0,940)	2,27 (1,131)
	95 %-KI	(6,27; 9,99)	(4,00; 7,71)	(0,04; 4,51)
Tag 183	LS-Mittelwert (SEM)	8,01 (0,974)	6,78 (0,973)	1,23 (1,187)
	95 %-KI	(6,08; 9,93)	(4,86; 8,70)	(−1,13; 3,58)
Weiblich				
Tag 8	LS-Mittelwert (SEM)	1,58 (1,062)	3,39 (1,051)	−1,81 (1,248)
	95 %-KI	(−0,52; 3,69)	(1,31; 5,48)	(−4,29; 0,67)
Tag 29	LS-Mittelwert (SEM)	3,62 (1,196)	5,64 (1,217)	−2,03 (1,492)
	95 %-KI	(1,25; 5,99)	(3,24; 8,05)	(−4,98; 0,93)
Tag 71	LS-Mittelwert (SEM)	5,51 (1,247)	5,10 (1,275)	0,40 (1,578)
	95 %-KI	(3,04; 7,97)	(2,58; 7,63)	(−2,73; 3,53)
Tag 127	LS-Mittelwert (SEM)	6,57 (1,288)	4,63 (1,329)	1,94 (1,653)
	95 %-KI	(4,02; 9,12)	(2,00; 7,26)	(−1,34; 5,22)
Tag 183	LS-Mittelwert (SEM)	6,11 (1,202)	6,12 (1,231)	−0,01 (1,506)
	95 %-KI	(3,73; 8,49)	(3,68; 8,55)	(−3,00; 2,98)
p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht = 0,0749				
p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht X Studienvisite = 0,3160				

Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

Die Schätzer basieren auf einem MMRM, die Behandlungsgruppe, die beobachteten Stratifizierungsmerkmale zur Randomisierung (Transfusionsvorgeschichte und Screening-LDH-Spiegel) und den FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert zur Baseline, die Studienvisite und die Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe beinhaltet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet.

Die p-Werte resultieren aus der MMRM-Analyse mit den zusätzlichen Interaktionstermen Behandlung X Geschlecht und Behandlung X Geschlecht X Studienvisite.

Die Werte der FACIT-Fatigue-Skala reichen von 0 bis 52, wobei höhere Werte weniger Fatigue und eine höhere Lebensqualität anzeigen.

Die Ergebnisse der a priori für die Studie ALXN1210-PNH-301 geplanten deskriptiven Subgruppenanalyse nach Geschlecht zur Veränderung der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte an Tag 183 (Woche 26) relativ zur Baseline sind in Tabelle 4-235 dargestellt. Tabelle 4-236 zeigt die Ergebnisse der explorativen, post-hoc anhand des MMRM durchgeführten Subgruppenanalyse. Hier zeigte sich bei Männern konsistent zu allen Studienvisiten eine positive geschätzte mittlere Differenz der Veränderung der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte zwischen den Behandlungsarmen und damit eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab. Die Daten der Frauen waren mit sowohl positiven als auch negativen mittleren Differenzen der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte zwischen den Behandlungsarmen im Studienverlauf etwas heterogener. Es gab keine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) und dem Geschlecht (p = 0,0749). Auch die Dreifachinteraktion von Behandlung, Geschlecht und Studienvisite war statistisch nicht signifikant (p = 0,3160). Somit lag keine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor.

ALXN1210-PNH-302

Tabelle 4-237: Deskriptive Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert an Tag 183 (Woche 26) nach Geschlecht aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab

Statistik	Ravulizumab (N=97)				Eculizumab (N=98)			
	Beobachteter Wert zur Baseline	Beobachteter Wert an Tag 183 (Woche 26)	Absolute Veränderung zur Baseline an Tag 183 (Woche 26)	Prozentuale Veränderung zur Baseline an Tag 183 (Woche 26)	Beobachteter Wert zur Baseline	Beobachteter Wert an Tag 183 (Woche 26)	Absolute Veränderung zur Baseline an Tag 183 (Woche 26)	Prozentuale Veränderung zur Baseline an Tag 183 (Woche 26)
Männlich								
n	50	49	49	49	48	47	47	47
Mittelwert (SD)	44,32 (8,812)	45,80 (8,734)	1,47 (5,885)	2,48 (21,180)	42,35 (8,741)	43,17 (9,662)	1,00 (5,931)	3,21 (19,167)
Median	48,00	48,00	1,00	2,30	43,50	47,00	0,00	0,00
Min; Max	1; 52	0; 52	−16; 16	−100; 53,3	16; 52	17; 52	−14; 20	−45,2; 87
Weiblich								
n	47	47	47	47	50	48	48	48
Mittelwert (SD)	40,64 (9,770)	42,35 (7,946)	1,71 (7,021)	8,95 (27,926)	39,10 (9,992)	39,77 (10,517)	0,27 (6,334)	2,13 (21,065)
Median	44,00	44,00	2,00	4,40	42,00	42,50	0,00	0,00
Min; Max	11; 52	21; 52	−19; 26	−41,3; 118,2	17; 52	15; 52	−16; 14	−48,3; 60

Die absolute und die prozentuale Veränderung zur Baseline ist nur für Patienten dargestellt, von denen zur Baseline und zur jeweiligen Studienvisite Daten vorlagen.
Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.
Die Werte der FACIT-Fatigue-Skala reichen von 0 bis 52, wobei höhere Werte weniger Fatigue und eine höhere Lebensqualität anzeigen.

Tabelle 4-238: Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert an Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM nach Geschlecht aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab

Studienvisite	Statistik	Ravulizumab (N=125)	Eculizumab (N=121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Männlich				
Tag 8	LS-Mittelwert (SEM)	0,33 (1,111)	1,56 (1,144)	−1,23 (1,326)
	95 %-KI	(−1,87; 2,53)	(−0,70; 3,83)	(−3,86; 1,40)
Tag 29	LS-Mittelwert (SEM)	1,92 (0,865)	1,28 (0,869)	0,64 (0,848)
	95 %-KI	(0,20; 3,64)	(−0,45; 3,01)	(−1,04; 2,32)
Tag 71	LS-Mittelwert (SEM)	1,35 (1,019)	0,88 (1,029)	0,47 (1,144)
	95 %-KI	(−0,67; 3,36)	(−1,16; 2,92)	(−1,80; 2,74)
Tag 127	LS-Mittelwert (SEM)	1,47 (1,056)	0,35 (1,060)	1,12 (1,204)
	95 %-KI	(−0,62; 3,56)	(−1,75; 2,45)	(−1,27; 3,51)
Tag 183	LS-Mittelwert (SEM)	1,80 (1,039)	0,67 (1,046)	1,12 (1,176)
	95 %-KI	(−0,26; 3,85)	(−1,40; 2,74)	(−1,21; 3,46)
Weiblich				
Tag 8	LS-Mittelwert (SEM)	2,85 (0,895)	1,50 (0,906)	1,35 (1,140)
	95 %-KI	(1,08; 4,63)	(−0,29; 3,30)	(−0,91; 3,61)
Tag 29	LS-Mittelwert (SEM)	3,26 (0,962)	0,89 (0,955)	2,37 (1,233)
	95 %-KI	(1,35; 5,16)	(−1,01; 2,78)	(−0,08; 4,82)
Tag 71	LS-Mittelwert (SEM)	1,17 (1,077)	0,08 (1,062)	1,09 (1,402)
	95 %-KI	(−0,97; 3,30)	(−2,03; 2,18)	(−1,69; 3,88)
Tag 127	LS-Mittelwert (SEM)	2,15 (1,081)	0,85 (1,069)	1,30 (1,413)
	95 %-KI	(0,01; 4,30)	(−1,27; 2,97)	(−1,50; 4,11)
Tag 183	LS-Mittelwert (SEM)	2,39 (0,960)	0,65 (0,962)	1,74 (1,238)
	95 %-KI	(0,49; 4,29)	(−1,26; 2,55)	(−0,71; 4,20)
p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht = 0,3905				
p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht X Studienvisite = 0,8367				

Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

Die Schätzer basieren auf einem MMRM, die Behandlungsgruppe, die beobachtete Transfusionsvorgeschichte (ja/nein im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation) und den FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert zur Baseline, die Studienvisite und die Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe beinhaltet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet.

Die p-Werte resultieren aus der MMRM-Analyse mit den zusätzlichen Interaktionstermen Behandlung X Geschlecht und Behandlung X Geschlecht X Studienvisite.

Die Werte der FACIT-Fatigue-Skala reichen von 0 bis 52, wobei höhere Werte weniger Fatigue und eine höhere Lebensqualität anzeigen.

Die Ergebnisse der a priori für die Studie ALXN1210-PNH-302 geplanten deskriptiven Subgruppenanalyse nach Geschlecht zur Veränderung der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte an Tag 183 (Woche 26) relativ zur Baseline sind in Tabelle 4-237 dargestellt. Tabelle 4-238 zeigt die Ergebnisse der explorativen, post-hoc anhand des MMRM durchgeführten Subgruppenanalyse. In der Studie ALXN1210-PNH-302 zeigte sich bei Männern ab Tag 29 und bei Frauen konsistent in der gesamten PEP jeweils eine positive geschätzte mittlere Differenz der Veränderung der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte zwischen den Behandlungsarmen und damit eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab. Es gab keine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) und dem Geschlecht der Patienten (p = 0,3905). Auch die Dreifachinteraktion von Behandlung, Geschlecht und Studienvisite war statistisch nicht signifikant (p = 0,8367). Somit lag auch in der Studie ALXN1210-PNH-302 keine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor.

Subgruppenanalyse nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation

Eine deskriptive Subgruppenanalyse nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation war in den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 für die PEP jeweils a priori für die zwei Altersgruppen 18−65 Jahre und > 65 Jahre geplant. Im Rahmen einer explorativen, post-hoc, ohne Korrektur für multiples Testen durchgeführten Subgruppenanalyse wurde für jede Altersgruppe und für jede Studienvisite die mittlere Veränderung der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte an Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM geschätzt (LS-Mittelwerte und 95 %-KI). Außerdem wurde für jede Studienvisite eine Schätzung der Differenz der Veränderung der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte zwischen den Behandlungsarmen vorgenommen (LS-Mittelwerte und 95 %-KI). Um eine potenzielle Effektmodifikation durch das Merkmal Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation statistisch zu testen, wurden dem Modell zusätzlich Terme für die Interaktion der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) mit dem Merkmal Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation (18−65 Jahre vs. > 65 Jahre) hinzugefügt (Behandlung X Alter, Behandlung X Alter X Studienvisite).

ALXN1210-PNH-301

Tabelle 4-239: Deskriptive Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert an Tag 183 (Woche 26) nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Statistik	Ravulizumab (N=125)				Eculizumab (N=121)			
	Beobachteter Wert zur Baseline	Beobachteter Wert an Tag 183 (Woche 26)	Absolute Veränderung zur Baseline an Tag 183 (Woche 26)	Prozentuale Veränderung zur Baseline an Tag 183 (Woche 26)	Beobachteter Wert zur Baseline	Beobachteter Wert an Tag 183 (Woche 26)	Absolute Veränderung zur Baseline an Tag 183 (Woche 26)	Prozentuale Veränderung zur Baseline an Tag 183 (Woche 26)
18−65 Jahre								
n	111	111	111	111	103	102	102	102
Mittelwert (SD)	36,03 (9,845)	44,42 (7,929)	8,40 (10,570)	36,57 (68,760)	36,59 (10,457)	44,23 (6,381)	7,76 (10,059)	35,16 (59,405)
Median	38,00	47,00	7,00	17,90	39,00	46,00	6,00	14,10
Min; Max	7,0; 52,0	14,0; 52,0	−18,0; 36,0	−45,0; 485,7	11,0; 50,0	23,0; 52,0	−13,0; 35,0	−36,1; 318,2
> 65 Jahre								
n	14	14	14	14	18	17	17	17
Mittelwert (SD)	41,64 (6,552)	41,86 (6,882)	0,22 (9,205)	3,21 (26,370)	38,94 (9,698)	39,94 (11,481)	1,59 (7,795)	3,72 (25,689)
Median	44,50	44,00	−1,00	−2,10	41,50	44,00	0,00	0,00
Min; Max	31,0; 48,8	26,0; 49,0	−14,0; 17,0	−30,4; 54,8	13,0; 49,0	7,0; 51,0	−10,0; 17,0	−46,2; 53,1

Die absolute und die prozentuale Veränderung zur Baseline ist nur für Patienten dargestellt, von denen zur Baseline und zur jeweiligen Studienvisite Daten vorlagen.
Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.
Die Werte der FACIT-Fatigue-Skala reichen von 0 bis 52, wobei höhere Werte weniger Fatigue und eine höhere Lebensqualität anzeigen.

Tabelle 4-240: Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert an Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Studienvisite	Statistik	Ravulizumab (N=125)	Eculizumab (N=121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
18−65 Jahre				
Tag 8	LS-Mittelwert (SEM)	3,50 (0,718)	3,33 (0,767)	0,16 (0,856)
	95 %-KI	(2,08; 4,91)	(1,82; 4,85)	(−1,53; 1,85)
Tag 29	LS-Mittelwert (SEM)	6,19 (0,799)	5,93 (0,854)	0,26 (0,995)
	95 %-KI	(4,62; 7,77)	(4,25; 7,61)	(−1,70; 2,22)
Tag 71	LS-Mittelwert (SEM)	7,13 (0,821)	5,41 (0,875)	1,72 (1,030)
	95 %-KI	(5,51; 8,75)	(3,69; 7,13)	(−0,31; 3,75)
Tag 127	LS-Mittelwert (SEM)	7,89 (0,824)	6,28 (0,880)	1,61 (1,036)
	95 %-KI	(6,27; 9,52)	(4,55; 8,01)	(−0,43; 3,66)
Tag 183	LS-Mittelwert (SEM)	7,77 (0,790)	7,25 (0,846)	0,52 (0,980)
	95 %-KI	(6,21; 9,33)	(5,59; 8,92)	(−1,41; 2,45)
> 65 Jahre				
Tag 8	LS-Mittelwert (SEM)	3,21 (2,134)	−1,13 (1,514)	4,34 (2,083)
	95 %-KI	(−1,12; 7,55)	(−4,21; 1,96)	(0,07; 8,60)
Tag 29	LS-Mittelwert (SEM)	4,31 (2,043)	1,15 (1,430)	3,17 (1,930)
	95 %-KI	(0,13; 8,50)	(−1,80; 4,10)	(−0,83; 7,16)
Tag 71	LS-Mittelwert (SEM)	4,28 (1,893)	2,54 (1,240)	1,74 (1,617)
	95 %-KI	(0,42; 8,15)	(0,01; 5,07)	(−1,57; 5,05)
Tag 127	LS-Mittelwert (SEM)	4,21 (2,344)	−0,18 (1,760)	4,40 (2,505)
	95 %-KI	(−0,52; 8,95)	(−3,76; 3,40)	(−0,71; 9,50)
Tag 183	LS-Mittelwert (SEM)	2,64 (2,663)	1,02 (2,116)	1,62 (3,002)
	95 %-KI	(−2,77; 8,05)	(−3,31; 5,36)	(−4,55; 7,79)
p-Wert Interaktion Behandlung X Alter = 0,4755				
p-Wert Interaktion Behandlung X Alter X Studienvisite = 0,1158				

Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

Die Schätzer basieren auf einem MMRM, die Behandlungsgruppe, die beobachteten Stratifizierungsmerkmale zur Randomisierung (Transfusionsvorgeschichte und Screening-LDH-Spiegel) und den FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert zur Baseline, die Studienvisite und die Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe beinhaltet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet.

Die p-Werte resultieren aus der MMRM-Analyse mit den zusätzlichen Interaktionstermen Behandlung X Alter und Behandlung X Alter X Studienvisite.

Die Werte der FACIT-Fatigue-Skala reichen von 0 bis 52, wobei höhere Werte weniger Fatigue und eine höhere Lebensqualität anzeigen.

Die Ergebnisse der a priori geplanten deskriptiven Subgruppenanalyse nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation zur Veränderung der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte an Tag 183 (Woche 26) relativ zur Baseline sind in Tabelle 4-239 dargestellt. Tabelle 4-240 zeigt die Ergebnisse der explorativen, post-hoc anhand des MMRM durchgeführten Subgruppenanalyse. In der Studie ALXN1210-PNH-301 ergab sich sowohl für Patienten im Alter von 18 bis 65 Jahren als auch für Patienten > 65 Jahre im Mittel zu allen Studienvisiten eine positive geschätzte mittlere Differenz der Veränderung der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte zwischen den Behandlungsarmen und damit eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab. Es gab keine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) und dem Alter ($p = 0,4755$). Auch die Dreifachinteraktion von Behandlung, Alter und Studienvisite war statistisch nicht signifikant ($p = 0,1158$). Somit lag keine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation vor.

ALXN1210-PNH-302

Tabelle 4-241: Deskriptive Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert an Tag 183 (Woche 26) nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab

Statistik	Ravulizumab (N=97)				Eculizumab (N=98)			
	Beobachteter Wert zur Baseline	Beobachteter Wert an Tag 183 (Woche 26)	Absolute Veränderung zur Baseline an Tag 183 (Woche 26)	Prozentuale Veränderung zur Baseline an Tag 183 (Woche 26)	Beobachteter Wert zur Baseline	Beobachteter Wert an Tag 183 (Woche 26)	Absolute Veränderung zur Baseline an Tag 183 (Woche 26)	Prozentuale Veränderung zur Baseline an Tag 183 (Woche 26)
18−65 Jahre								
n	85	85	85	85	84	81	81	81
Mittelwert (SD)	42,85 (9,650)	44,26 (8,800)	1,42 (6,505)	5,15 (25,611)	40,39 (9,682)	41,42 (10,152)	0,89 (6,199)	3,59 (20,640)
Median	46,00	47,00	2,00	4,00	42,00	45,00	0,00	0,00
Min; Max	1; 52	0; 52	−19; 26	−100; 118,2	16; 52	15; 52	−16; 20	−48,3; 87
> 65 Jahre								
n	12	11	11	11	14	14	14	14
Mittelwert (SD)	40,33 (7,596)	42,91 (5,735)	2,91 (5,957)	9,50 (17,693)	42,50 (8,364)	41,64 (10,817)	−0,86 (5,586)	−2,66 (15,777)
Median	42,50	44,00	3,00	7,30	45,50	45,00	−1,00	−2,00
Min; Max	28; 50	32; 49	−6; 16	−12; 53,3	22; 51	17; 51	−14; 7	−45,2; 16,3

Die absolute und die prozentuale Veränderung zur Baseline ist nur für Patienten dargestellt, von denen zur Baseline und zur jeweiligen Studienvisite Daten vorlagen.
Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.
Die Werte der FACIT-Fatigue-Skala reichen von 0 bis 52, wobei höhere Werte weniger Fatigue und eine höhere Lebensqualität anzeigen.

Tabelle 4-242: Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert an Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab

Studienvisite	Statistik	Ravulizumab (N=97)	Eculizumab (N=98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
18−65 Jahre				
Tag 8	LS-Mittelwert (SEM)	1,27 (0,812)	1,48 (0,827)	−0,21 (0,984)
	95 %-KI	(−0,33; 2,87)	(−0,15; 3,11)	(−2,16; 1,73)
Tag 29	LS-Mittelwert (SEM)	2,33 (0,721)	0,90 (0,723)	1,42 (0,820)
	95 %-KI	(0,91; 3,75)	(−0,52; 2,33)	(−0,19; 3,04)
Tag 71	LS-Mittelwert (SEM)	1,03 (0,819)	0,11 (0,821)	0,92 (0,985)
	95 %-KI	(−0,58; 2,64)	(−1,51; 1,73)	(−1,03; 2,86)
Tag 127	LS-Mittelwert (SEM)	1,62 (0,794)	0,79 (0,793)	0,83 (0,942)
	95 %-KI	(0,06; 3,19)	(−0,78; 2,35)	(−1,03; 2,69)
Tag 183	LS-Mittelwert (SEM)	1,80 (0,783)	0,53 (0,787)	1,27 (0,927)
	95 %-KI	(0,26; 3,35)	(−1,02; 2,09)	(−0,56; 3,10)
> 65 Jahre				
Tag 8	LS-Mittelwert (SEM)	2,06 (1,085)	−0,16 (1,206)	2,22 (1,518)
	95 %-KI	(−0,20; 4,31)	(−2,66; 2,33)	(−0,93; 5,36)
Tag 29	LS-Mittelwert (SEM)	2,48 (1,428)	0,28 (1,441)	2,20 (1,938)
	95 %-KI	(−0,47; 5,43)	(−2,68; 3,24)	(−1,80; 6,20)
Tag 71	LS-Mittelwert (SEM)	1,28 (1,708)	0,85 (1,664)	0,43 (2,307)
	95 %-KI	(−2,25; 4,82)	(−2,57; 4,27)	(−4,33; 5,20)
Tag 127	LS-Mittelwert (SEM)	1,26 (2,640)	−2,22 (2,430)	3,48 (3,542)
	95 %-KI	(−4,20; 6,71)	(−7,22; 2,78)	(−3,84; 10,80)
Tag 183	LS-Mittelwert (SEM)	2,49 (1,768)	−0,51 (1,700)	3,00 (2,391)
	95 %-KI	(−1,17; 6,15)	(−4,00; 2,99)	(−1,94; 7,94)
p-Wert Interaktion Behandlung X Alter = 0,4846				
p-Wert Interaktion Behandlung X Alter X Studienvisite = 0,7768				

Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

Die Schätzer basieren auf einem MMRM,die Behandlungsgruppe, die beobachtete Transfusionsvorgeschichte (ja/nein im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation) und den FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert zur Baseline, die Studienvisite und die Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe beinhaltet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet.

Die p-Werte resultieren aus der MMRM-Analyse mit den zusätzlichen Interaktionstermen Behandlung X Alter und Behandlung X Alter X Studienvisite.

Die Werte der FACIT-Fatigue-Skala reichen von 0 bis 52, wobei höhere Werte weniger Fatigue und eine höhere Lebensqualität anzeigen.

Die Ergebnisse der a priori für die Studie ALXN1210-PNH-302 geplanten deskriptiven Subgruppenanalyse nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation zur Veränderung der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte an Tag 183 (Woche 26) relativ zur Baseline sind in Tabelle 4-241 dargestellt. Tabelle 4-242 zeigt die Ergebnisse der explorativen, post-hoc anhand des MMRM durchgeführten Subgruppenanalyse. In der Studie ALXN1210-PNH-302 zeigte sich im Mittel bei Patienten im Alter von 18 bis 65 Jahren ab Tag 29 und bei Patienten > 65 Jahre konsistent in der gesamten PEP eine positive geschätzte mittlere Differenz der Veränderung der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte zwischen den Behandlungsarmen und damit eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab bei der Verbesserung der Fatigue. Es gab keine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) und dem Alter (p = 0,4846). Auch die Dreifachinteraktion von Behandlung, Alter und Studienvisite war statistisch nicht signifikant (p = 0,7768). Somit lag auch in der Studie ALXN1210-PNH-302 keine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation vor.

Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere (Screening-LDH-Spiegel)

Eine deskriptive Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere gemessen am LDH-Spiegel zum Zeitpunkt des Screenings war für die PEP der Studie ALXN1210-PNH-301 a priori für die zwei LDH-Spiegel 1,5-fach ULN < LDH < 3-fach ULN und LDH LDH ≥ 3-fach ULN geplant. Im Rahmen einer explorativen, post-hoc, ohne Korrektur für multiples Testen durchgeführten Subgruppenanalyse wurde für jede LDH-Gruppe und für jede Studienvisite die mittlere Veränderung der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte an Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM geschätzt (LS-Mittelwerte und 95 %-KI). Außerdem wurde für jede Studienvisite eine Schätzung der Differenz der Veränderung der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte zwischen den Behandlungsarmen vorgenommen (LS-Mittelwerte und 95 %-KI). Um eine potenzielle Effektmodifikation durch das Merkmal Screening-LDH-Spiegel statistisch zu testen, wurden dem Modell zusätzlich Terme für die Interaktion der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) mit dem Merkmal Screening-LDH-Spiegel (1,5-fach ULN < LDH < 3-fach ULN vs. LDH ≥ 3-fach ULN) hinzugefügt (Behandlung X Screening-LDH-Spiegel, Behandlung X Screening-LDH-Spiegel X Studienvisite). Aufgrund der durch die Vorbehandlung mit Eculizumab bedingten Homogenität des Patientenkollektivs der Studie ALXN1210-PNH-302 hinsichtlich der Krankheitsschwere wurde bei dieser Studie auf eine Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere verzichtet.

ALXN1210-PNH-301

Tabelle 4-243: Deskriptive Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert an Tag 183 (Woche 26) nach Krankheitsschwere (Screening-LDH-Spiegel) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Statistik	Ravulizumab (N=125)				Eculizumab (N=121)			
	Beobachteter Wert zur Baseline	Beobachteter Wert an Tag 183 (Woche 26)	Absolute Veränderung zur Baseline an Tag 183 (Woche 26)	Prozentuale Veränderung zur Baseline an Tag 183 (Woche 26)	Beobachteter Wert zur Baseline	Beobachteter Wert an Tag 183 (Woche 26)	Absolute Veränderung zur Baseline an Tag 183 (Woche 26)	Prozentuale Veränderung zur Baseline an Tag 183 (Woche 26)
1,5-fach ULN < LDH < 3-fach ULN								
n	18	18	18	18	16	15	15	15
Mittelwert (SD)	38,50 (8,445)	43,28 (11,478)	4,78 (9,885)	14,33 (34,769)	40,63 (9,625)	46,00 (3,703)	6,00 (8,027)	23,16 (38,057)
Median	40,00	48,00	3,50	7,90	44,00	46,00	2,00	4,10
Min; Max	22,0; 49,0	14,0; 52,0	−18,0; 28,0	−45,0; 116,7	17,0; 50,0	40,0; 51,0	−3,0; 23,0	−6,4; 135,3
LDH ≥ 3-fach ULN								
n	107	107	107	107	105	104	104	104
Mittelwert (SD)	36,35 (9,870)	44,28 (7,109)	7,93 (10,819)	35,94 (69,717)	36,38 (10,376)	43,27 (7,758)	7,01 (10,255)	31,75 (59,132)
Median	38,00	46,00	7,00	16,70	39,00	45,50	5,00	11,80
Min; Max	7,0; 52,0	14,0; 52,0	−14,0; 36,0	−33,3; 485,7	11,0; 50,0	7,0; 52,0	−13,0; 35,0	−46,2; 318,2

Die absolute und die prozentuale Veränderung zur Baseline ist nur für Patienten dargestellt, von denen zur Baseline und zur jeweiligen Studienvisite Daten vorlagen.
Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.
Die Werte der FACIT-Fatigue-Skala reichen von 0 bis 52, wobei höhere Werte weniger Fatigue und eine höhere Lebensqualität anzeigen.

Tabelle 4-244: Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert an Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM nach Krankheitsschwere (Screening-LDH-Spiegel) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Studienvisite	Statistik	Ravulizumab (N=125)	Eculizumab (N=121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
1,5-fach ULN < LDH < 3-fach ULN				
Tag 8	LS-Mittelwert (SEM)	0,75 (1,573)	1,31 (1,709)	−0,56 (2,194)
	95 %-KI	(−2,45; 3,96)	(−2,17; 4,79)	(−5,04; 3,92)
Tag 29	LS-Mittelwert (SEM)	2,92 (1,963)	3,50 (2,116)	−0,58 (2,783)
	95 %-KI	(−1,08; 6,92)	(−0,81; 7,81)	(−6,26; 5,11)
Tag 71	LS-Mittelwert (SEM)	1,81 (2,033)	2,62 (2,188)	−0,82 (2,888)
	95 %-KI	(−2,33; 5,95)	(−1,83; 7,08)	(−6,71; 5,08)
Tag 127	LS-Mittelwert (SEM)	4,08 (1,975)	2,01 (2,146)	2,07 (2,815)
	95 %-KI	(0,06; 8,11)	(−2,36; 6,38)	(−3,68; 7,82)
Tag 183	LS-Mittelwert (SEM)	4,08 (1,995)	5,34 (2,174)	−1,26 (2,850)
	95 %-KI	(0,01; 8,16)	(0,91; 9,77)	(−7,08; 4,57)
LDH ≥ 3-fach ULN				
Tag 8	LS-Mittelwert (SEM)	4,45 (0,668)	3,50 (0,663)	0,94 (0,856)
	95 %-KI	(3,13; 5,76)	(2,19; 4,81)	(−0,74; 2,63)
Tag 29	LS-Mittelwert (SEM)	7,03 (0,729)	6,12 (0,735)	0,91 (0,956)
	95 %-KI	(5,59; 8,46)	(4,67; 7,57)	(−0,97; 2,80)
Tag 71	LS-Mittelwert (SEM)	8,18 (0,728)	5,97 (0,732)	2,22 (0,953)
	95 %-KI	(6,75; 9,62)	(4,53; 7,41)	(0,34; 4,09)
Tag 127	LS-Mittelwert (SEM)	8,58 (0,787)	6,40 (0,793)	2,18 (1,044)
	95 %-KI	(7,03; 10,13)	(4,84; 7,96)	(0,12; 4,24)
Tag 183	LS-Mittelwert (SEM)	8,25 (0,762)	7,21 (0,768)	1,04 (1,006)
	95 %-KI	(6,75; 9,75)	(5,70; 8,73)	(−0,95; 3,02)
p-Wert Interaktion Behandlung X Screening-LDH-Spiegel = 0,2870				
p-Wert Interaktion Behandlung X Screening-LDH-Spiegel X Studienvisite = 0,6887				

Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

Die Schätzer basieren auf einem MMRM, die Behandlungsgruppe, die beobachteten Stratifizierungsmerkmale zur Randomisierung (Transfusionsvorgeschichte und Screening-LDH-Spiegel) und den FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert zur Baseline, die Studienvisite und die Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe beinhaltet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet.

Die p-Werte resultieren aus der MMRM-Analyse mit den zusätzlichen Interaktionstermen Behandlung X Screening-LDH-Spiegel und Behandlung X Screening-LDH-Spiegel X Studienvisite.

Die Werte der FACIT-Fatigue-Skala reichen von 0 bis 52, wobei höhere Werte weniger Fatigue und eine höhere Lebensqualität anzeigen.

Die Ergebnisse der für die Studie ALXN1210-PNH-301 a priori geplanten deskriptiven Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere (Screening-LDH-Spiegel) zur Veränderung der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte an Tag 183 (Woche 26) relativ zur Baseline sind in Tabelle 4-243 dargestellt. Tabelle 4-244 zeigt die Ergebnisse der explorativen, post-hoc anhand des MMRM durchgeführten Subgruppenanalyse. Bei Patienten, die zum Zeitpunkt des Screenings einen LDH-Spiegel zwischen 1,5-fach ULN und < 3-fach ULN aufwiesen, zeigte sich im Studienverlauf bei der mittleren Veränderung der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte ein heterogenes Bild hinsichtlich der numerischen Überlegenheit einer der beiden Wirkstoffe. Bei Patienten mit einem LDH-Spiegel ≥ 3-fach ULN zeigte sich im gesamten Studienverlauf bis Tag 183 (Woche 26) im Mittel eine positive geschätzte mittlere Differenz der Veränderung der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte zwischen den Behandlungsarmen und damit eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab. Es gab keine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) und der Krankheitsschwere (Screening-LDH-Spiegel) (p = 0,2870). Auch die Dreifachinteraktion von Behandlung, Krankheitsschwere (Screening-LDH-Spiegel) und Studienvisite war statistisch nicht signifikant (p = 0,6887). Somit lag keine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsschwere vor.

Subgruppenanalyse nach Region

Eine deskriptive Subgruppenanalyse nach Region war in den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 für die PEP jeweils a priori für die Regionen Nordamerika, Europa, Japan, Restliche Region Asien-Pazifik und in ALXN1210-PNH-301 zusätzlich für Lateinamerika geplant. Im Rahmen einer explorativen, post-hoc, ohne Korrektur für multiples Testen durchgeführten Subgruppenanalyse wurde für jede Region und für jede Studienvisite die mittlere Veränderung der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte an Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM geschätzt (LS-Mittelwerte und 95 %-KI). Außerdem wurde für jede Studienvisite eine Schätzung der Differenz der Veränderung der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte zwischen den Behandlungsarmen vorgenommen (LS-Mittelwerte und 95 %-KI). Um eine potenzielle Effektmodifikation durch das Merkmal Region statistisch zu testen, wurden dem Modell zusätzlich Terme für die Interaktion der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) mit dem Merkmal Region (Nordamerika, Europa, Japan, Restliche Region Asien-Pazifik, Lateinamerika) hinzugefügt (Behandlung X Region, Behandlung X Region X Studienvisite).

ALXN1210-PNH-301

Tabelle 4-245: Deskriptive Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert an Tag 183 (Woche 26) nach Region aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Statistik	Ravulizumab (N=125)				Eculizumab (N=121)			
	Beobachteter Wert zur Baseline	Beobachteter Wert an Tag 183 (Woche 26)	Absolute Veränderung zur Baseline an Tag 183 (Woche 26)	Prozentuale Veränderung zur Baseline an Tag 183 (Woche 26)	Beobachteter Wert zur Baseline	Beobachteter Wert an Tag 183 (Woche 26)	Absolute Veränderung zur Baseline an Tag 183 (Woche 26)	Prozentuale Veränderung zur Baseline an Tag 183 (Woche 26)
Nordamerika								
n	5	5	5	5	4	4	4	4
Mittelwert (SD)	31,60 (10,526)	39,80 (4,970)	8,20 (12,256)	44,78 (73,124)	39,50 (9,037)	48,00 (2,828)	8,50 (7,853)	25,73 (24,635)
Median	35,00	40,00	4,00	9,80	39,50	49,00	10,50	27,60
Min; Max	15,0; 41,0	33,0; 45,0	−6,0; 25,0	−15,4; 166,7	29,0; 50,0	44,0; 50,0	−2,0; 15,0	−4,0; 51,7
Europa								
n	44	44	44	44	47	47	47	47
Mittelwert (SD)	35,43 (10,833)	44,41 (8,412)	8,98 (11,680)	44,18 (88,517)	33,85 (11,075)	42,49 (7,813)	8,64 (9,839)	38,76 (51,979)
Median	35,50	48,00	8,00	20,00	32,00	45,00	7,00	17,90
Min; Max	7,0; 52,0	14,0; 52,0	−10,0; 36,0	−33,3; 485,7	13,0; 49,0	19,0; 51,0	−13,0; 33,0	−36,1; 194,1
Japan								
n	19	19	19	19	15	14	14	14
Mittelwert (SD)	38,89 (9,165)	44,53 (7,582)	5,63 (7,515)	18,45 (26,982)	41,67 (6,894)	43,93 (4,843)	2,79 (7,319)	9,52 (22,048)
Median	43,00	47,00	3,00	7,40	42,00	44,00	1,50	4,05
Min; Max	22,0; 51,0	23,0; 52,0	−6,0; 23,0	−12,8; 85,2	28,0; 50,0	36,0; 51,0	−10,0; 18,0	−20,4; 64,3

Restliche Region Asien-Pazifik								
n	48	48	48	48	42	41	41	41
Mittelwert (SD)	36,63 (9,076)	43,94 (7,958)	7,31 (11,079)	30,46 (56,969)	38,33 (9,792)	43,32 (8,537)	5,27 (10,412)	24,55 (62,931)
Median	39,00	45,50	6,50	16,15	41,00	46,00	4,00	8,70
Min; Max	15,0; 49,0	14,0; 52,0	−18,0; 36,0	−45,0; 240,0	11,0; 50,0	7,0; 52,0	−12,0; 35,0	−46,2; 318,2
Lateinamerika								
n	9	9	9	9	13	13	13	13
Mittelwert (SD)	40,89 (5,988)	45,44 (6,540)	4,56 (9,515)	13,68 (25,307)	37,38 (11,027)	46,92 (3,570)	9,54 (11,140)	45,02 (80,054)
Median	40,00	46,00	5,00	13,90	40,00	47,00	6,00	14,60
Min; Max	32,0; 52,0	32,0; 52,0	−14,0; 18,0	−30,4; 56,3	12,0; 50,0	41,0; 52,0	−3,0; 35,0	−6,1; 291,7

Die absolute und die prozentuale Veränderung zur Baseline ist nur für Patienten dargestellt, von denen zur Baseline und zur jeweiligen Studienvisite Daten vorlagen.
Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.
Die Werte der FACIT-Fatigue-Skala reichen von 0 bis 52, wobei höhere Werte weniger Fatigue und eine höhere Lebensqualität anzeigen.

Tabelle 4-246: Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert an Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM nach Region aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Studienvisite	Statistik	Ravulizumab (N=125)	Eculizumab (N=121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Nordamerika				
Tag 8	LS-Mittelwert (SEM)	1,21 (2,561)	2,23 (2,744)	−1,02 (3,828)
	95 %-KI	(−4,13; 6,56)	(−3,50; 7,97)	(−9,01; 6,97)
Tag 29	LS-Mittelwert (SEM)	4,81 (2,561)	8,73 (2,744)	−3,92 (3,828)
	95 %-KI	(−0,53; 10,16)	(3,00; 14,47)	(−11,91; 4,07)
Tag 71	LS-Mittelwert (SEM)	8,61 (2,561)	9,23 (2,744)	−0,62 (3,828)
	95 %-KI	(3,27; 13,96)	(3,50; 14,97)	(−8,61; 7,37)
Tag 127	LS-Mittelwert (SEM)	11,21 (2,561)	6,23 (2,744)	4,98 (3,828)
	95 %-KI	(5,87; 16,56)	(0,50; 11,97)	(−3,01; 12,97)
Tag 183	LS-Mittelwert (SEM)	5,41 (2,561)	10,73 (2,744)	−5,32 (3,828)
	95 %-KI	(0,07; 10,76)	(5,00; 16,47)	(−13,31; 2,67)
Europa				
Tag 8	LS-Mittelwert (SEM)	4,43 (1,048)	4,05 (1,097)	0,37 (1,274)
	95 %-KI	(2,34; 6,51)	(1,88; 6,23)	(−2,16; 2,91)
Tag 29	LS-Mittelwert (SEM)	8,16 (1,199)	6,38 (1,240)	1,78 (1,511)
	95 %-KI	(5,78; 10,54)	(3,92; 8,83)	(−1,22; 4,79)
Tag 71	LS-Mittelwert (SEM)	7,45 (1,147)	6,71 (1,192)	0,74 (1,429)
	95 %-KI	(5,17; 9,72)	(4,35; 9,08)	(−2,11; 3,58)
Tag 127	LS-Mittelwert (SEM)	7,76 (1,352)	6,59 (1,379)	1,18 (1,743)
	95 %-KI	(5,08; 10,45)	(3,85; 9,32)	(−2,29; 4,64)
Tag 183	LS-Mittelwert (SEM)	9,02 (1,229)	7,97 (1,267)	1,05 (1,556)
	95 %-KI	(6,58; 11,46)	(5,46; 10,48)	(−2,05; 4,15)
Japan				
Tag 8	LS-Mittelwert (SEM)	1,38 (1,702)	0,24 (1,799)	1,14 (2,268)
	95 %-KI	(−2,07; 4,83)	(−3,42; 3,90)	(−3,49; 5,77)
Tag 29	LS-Mittelwert (SEM)	4,70 (1,286)	1,64 (1,294)	3,06 (1,536)
	95 %-KI	(2,05; 7,34)	(−1,02; 4,30)	(−0,10; 6,22)
Tag 71	LS-Mittelwert (SEM)	4,75 (1,490)	1,77 (1,543)	2,98 (1,901)
	95 %-KI	(1,71; 7,78)	(−1,38; 4,92)	(−0,92; 6,87)
Tag 127	LS-Mittelwert (SEM)	4,59 (1,486)	1,94 (1,563)	2,65 (1,920)
	95 %-KI	(1,57; 7,61)	(−1,24; 5,13)	(−1,28; 6,57)
Tag 183	LS-Mittelwert (SEM)	4,91 (1,566)	2,60 (1,657)	2,31 (2,055)

	95 %-KI	(1,70; 8,11)	(−0,80; 6,00)	(−1,93; 6,55)
Restliche Region Asien-Pazifik				
Tag 8	LS-Mittelwert (SEM)	2,54 (1,308)	1,95 (1,280)	0,60 (1,447)
	95 %-KI	(−0,06; 5,14)	(−0,60; 4,49)	(−2,29; 3,48)
Tag 29	LS-Mittelwert (SEM)	3,68 (1,417)	4,52 (1,415)	−0,84 (1,656)
	95 %-KI	(0,87; 6,49)	(1,71; 7,32)	(−4,13; 2,46)
Tag 71	LS-Mittelwert (SEM)	5,81 (1,461)	3,80 (1,466)	2,00 (1,736)
	95 %-KI	(2,91; 8,70)	(0,90; 6,71)	(−1,45; 5,46)
Tag 127	LS-Mittelwert (SEM)	7,35 (1,379)	3,93 (1,380)	3,42 (1,585)
	95 %-KI	(4,61; 10,08)	(1,19; 6,67)	(0,26; 6,58)
Tag 183	LS-Mittelwert (SEM)	5,97 (1,454)	4,64 (1,468)	1,33 (1,727)
	95 %-KI	(3,09; 8,86)	(1,73; 7,55)	(−2,10; 4,77)
Lateinamerika				
Tag 8	LS-Mittelwert (SEM)	5,59 (2,798)	3,25 (2,766)	2,34 (1,847)
	95 %-KI	(−0,22; 11,41)	(−2,51; 9,02)	(−1,52; 6,20)
Tag 29	LS-Mittelwert (SEM)	7,59 (3,264)	7,06 (3,121)	0,53 (2,890)
	95 %-KI	(0,90; 14,29)	(0,66; 13,46)	(−5,54; 6,61)
Tag 71	LS-Mittelwert (SEM)	9,04 (3,583)	5,25 (3,334)	3,79 (3,448)
	95 %-KI	(1,71; 16,37)	(−1,56; 12,07)	(−3,47; 11,04)
Tag 127	LS-Mittelwert (SEM)	7,48 (3,269)	8,72 (3,103)	−1,23 (2,872)
	95 %-KI	(0,77; 14,20)	(2,35; 15,08)	(−7,32; 4,86)
Tag 183	LS-Mittelwert (SEM)	7,26 (3,195)	9,72 (3,049)	−2,45 (2,728)
	95 %-KI	(0,69; 13,83)	(3,45; 15,98)	(−8,24; 3,34)
p-Wert Interaktion Behandlung X Region = 0,9452				
p-Wert Interaktion Behandlung X Region X Studienvisite = 0,5002				
Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation. Die Schätzer basieren auf einem MMRM, die Behandlungsgruppe, die beobachteten Stratifizierungsmerkmale zur Randomisierung (Transfusionsvorgeschichte und Screening-LDH-Spiegel) und den FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert zur Baseline, die Studienvisite und die Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe beinhaltet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet. Die p-Werte resultieren aus der MMRM-Analyse mit den zusätzlichen Interaktionstermen Behandlung X Region und Behandlung X Region X Studienvisite. Die Werte der FACIT-Fatigue-Skala reichen von 0 bis 52, wobei höhere Werte weniger Fatigue und eine höhere Lebensqualität anzeigen.				

Die Ergebnisse der a priori für die Studie ALXN1210-PNH-301 geplanten deskriptiven Subgruppenanalyse nach Region zur Veränderung der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte an Tag 183 (Woche 26) relativ zur Baseline sind in Tabelle 4-245 dargestellt. Tabelle 4-246 zeigt die Ergebnisse der explorativen, post-hoc anhand des MMRM durchgeführten Subgruppenanalyse. Für die Region Nordamerika wurde für jede Studienvisite im Mittel eine

positive geschätzte mittlere Differenz der Veränderung der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte zwischen den Behandlungsarmen und damit eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab beobachtet. Eine reliable Schätzung der Varianz der Daten (SEM und 95 %-KI) war für diese Region jedoch nicht möglich. Auch für die Regionen Europa und Japan zeigte sich im Mittel für alle Studienvisiten eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab. Für die restliche Region Asien-Pazifik sowie für Lateinamerika war das Bild im Hinblick auf die numerische Überlegenheit einer der beiden Wirkstoffe im Mittel im Studienverlauf heterogen. Bei der Mehrzahl der Studienvisiten ergaben sich dabei positive geschätzte mittlere Differenzen der Veränderung der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte zwischen den Behandlungsarmen und damit jeweils eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab. Es gab keine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) und der Region ($p = 0,9425$). Auch die Dreifachinteraktion von Behandlung, Region und Studienvisite war statistisch nicht signifikant ($p = 0,5002$). Damit lag keine Effektmodifikation durch die Region vor.

ALXN1210-PNH-302

Tabelle 4-247: Deskriptive Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert an Tag 183 (Woche 26) nach Region aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab

Statistik	Ravulizumab (N=97)				Eculizumab (N=98)			
	Beobachteter Wert zur Baseline	Beobachteter Wert an Tag 183 (Woche 26)	Absolute Veränderung zur Baseline an Tag 183 (Woche 26)	Prozentuale Veränderung zur Baseline an Tag 183 (Woche 26)	Beobachteter Wert zur Baseline	Beobachteter Wert an Tag 183 (Woche 26)	Absolute Veränderung zur Baseline an Tag 183 (Woche 26)	Prozentuale Veränderung zur Baseline an Tag 183 (Woche 26)
Nordamerika								
n	12	12	12	12	12	11	11	11
Mittelwert (SD)	44,92 (6,612)	44,08 (7,440)	0,83 (6,913)	−0,89 (15,597)	43,08 (7,704)	45,18 (5,811)	0,73 (4,519)	2,44 (11,472)
Median	45,50	46,00	1,00	2,20	43,50	45,00	0,00	0,00
Min; Max	28; 52	27; 52	−19; 8	−41,3; 20	28; 52	36; 52	−7; 7	−16,3; 18,9
Europa								
n	62	61	61	61	66	64	64	64
Mittelwert (SD)	41,47 (9,919)	43,37 (9,629)	1,94 (5,795)	5,25 (23,082)	40,74 (9,784)	41,11 (10,228)	0,38 (5,233)	1,82 (17,418)
Median	44,00	47,00	2,00	4,30	43,00	44,00	0,00	0,00
Min; Max	1; 52	0; 52	−16; 16	−100; 90,9	16; 52	15; 52	−14; 13	−48,3; 60
Japan								
n	6	6	6	6	7	7	7	7
Mittelwert (SD)	45,00 (5,441)	47,17 (3,312)	2,17 (3,061)	5,45 (7,090)	41,14 (7,403)	41,14 (12,456)	0,00 (9,363)	−0,40 (28,181)
Median	44,50	46,50	3,50	7,95	42,00	47,00	0,00	0,00
Min; Max	39; 52	43; 52	−3; 5	−6; 12,5	31; 50	17; 50	−14; 14	−45,2; 43,8
Restliche Region Asien−Pazifik								
n	17	17	17	17	13	13	13	13

Mittelwert (SD)	43,88 (10,271)	45,71 (5,543)	1,82 (8,883)	11,74 (37,387)	38,00 (10,700)	40,15 (11,992)	2,15 (9,236)	8,68 (31,629)
Median	48,00	48,00	1,00	2,00	38,00	46,00	2,00	4,40
Min; Max	17; 52	33; 52	−14; 26	−28; 118,2	18; 51	19; 50	−16; 20	−42,1; 87
Die absolute und die prozentuale Veränderung zur Baseline ist nur für Patienten dargestellt, von denen zur Baseline und zur jeweiligen Studienvisite Daten vorlagen. Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation. Die Werte der FACIT-Fatigue-Skala reichen von 0 bis 52, wobei höhere Werte weniger Fatigue und eine höhere Lebensqualität anzeigen.								

Tabelle 4-248: Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert an Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM nach Region aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab

Studienvisite	Statistik	Ravulizumab (N=97)	Eculizumab (N=98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Nordamerika				
Tag 8	LS-Mittelwert (SEM)	0,76 (0,902)	2,44 (1,025)	−1,68 (1,025)
	95 %-KI	(−1,12; 2,63)	(0,31; 4,56)	(−3,81; 0,45)
Tag 29	LS-Mittelwert (SEM)	0,92 (1,170)	1,25 (1,289)	−0,33 (1,490)
	95 %-KI	(−1,49; 3,33)	(−1,39; 3,90)	(−3,43; 2,76)
Tag 71	LS-Mittelwert (SEM)	−0,91 (2,016)	−0,56 (2,147)	−0,35 (2,801)
	95 %-KI	(−5,08; 3,26)	(−4,99; 3,86)	(−6,17; 5,47)
Tag 127	LS-Mittelwert (SEM)	0,01 (1,345)	2,16 (1,463)	−2,15 (1,775)
	95 %-KI	(−2,77; 2,78)	(−0,85; 5,17)	(−5,85; 1,54)
Tag 183	LS-Mittelwert (SEM)	0,34 (1,621)	2,07 (1,742)	−1,73 (2,207)
	95 %-KI	(−3,01; 3,69)	(−1,52; 5,65)	(−6,32; 2,86)
Europa				
Tag 8	LS-Mittelwert (SEM)	0,75 (0,978)	0,68 (0,955)	0,07 (1,214)
	95 %-KI	(−1,18; 2,68)	(−1,20; 2,57)	(−2,33; 2,47)
Tag 29	LS-Mittelwert (SEM)	2,12 (0,825)	0,46 (0,771)	1,66 (0,939)
	95 %-KI	(0,49; 3,75)	(−1,06; 1,99)	(−0,20; 3,51)
Tag 71	LS-Mittelwert (SEM)	0,75 (0,934)	−0,13 (0,876)	0,88 (1,114)
	95 %-KI	(−1,10; 2,59)	(−1,86; 1,60)	(−1,33; 3,08)
Tag 127	LS-Mittelwert (SEM)	1,41 (0,935)	−0,11 (0,873)	1,52 (1,114)
	95 %-KI	(−0,44; 3,26)	(−1,84; 1,61)	(−0,68; 3,73)
Tag 183	LS-Mittelwert (SEM)	1,79 (0,841)	0,04 (0,787)	1,75 (0,965)
	95 %-KI	(0,13; 3,46)	(−1,51; 1,60)	(−0,16; 3,66)
Japan				
Tag 8	LS-Mittelwert (SEM)	2,33 (1,373)	1,16 (1,186)	1,17 (1,471)
	95 %-KI	(−0,69; 5,34)	(−1,46; 3,77)	(−2,13; 4,47)
Tag 29	LS-Mittelwert (SEM)	3,33 (2,083)	0,73 (1,874)	2,60 (2,593)
	95 %-KI	(−1,21; 7,87)	(−3,37; 4,83)	(−3,14; 8,34)
Tag 71	LS-Mittelwert (SEM)	3,83 (2,297)	0,44 (2,076)	3,39 (2,908)
	95 %-KI	(−1,15; 8,80)	(−4,07; 4,96)	(−3,00; 9,77)
Tag 127	LS-Mittelwert (SEM)	1,83 (4,746)	−1,99 (4,370)	3,81 (6,363)
	95 %-KI	(−8,57; 12,23)	(−11,57; 7,60)	(−10,18; 17,81)
Tag 183	LS-Mittelwert (SEM)	2,49 (3,229)	−1,13 (2,954)	3,62 (4,245)

	95 %-KI	(−4,56; 9,55)	(−7,60; 5,34)	(−5,73; 12,98)
Restliche Region Asien-Pazifik				
Tag 8	LS-Mittelwert (SEM)	3,88 (1,701)	3,85 (2,390)	0,03 (2,518)
	95 %-KI	(0,41; 7,35)	(−1,00; 8,71)	(−5,11; 5,17)
Tag 29	LS-Mittelwert (SEM)	4,23 (1,617)	3,08 (2,312)	1,15 (2,387)
	95 %-KI	(0,93; 7,53)	(−1,62; 7,79)	(−3,73; 6,03)
Tag 71	LS-Mittelwert (SEM)	3,01 (1,528)	3,24 (2,231)	−0,23 (2,247)
	95 %-KI	(−0,12; 6,14)	(−1,32; 7,79)	(−4,83; 4,38)
Tag 127	LS-Mittelwert (SEM)	3,66 (1,698)	3,08 (2,387)	0,58 (2,513)
	95 %-KI	(0,19; 7,13)	(−1,77; 7,94)	(−4,57; 5,72)
Tag 183	LS-Mittelwert (SEM)	3,42 (1,996)	2,39 (2,672)	1,03 (2,976)
	95 %-KI	(−0,65; 7,50)	(−3,02; 7,81)	(−5,05; 7,11)
p-Wert Interaktion Behandlung X Region = 0,6608				
p-Wert Interaktion Behandlung X Region X Studienvisite = 0,9995				
Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation. Die Schätzer basieren auf einem MMRM, die Behandlungsgruppe, die beobachtete Transfusionsvorgeschichte (ja/nein im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation) und den FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert zur Baseline, die Studienvisite und die Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe beinhaltet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet. Die p-Werte resultieren aus der MMRM-Analyse mit den zusätzlichen Interaktionstermen Behandlung X Region und Behandlung X Region X Studienvisite. Die Werte der FACIT-Fatigue-Skala reichen von 0 bis 52, wobei höhere Werte weniger Fatigue und eine höhere Lebensqualität anzeigen.				

Die Ergebnisse der für die Studie ALXN1210-PNH-302 a priori geplanten deskriptiven Subgruppenanalyse nach Region zur Veränderung der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte an Tag 183 (Woche 26) relativ zur Baseline sind in Tabelle 4-247 dargestellt. Tabelle 4-248 zeigt die Ergebnisse der explorativen, post-hoc anhand des MMRM durchgeführten Subgruppenanalyse. Für die Region Nordamerika wurde für jede Studienvisite im Mittel eine negative Differenz der Veränderung der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte zwischen den Behandlungsarmen und damit eine numerische Überlegenheit von Eculizumab gegenüber Ravulizumab beobachtet. Für die Regionen Europa und Japan zeigte sich dagegen im gesamten Studienverlauf bis Tag 183 im Mittel eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab. Auch in der restlichen Region Asien-Pazifik war die geschätzte mittlere Differenz der Veränderung der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte zwischen den Behandlungsarmen zu fast allen Studienvisiten positiv, was für eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab spricht. Es gab keine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) und der Region (p = 0,6608). Auch die Dreifachinteraktion von Behandlung, Region und Studienvisite war statistisch nicht signifikant (p = 0,9995). Damit lag auch für die Studie ALXN1210-PNH-302 keine Effektmodifikation durch die Region vor.

Subgruppenanalyse nach Ethnizität

Eine deskriptive Subgruppenanalyse nach Ethnizität war in den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 für die PEP jeweils a priori für die Unterscheidung zwischen der asiatischen, der kaukasischen und sonstigen Ethnie geplant. Im Rahmen einer explorativen, post-hoc, ohne Korrektur für multiples Testen durchgeführten Subgruppenanalyse wurde für jede Ethnizität und für jede Studienvisite die mittlere Veränderung der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte an Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM geschätzt (LS-Mittelwerte und 95 %-KI). Außerdem wurde für jede Studienvisite eine Schätzung der Differenz der Veränderung der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte zwischen den Behandlungsarmen vorgenommen (LS-Mittelwerte und 95 %-KI). Um eine potenzielle Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnizität statistisch zu testen, wurden dem Modell zusätzlich Terme für die Interaktion der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) mit dem Merkmal Ethnizität (asiatisch, kaukasisch, Sonstige) hinzugefügt (Behandlung X Ethnizität, Behandlung X Ethnizität X Studienvisite).

ALXN1210-PNH-301

Tabelle 4-249: Deskriptive Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert an Tag 183 (Woche 26) nach Ethnizität aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Statistik	Ravulizumab (N=125)				Eculizumab (N=121)			
	Beobachteter Wert zur Baseline	Beobachteter Wert an Tag 183 (Woche 26)	Absolute Veränderung zur Baseline an Tag 183 (Woche 26)	Prozentuale Veränderung zur Baseline an Tag 183 (Woche 26)	Beobachteter Wert zur Baseline	Beobachteter Wert an Tag 183 (Woche 26)	Absolute Veränderung zur Baseline an Tag 183 (Woche 26)	Prozentuale Veränderung zur Baseline an Tag 183 (Woche 26)
Asiatisch								
n	72	72	72	72	57	55	55	55
Mittelwert (SD)	37,28 (8,921)	43,79 (7,764)	6,51 (10,295)	25,93 (49,484)	38,82 (9,351)	43,53 (7,567)	5,09 (9,747)	22,32 (55,634)
Median	39,50	45,00	5,50	14,55	42,00	45,00	3,00	6,70
Min; Max	15,0; 51,0	14,0; 52,0	−18,0; 36,0	−45,0; 240,0	11,0; 50,0	7,0; 52,0	−12,0; 35,0	−46,2; 318,2
Kaukasisch								
n	43	43	43	43	51	51	51	51
Mittelwert (SD)	35,49 (10,668)	44,65 (8,223)	9,17 (11,372)	44,53 (88,785)	34,53 (11,060)	43,39 (7,922)	8,86 (10,513)	40,52 (60,912)
Median	37,00	48,00	8,00	20,00	36,00	46,00	7,00	18,40
Min; Max	7,0; 52,0	14,0; 52,0	−10,0; 36,0	−33,3; 485,7	12,0; 50,0	19,0; 52,0	−13,0; 35,0	−36,1; 291,7
Sonstige								
n	10	10	10	10	13	13	13	13
Mittelwert (SD)	37,20 (11,003)	44,40 (7,245)	7,20 (10,932)	32,19 (56,478)	38,15 (10,431)	44,85 (4,432)	6,69 (7,718)	27,35 (40,635)
Median	38,00	45,00	3,50	9,45	41,00	46,00	4,00	9,30
Min; Max	15,0; 52,0	28,0; 52,0	−7,0; 25,0	−20,0; 166,7	16,0; 50,0	36,0; 50,0	−3,0; 21,0	−6,1; 125,0

Die absolute und die prozentuale Veränderung zur Baseline ist nur für Patienten dargestellt, von denen zur Baseline und zur jeweiligen Studienvisite Daten vorlagen.
Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.
Die Werte der FACIT−Fatigue−Skala reichen von 0 bis 52, wobei höhere Werte weniger Fatigue und eine höhere Lebensqualität anzeigen.

Tabelle 4-250: Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert an Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM nach Ethnizität aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Studienvisite	Statistik	Ravulizumab (N=125)	Eculizumab (N=121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Asiatisch				
Tag 8	LS-Mittelwert (SEM)	2,04 (1,015)	1,32 (1,032)	0,72 (1,193)
	95 %-KI	(0,03; 4,05)	(−0,72; 3,36)	(−1,64; 3,09)
Tag 29	LS-Mittelwert (SEM)	3,81 (1,038)	3,81 (1,070)	0,01 (1,243)
	95 %-KI	(1,76; 5,87)	(1,69; 5,92)	(−2,45; 2,47)
Tag 71	LS-Mittelwert (SEM)	5,43 (1,073)	3,21 (1,110)	2,21 (1,307)
	95 %-KI	(3,31; 7,55)	(1,02; 5,41)	(−0,37; 4,80)
Tag 127	LS-Mittelwert (SEM)	6,36 (1,039)	3,21 (1,075)	3,15 (1,246)
	95 %-KI	(4,30; 8,41)	(1,08; 5,33)	(0,68; 5,62)
Tag 183	LS-Mittelwert (SEM)	5,26 (1,091)	4,29 (1,142)	0,97 (1,347)
	95 %-KI	(3,10; 7,41)	(2,03; 6,55)	(−1,70; 3,63)
Kaukasisch				
Tag 8	LS-Mittelwert (SEM)	4,24 (0,956)	4,23 (0,987)	0,01 (1,184)
	95 %-KI	(2,34; 6,14)	(2,27; 6,19)	(−2,34; 2,37)
Tag 29	LS-Mittelwert (SEM)	7,58 (1,161)	6,72 (1,160)	0,86 (1,483)
	95 %-KI	(5,27; 9,88)	(4,42; 9,02)	(−2,09; 3,80)
Tag 71	LS-Mittelwert (SEM)	7,50 (1,063)	7,11 (1,078)	0,39 (1,340)
	95 %-KI	(5,39; 9,61)	(4,97; 9,25)	(−2,27; 3,06)
Tag 127	LS-Mittelwert (SEM)	7,57 (1,306)	7,07 (1,284)	0,50 (1,691)
	95 %-KI	(4,98; 10,16)	(4,53; 9,61)	(−2,86; 3,86)
Tag 183	LS-Mittelwert (SEM)	8,99 (1,182)	8,21 (1,178)	0,78 (1,513)
	95 %-KI	(6,64; 11,34)	(5,87; 10,54)	(−2,23; 3,79)
Sonstige				
Tag 8	LS-Mittelwert (SEM)	2,58 (2,993)	0,07 (2,304)	2,51 (2,802)
	95 %-KI	(−3,78; 8,94)	(−4,88; 5,02)	(−3,71; 8,73)
Tag 29	LS-Mittelwert (SEM)	7,16 (2,867)	3,40 (2,241)	3,75 (2,606)
	95 %-KI	(1,23; 13,08)	(−1,23; 8,04)	(−1,73; 9,23)
Tag 71	LS-Mittelwert (SEM)	6,26 (3,350)	1,99 (2,692)	4,26 (3,466)
	95 %-KI	(−0,60; 13,12)	(−3,54; 7,53)	(−2,97; 11,50)
Tag 127	LS-Mittelwert (SEM)	7,66 (2,891)	4,69 (2,245)	2,97 (2,634)
	95 %-KI	(1,67; 13,64)	(0,01; 9,36)	(−2,71; 8,65)
Tag 183	LS-Mittelwert (SEM)	5,86 (2,786)	5,99 (2,141)	−0,14 (2,425)

	95 %-KI	(0,10; 11,61)	(1,57; 10,42)	(−5,24; 4,96)
p-Wert Interaktion Behandlung X Ethnizität = 0,6947				
p-Wert Interaktion Behandlung X Ethnizität X Studienvisite = 0,5897				
Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation. Die Schätzer basieren auf einem MMRM, die Behandlungsgruppe, die beobachteten Stratifizierungsmerkmale zur Randomisierung (Transfusionsvorgeschichte und Screening-LDH-Spiegel) und den FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert zur Baseline, die Studienvisite und die Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe beinhaltet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet. Die p-Werte resultieren aus der MMRM-Analyse mit den zusätzlichen Interaktionstermen Behandlung X Ethnizität und Behandlung X Ethnizität X Studienvisite. Die Werte der FACIT-Fatigue-Skala reichen von 0 bis 52, wobei höhere Werte weniger Fatigue und eine höhere Lebensqualität anzeigen.				

Die Ergebnisse der für die Studie ALXN1210-PNH-301 a priori geplanten deskriptiven Subgruppenanalyse nach Ethnizität zur Veränderung der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte an Tag 183 (Woche 26) relativ zur Baseline sind in Tabelle 4-249 dargestellt. Tabelle 4-250 zeigt die Ergebnisse der explorativen, post-hoc anhand des MMRM durchgeführten Subgruppenanalyse. Für Patienten aller Ethnien war die Differenz der Veränderung der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte zwischen den Behandlungsarmen zu fast allen Studienvisiten positiv, was für eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab spricht. Es gab keine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) und der Ethnizität (p = 0,6947). Auch die Dreifachinteraktion von Behandlung, Ethnizität und Studienvisite war statistisch nicht signifikant (p = 0,5897). Damit lag in der Studie ALXN1210-PNH-301 keine Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnizität vor.

ALXN1210-PNH-302

Tabelle 4-251: Deskriptive Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert an Tag 183 (Woche 26) nach Ethnizität aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab

Statistik	Ravulizumab (N=97)				Eculizumab (N=98)			
	Beobachteter Wert zur Baseline	Beobachteter Wert an Tag 183 (Woche 26)	Absolute Veränderung zur Baseline an Tag 183 (Woche 26)	Prozentuale Veränderung zur Baseline an Tag 183 (Woche 26)	Beobachteter Wert zur Baseline	Beobachteter Wert an Tag 183 (Woche 26)	Absolute Veränderung zur Baseline an Tag 183 (Woche 26)	Prozentuale Veränderung zur Baseline an Tag 183 (Woche 26)
Asiatisch								
n	23	23	23	23	19	19	19	19
Mittelwert (SD)	44,22 (9,120)	45,22 (5,784)	1,00 (8,660)	8,18 (33,603)	39,26 (8,974)	41,16 (11,505)	1,89 (9,327)	6,98 (30,636)
Median	47,00	46,00	2,00	4,00	41,00	47,00	2,00	4,40
Min; Max	17; 52	31; 52	−16; 26	−34; 118,2	18; 51	17; 51	−16; 20	−45,2; 87
Kaukasisch								
n	50	49	49	49	61	58	58	58
Mittelwert (SD)	40,42 (10,404)	43,06 (9,961)	2,71 (4,796)	6,96 (23,274)	40,62 (10,116)	41,10 (10,175)	0,28 (5,050)	1,81 (17,252)
Median	44,00	47,00	2,00	6,10	44,00	44,00	0,00	0,00
Min; Max	1; 52	0; 52	−10; 16	−100; 90,9	16; 52	15; 52	−14; 13	−48,3; 60
Sonstige								
n	24	24	24	24	18	18	18	18
Mittelwert (SD)	45,33 (6,302)	45,18 (7,353)	−0,15 (6,705)	0,53 (17,079)	42,44 (7,891)	42,89 (9,196)	0,44 (5,193)	0,89 (14,282)
Median	48,00	48,00	0,00	0,00	43,50	45,00	1,50	3,00
Min; Max	31; 52	26; 52	−19; 14	−41,3; 38,9	21; 51	15; 52	−10; 9	−28,6; 25

Die absolute und die prozentuale Veränderung zur Baseline ist nur für Patienten dargestellt, von denen zur Baseline und zur jeweiligen Studienvisite Daten vorlagen.
Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.
Die Werte der FACIT−Fatigue−Skala reichen von 0 bis 52, wobei höhere Werte weniger Fatigue und eine höhere Lebensqualität anzeigen.

Tabelle 4-252: Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert an Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM nach Ethnizität aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab

Studienvisite	Statistik	Ravulizumab (N=97)	Eculizumab (N=98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Asiatisch				
Tag 8	LS-Mittelwert (SEM)	3,30 (1,402)	1,53 (1,734)	1,77 (1,935)
	95 %-KI	(0,48; 6,13)	(−1,96; 5,02)	(−2,14; 5,68)
Tag 29	LS-Mittelwert (SEM)	3,95 (1,334)	1,84 (1,668)	2,11 (1,826)
	95 %-KI	(1,26; 6,64)	(−1,51; 5,20)	(−1,58; 5,80)
Tag 71	LS-Mittelwert (SEM)	2,61 (1,374)	2,16 (1,706)	0,45 (1,889)
	95 %-KI	(−0,16; 5,38)	(−1,27; 5,60)	(−3,37; 4,26)
Tag 127	LS-Mittelwert (SEM)	2,30 (1,786)	1,90 (2,119)	0,41 (2,540)
	95 %-KI	(−1,29; 5,90)	(−2,36; 6,15)	(−4,72; 5,53)
Tag 183	LS-Mittelwert (SEM)	2,52 (1,743)	1,63 (2,075)	0,89 (2,473)
	95 %-KI	(−0,99; 6,03)	(−2,53; 5,80)	(−4,10; 5,88)
Kaukasisch				
Tag 8	LS-Mittelwert (SEM)	1,70 (1,060)	2,13 (0,978)	−0,43 (1,300)
	95 %-KI	(−0,40; 3,80)	(0,20; 4,07)	(−3,01; 2,14)
Tag 29	LS-Mittelwert (SEM)	3,54 (0,873)	1,37 (0,779)	2,17 (0,993)
	95 %-KI	(1,82; 5,27)	(−0,17; 2,91)	(0,20; 4,14)
Tag 71	LS-Mittelwert (SEM)	1,84 (0,972)	0,39 (0,873)	1,45 (1,151)
	95 %-KI	(−0,08; 3,77)	(−1,33; 2,12)	(−0,83; 3,73)
Tag 127	LS-Mittelwert (SEM)	2,74 (0,986)	0,56 (0,885)	2,18 (1,172)
	95 %-KI	(0,79; 4,69)	(−1,19; 2,31)	(−0,14; 4,51)
Tag 183	LS-Mittelwert (SEM)	3,35 (0,818)	0,87 (0,736)	2,48 (0,911)
	95 %-KI	(1,73; 4,97)	(−0,58; 2,33)	(0,67; 4,29)
Sonstige				
Tag 8	LS-Mittelwert (SEM)	−0,63 (1,266)	−0,20 (1,392)	−0,43 (1,502)
	95 %-KI	(−3,18; 1,93)	(−3,01; 2,61)	(−3,47; 2,62)
Tag 29	LS-Mittelwert (SEM)	−0,96 (1,253)	−0,66 (1,368)	−0,31 (1,466)
	95 %-KI	(−3,50; 1,57)	(−3,42; 2,10)	(−3,27; 2,66)
Tag 71	LS-Mittelwert (SEM)	−1,41 (1,595)	−1,25 (1,791)	−0,16 (2,107)
	95 %-KI	(−4,61; 1,79)	(−4,85; 2,36)	(−4,42; 4,10)
Tag 127	LS-Mittelwert (SEM)	−0,89 (1,447)	−0,65 (1,576)	−0,24 (1,807)
	95 %-KI	(−3,80; 2,03)	(−3,83; 2,53)	(−3,90; 3,43)
Tag 183	LS-Mittelwert (SEM)	−1,11 (1,486)	−1,04 (1,631)	−0,07 (1,886)

	95 %-KI	(−4,09; 1,88)	(−4,32; 2,24)	(−3,88; 3,74)
p-Wert Interaktion Behandlung X Ethnizität = 0,6523				
p-Wert Interaktion Behandlung X Ethnizität X Studienvisite = 0,9726				
Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation. Die Schätzer basieren auf einem MMRM, die Behandlungsgruppe, die beobachtete Transfusionsvorgeschichte (ja/nein im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation) und den FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert zur Baseline, die Studienvisite und die Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe beinhaltet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet. Die p-Werte resultieren aus der MMRM-Analyse mit den zusätzlichen Interaktionstermen Behandlung X Ethnizität und Behandlung X Ethnizität X Studienvisite. Die Werte der FACIT-Fatigue-Skala reichen von 0 bis 52, wobei höhere Werte weniger Fatigue und eine höhere Lebensqualität anzeigen.				

Die Ergebnisse der für die Studie ALXN1210-PNH-302 a priori geplanten deskriptiven Subgruppenanalyse nach Ethnizität zur Veränderung der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte an Tag 183 (Woche 26) relativ zur Baseline sind in Tabelle 4-251 dargestellt. Tabelle 4-252 zeigt die Ergebnisse der explorativen, post-hoc anhand des MMRM durchgeführten Subgruppenanalyse. Für asiatische und kaukasische Patienten ergab sich für fast alle Studienvisiten eine positive geschätzte mittlere Differenz der Veränderung der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte zwischen den Behandlungsarmen und damit eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab. Bei Patienten sonstiger Ethnie war die mittlere Differenz zwischen den Behandlungsarmen zu allen Studienvisiten negativ. Diese Differenzwerte lagen jedoch alle im Bereich zwischen 0 und −0,5 Punkten. Es gab keine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) und der Ethnizität (p = 0,6523). Auch die Dreifachinteraktion von Behandlung, Ethnizität und Studienvisite war statistisch nicht signifikant (p = 0,9726). Damit lag auch in der Studie ALXN1210-PNH-302 keine Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnizität vor.

Subgruppenanalyse nach Transfusionsvorgeschichte

Eine deskriptive Subgruppenanalyse nach Transfusionsvorgeschichte war in der Studie ALXN1210-PNH-301 für die PEP a priori für die Anzahl der im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation verabreichten Einheiten an EK (0, 1–14, > 14 Einheiten) geplant. Im Rahmen einer explorativen, post-hoc, ohne Korrektur für multiples Testen durchgeführten Subgruppenanalyse wurde sowohl für die Studie ALXN1210-PNH-301 als auch für die Studie ALXN1210-PNH-302 für jede Kategorie der Transfusionsvorgeschichte und für jede Studienvisite die mittlere Veränderung der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte an Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM geschätzt (LS-Mittelwerte und 95 %-KI). Außerdem wurde für jede Studienvisite eine Schätzung der Differenz der Veränderung der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte zwischen den Behandlungsarmen vorgenommen (LS-Mittelwerte und 95 %-KI). Um eine potenzielle Effektmodifikation durch die Transfusionsvorgeschichte statistisch zu testen, wurden dem Modell zusätzlich Terme für die Interaktion der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) mit der Transfusionsvorgeschichte (0, 1–14, > 14 EK-Einheiten) hinzugefügt (Behandlung X Transfusionsvorgeschichte, Behandlung X Transfusionsvorgeschichte X Studienvisite).

ALXN1210-PNH-301

Tabelle 4-253: Deskriptive Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert an Tag 183 (Woche 26) nach Transfusionsvorgeschichte aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Statistik	Ravulizumab (N=125)				Eculizumab (N=121)			
	Beobachteter Wert zur Baseline	Beobachteter Wert an Tag 183 (Woche 26)	Absolute Veränderung zur Baseline an Tag 183 (Woche 26)	Prozentuale Veränderung zur Baseline an Tag 183 (Woche 26)	Beobachteter Wert zur Baseline	Beobachteter Wert an Tag 183 (Woche 26)	Absolute Veränderung zur Baseline an Tag 183 (Woche 26)	Prozentuale Veränderung zur Baseline an Tag 183 (Woche 26)
0 EK−Einheiten								
n	22	22	22	22	21	20	20	20
Mittelwert (SD)	34,45 (10,751)	44,59 (7,986)	10,14 (10,508)	51,40 (103,384)	37,71 (10,194)	46,15 (3,787)	9,05 (9,960)	37,69 (55,385)
Median	35,50	47,00	9,50	25,30	41,00	47,00	7,00	16,70
Min; Max	7,0; 49,0	14,0; 52,0	−8,0; 34,0	−36,4; 485,7	17,0; 50,0	40,0; 51,0	−3,0; 33,0	−6,3; 194,1
1−14 EK−Einheiten								
n	80	80	80	80	76	75	75	75
Mittelwert (SD)	38,11 (9,385)	44,41 (6,902)	6,30 (10,187)	26,38 (52,115)	36,75 (10,998)	43,89 (7,519)	7,31 (9,963)	33,44 (60,931)
Median	40,00	46,00	4,50	11,65	40,50	46,00	5,00	10,60
Min; Max	13,0; 52,0	20,0; 52,0	−18,0; 36,0	−45,0; 276,9	11,0; 50,0	7,0; 52,0	−12,0; 35,0	−46,2; 318,2
> 14 EK−Einheiten								
n	23	23	23	23	24	24	24	24
Mittelwert (SD)	33,70 (8,914)	42,74 (10,562)	9,04 (12,399)	37,50 (64,854)	36,88 (8,523)	40,63 (8,556)	3,75 (9,723)	16,18 (42,620)
Median	36,00	48,00	10,00	25,00	36,00	43,00	3,50	8,00
Min; Max	15,0; 46,0	14,0; 52,0	−10,0; 36,0	−33,3; 240,0	16,0; 49,0	19,0; 51,0	−13,0; 28,0	−36,1; 175,0

Die absolute und die prozentuale Veränderung zur Baseline ist nur für Patienten dargestellt, von denen zur Baseline und zur jeweiligen Studienvisite Daten vorlagen.
Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.
Die Werte der FACIT−Fatigue−Skala reichen von 0 bis 52, wobei höhere Werte weniger Fatigue und eine höhere Lebensqualität anzeigen.

Tabelle 4-254: Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert an Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM nach Transfusionsvorgeschichte aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Studienvisite	Statistik	Ravulizumab (N=125)	Eculizumab (N=121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
0 EK-Einheiten				
Tag 8	LS-Mittelwert (SEM)	3,45 (1,173)	4,38 (1,205)	−0,92 (1,664)
	95 %-KI	(1,07; 5,83)	(1,93; 6,82)	(−4,30; 2,45)
Tag 29	LS-Mittelwert (SEM)	6,23 (1,472)	8,23 (1,510)	−2,01 (2,094)
	95 %-KI	(3,25; 9,20)	(5,19; 11,28)	(−6,24; 2,22)
Tag 71	LS-Mittelwert (SEM)	7,95 (1,472)	8,57 (1,510)	−0,61 (2,095)
	95 %-KI	(4,98; 10,93)	(5,51; 11,62)	(−4,85; 3,62)
Tag 127	LS-Mittelwert (SEM)	8,55 (1,411)	8,22 (1,460)	0,32 (2,014)
	95 %-KI	(5,68; 11,41)	(5,26; 11,18)	(−3,77; 4,41)
Tag 183	LS-Mittelwert (SEM)	9,09 (1,399)	9,16 (1,457)	−0,07 (2,003)
	95 %-KI	(6,24; 11,94)	(6,20; 12,13)	(−4,15; 4,01)
1–14 EK-Einheiten				
Tag 8	LS-Mittelwert (SEM)	3,23 (0,970)	1,80 (0,979)	1,42 (1,038)
	95 %-KI	(1,31; 5,14)	(−0,13; 3,74)	(−0,63; 3,48)
Tag 29	LS-Mittelwert (SEM)	4,98 (1,022)	4,41 (1,047)	0,57 (1,145)
	95 %-KI	(2,96; 6,99)	(2,34; 6,47)	(−1,69; 2,83)
Tag 71	LS-Mittelwert (SEM)	6,39 (1,026)	4,09 (1,046)	2,29 (1,148)
	95 %-KI	(4,36; 8,41)	(2,03; 6,16)	(0,02; 4,56)
Tag 127	LS-Mittelwert (SEM)	6,91 (1,048)	4,98 (1,072)	1,93 (1,192)
	95 %-KI	(4,84; 8,98)	(2,87; 7,10)	(−0,43; 4,28)
Tag 183	LS-Mittelwert (SEM)	6,35 (1,008)	6,35 (1,030)	−0,00 (1,118)

	95 %-KI	(4,36; 8,34)	(4,32; 8,38)	(−2,21; 2,21)
> 14 EK-Einheiten				
Tag 8	LS-Mittelwert (SEM)	2,98 (1,743)	2,74 (1,870)	0,24 (1,890)
	95 %-KI	(−0,53; 6,49)	(−1,03; 6,51)	(−3,57; 4,06)
Tag 29	LS-Mittelwert (SEM)	7,85 (1,905)	3,95 (2,016)	3,90 (2,174)
	95 %-KI	(4,02; 11,68)	(−0,10; 8,00)	(−0,49; 8,29)
Tag 71	LS-Mittelwert (SEM)	5,81 (2,003)	3,49 (2,105)	2,32 (2,340)
	95 %-KI	(1,79; 9,83)	(−0,73; 7,71)	(−2,40; 7,03)
Tag 127	LS-Mittelwert (SEM)	7,07 (2,266)	2,32 (2,347)	4,75 (2,770)
	95 %-KI	(2,53; 11,61)	(−2,37; 7,02)	(−0,84; 10,33)
Tag 183	LS-Mittelwert (SEM)	6,94 (2,308)	2,86 (2,385)	4,07 (2,837)
	95 %-KI	(2,31; 11,57)	(−1,91; 7,64)	(−1,65; 9,79)
p-Wert Interaktion Behandlung X Transfusionsvorgeschichte = 0,4004				
p-Wert Interaktion Behandlung X Transfusionsvorgeschichte X Studienvisite = 0,2623				

Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

Die Schätzer basieren auf einem MMRM, die Behandlungsgruppe, die beobachteten Stratifizierungsmerkmale zur Randomisierung (Transfusionsvorgeschichte und Screening-LDH-Spiegel) und den FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert zur Baseline, die Studienvisite und die Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe beinhaltet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet.

Die p-Werte resultieren aus der MMRM-Analyse mit den zusätzlichen Interaktionstermen Behandlung X Transfusionsvorgeschichte und Behandlung X Transfusionsvorgeschichte X Studienvisite.

Die Werte der FACIT-Fatigue-Skala reichen von 0 bis 52, wobei höhere Werte weniger Fatigue und eine höhere Lebensqualität anzeigen.

Die Ergebnisse der für die Studie ALXN1210-PNH-301 a priori geplanten deskriptiven Subgruppenanalyse nach Transfusionsvorgeschichte zur Veränderung der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte an Tag 183 (Woche 26) relativ zur Baseline sind in Tabelle 4-253 dargestellt. Tabelle 4-254 zeigt die Ergebnisse der explorativen, post-hoc anhand des MMRM durchgeführten Subgruppenanalyse. Für Patienten, die im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation EK-Einheiten erhalten hatten, war die geschätzte mittlere Differenz der Veränderung der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte zwischen den Behandlungsarmen zu fast allen Studienvisiten positiv, was für eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab spricht. Bei Patienten, die im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation keine EK-Einheiten erhalten hatten, war die mittlere Differenz zwischen den Behandlungsarmen zu allen Studienvisiten bis auf Tag 127 negativ. Es gab keine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) und der Transfusionsvorgeschichte (p = 0,4004). Auch die Dreifachinteraktion von Behandlung, Transfusionsvorgeschichte und Studienvisite war statistisch nicht signifikant (p = 0,2623). Damit lag in der Studie ALXN1210-PNH-301 keine Effektmodifikation durch die Transfusionsvorgeschichte vor.

ALXN1210-PNH-302

Tabelle 4-255: Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert an Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM nach Transfusionsvorgeschichte aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab

Studienvisite	Statistik	Ravulizumab (N=97)	Eculizumab (N=98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Ja				
Tag 8	LS-Mittelwert (SEM)	5,32 (1,581)	−0,08 (1,708)	5,41 (2,333)
	95 %-KI	(2,18; 8,47)	(−3,48; 3,31)	(0,77; 10,05)
Tag 29	LS-Mittelwert (SEM)	4,42 (1,581)	−2,32 (1,647)	6,74 (2,291)
	95 %-KI	(1,28; 7,57)	(−5,59; 0,96)	(2,18; 11,30)
Tag 71	LS-Mittelwert (SEM)	3,77 (1,640)	−3,65 (1,647)	7,42 (2,331)
	95 %-KI	(0,51; 7,03)	(−6,93; −0,37)	(2,78; 12,05)
Tag 127	LS-Mittelwert (SEM)	3,96 (1,581)	1,18 (1,647)	2,78 (2,291)
	95 %-KI	(0,82; 7,11)	(−2,09; 4,46)	(−1,78; 7,34)
Tag 183	LS-Mittelwert (SEM)	4,12 (1,581)	1,77 (1,647)	2,35 (2,291)
	95 %-KI	(0,97; 7,26)	(−1,51; 5,04)	(−2,21; 6,91)
Nein				
Tag 8	LS-Mittelwert (SEM)	0,69 (0,650)	1,36 (0,656)	−0,67 (0,924)
	95 %-KI	(−0,58; 1,97)	(0,07; 2,65)	(−2,48; 1,15)
Tag 29	LS-Mittelwert (SEM)	2,00 (0,654)	1,21 (0,649)	0,79 (0,923)
	95 %-KI	(0,71; 3,28)	(−0,07; 2,48)	(−1,02; 2,60)

Tag 71	LS-Mittelwert (SEM)	0,63 (0,650)	0,65 (0,647)	−0,02 (0,918)
	95 %-KI	(−0,65; 1,91)	(−0,62; 1,92)	(−1,83; 1,78)
Tag 127	LS-Mittelwert (SEM)	1,17 (0,653)	0,13 (0,643)	1,04 (0,917)
	95 %-KI	(−0,12; 2,45)	(−1,14; 1,39)	(−0,76; 2,84)
Tag 183	LS-Mittelwert (SEM)	1,50 (0,651)	0,05 (0,648)	1,45 (0,919)
	95 %-KI	(0,22; 2,78)	(−1,22; 1,32)	(−0,36; 3,26)
p-Wert Interaktion Behandlung X Transfusionsvorgeschichte = 0,0579				
p-Wert Interaktion Behandlung X Transfusionsvorgeschichte X Studienvisite = 0,0037				
Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation. Die Schätzer basieren auf einem MMRM, die Behandlungsgruppe, die beobachtete Transfusionsvorgeschichte (ja/nein im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation) und den FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert zur Baseline, die Studienvisite und die Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe beinhaltet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet. Die p-Werte resultieren aus der MMRM-Analyse mit den zusätzlichen Interaktionstermen Behandlung X Transfusionsvorgeschichte und Behandlung X Transfusionsvorgeschichte X Studienvisite. Die Werte der FACIT-Fatigue-Skala reichen von 0 bis 52, wobei höhere Werte weniger Fatigue und eine höhere Lebensqualität anzeigen.				

Tabelle 4-255 zeigt die Ergebnisse der für die Studie ALXN1210-PNH-302 explorativ, post-hoc anhand des MMRM durchgeführten Subgruppenanalyse. Für Patienten, die im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation Transfusionen erhalten hatten, wurde zu allen Studienvisiten eine positive geschätzte mittlere Differenz der Veränderung der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte zwischen den Behandlungsarmen und damit eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab beobachtet. Für Patienten, die im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation keine Transfusionen erhalten hatten, zeigte sich im Studienverlauf im Hinblick auf die geschätzte mittlere Differenz der Veränderung der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte zwischen den Behandlungsarmen und die daraus ableitbare numerische Überlegenheit einer der beiden Wirkstoffe ein heterogenes Bild. Die Interaktion zwischen der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) und der Transfusionsvorgeschichte war statistisch nicht signifikant (p = 0,0579). Lediglich die Dreifachinteraktion von Behandlung, Transfusionsvorgeschichte und Studienvisite erreichte nominelle Signifikanz (p = 0,0037). Bei der Interpretation dieser Ergebnisse sind jedoch die große Zahl an post-hoc durchgeführten Subgruppenanalysen sowie deren explorative Natur zu berücksichtigen. Zudem waren die Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach Transfusionsvorgeschichte zwischen den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 nicht konsistent, sodass insgesamt keine Effektmodifikation durch die Transfusionsvorgeschichte angenommen werden kann.

4.3.1.3.10.6 Hämoglobin-Stabilisierung

Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu den einzelnen Subgruppenfaktoren sind für Studie ALXN1210-PNH-301 und Studie ALXN1210-PNH-302 im folgenden Abschnitt dargestellt. Es wurden in beiden Studien (Studie ALXN1210-PNH-301 und Studie ALXN1210-PNH-302) keine sensitiven Subgruppen identifiziert.

Subgruppenanalyse nach Geschlecht

Eine deskriptive Subgruppenanalyse zum Anteil der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung nach Geschlecht war in den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 für die primäre Evaluationsphase jeweils a priori geplant. Im Rahmen einer explorativen, post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse wurde für jede Geschlechtergruppe für den prozentualen Anteil der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung die OR für das Erreichen von Hämoglobin-Stabilisierung unter der Behandlung mit Ravulizumab bzw. Eculizumab berechnet. Der Breslow-Day-Test auf Homogenität der OR der Geschlechtergruppen wurde verwendet, um die Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht statistisch zu testen.

ALXN1210-PNH-301

Tabelle 4-256: Anteil der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung bis Tag 183 (Woche 26) nach Geschlecht aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab	OR
Männlich				
n	65	69	–	–
Patienten, die bis Tag 183 (Woche 26) Hämoglobin-Stabilisierung erreichten				
Anzahl der Patienten (n)	43	49	–	–
Prozentualer Anteil (%)	66,2	71,0	–4,9	0,80
95 %-KI	(53,35; 77,43)	(58,84; 81,31)	(–21,81; 11,93)	–
Weiblich				
n	60	52	–	–
Patienten, die bis Tag 183 (Woche 26) Hämoglobin-Stabilisierung erreichten				
Anzahl der Patienten (n)	42	29	–	–
Prozentualer Anteil (%)	70,0	55,8	14,2	1,85
95 %-KI	(56,79; 81,15)	(41,33; 69,53)	(–4,39; 32,12)	–
			p-Wert	0,1214

Der prozentuale Anteil basiert auf der Gesamtzahl der Patienten in jeder Geschlechterkategorie und Behandlungsgruppe.
Das KI für die Differenz des prozentualen Anteils wurde mithilfe eines exakten unbedingten Ansatzes berechnet.
Der p-Wert basiert auf dem Breslow-Day-Test auf Homogenität der OR der Geschlechtergruppen.

Die Ergebnisse der deskriptiven sowie der explorativen, post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse zum Anteil der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung nach Geschlecht sind in Tabelle 4-256 dargestellt. Es zeigte sich zwischen den Geschlechtergruppen eine heterogene Verteilung. Bei Männern erreichte unter der Behandlung mit Ravulizumab mit einem Behandlungsunterschied von –4,9 % (95 %-KI = [–21,8; 11,9]; OR = 0,80) ein

geringerer Anteil Hämoglobin-Stabilisierung als unter der Behandlung mit Eculizumab, was einer numerischen Überlegenheit von Eculizumab gegenüber Ravulizumab entspricht. Bei Frauen dagegen erreichten unter der Behandlung mit Ravulizumab 14,2 % (95 %-KI = [–4,4; 32,1]; OR = 1,85) mehr Patienten Hämoglobin-Stabilisierung als unter der Behandlung mit Eculizumab, was einer numerischen Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab entspricht. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den OR der beiden Geschlechtergruppen (p = 0,1214). Somit zeigte sich in Studie ALXN1210-PNH-301 für den Anteil der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung keine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten.

ALXN1210-PNH-302

Tabelle 4-257: Anteil der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung bis Woche 26 nach Geschlecht aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab	OR
Männlich				
n	50	48	–	–
Patienten, die bis Tag 183 (Woche 26) Hämoglobin-Stabilisierung erreichten				
Anzahl der Patienten (n)	39	39	–	–
Prozentualer Anteil (%)	78,0	81,3	–3,2	0,82
95 %-KI	(64,04; 88,47)	(67,37; 91,05)	(–22,62; 16,68)	–
Weiblich				
n	47	50	–	–
Patienten, die bis Tag 183 (Woche 26) Hämoglobin-Stabilisierung erreichten				
Anzahl der Patienten (n)	35	35	–	–
Prozentualer Anteil (%)	74,5	70,0	4,5	1,25
95 %-KI	(59,65; 86,06)	(55,39; 82,14)	(–15,68; 23,87)	–
			p-Wert	0,5319

Der prozentuale Anteil basiert auf der Gesamtzahl der Patienten in jeder Geschlechterkategorie und Behandlungsgruppe.
Das KI für die Differenz des prozentualen Anteils wurde mithilfe eines exakten unbedingten Ansatzes berechnet.
Der p-Wert basiert auf dem Breslow-Day-Test auf Homogenität der OR der Geschlechtergruppen.

Die Ergebnisse der deskriptiven sowie der explorativen, post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse zum Anteil der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung nach Geschlecht sind in Tabelle 4-257 dargestellt. Es zeigte sich zwischen den Geschlechtergruppen eine heterogene Verteilung. Bei Männern erreichte unter der Behandlung mit Ravulizumab mit einem Behandlungsunterschied von –3,2 % (95 %-KI = [–22,6; 16,7]; OR = 0,82) ein

geringerer Anteil der Patienten Hämoglobin-Stabilisierung als unter der Behandlung mit Eculizumab, was einer numerischen Überlegenheit von Eculizumab gegenüber Ravulizumab entspricht. Bei Frauen dagegen erreichten unter der Behandlung mit Ravulizumab 4,5 % (95 %-KI = [–15,7; 23,9]; OR = 1,25) mehr Patienten Hämoglobin-Stabilisierung als unter der Behandlung mit Eculizumab, was einer numerischen Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab entspricht. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den OR der beiden Geschlechtergruppen (p = 0,5319). Somit zeigte sich auch in Studie ALXN1210-PNH-302 für den Anteil der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung keine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten.

Insgesamt lag somit in beiden Studien (ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302) für den Anteil der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung keine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten vor.

Subgruppenanalyse nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation

Eine deskriptive Subgruppenanalyse nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation war in den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 für den Anteil der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung für die primäre Evaluationsphase jeweils a priori für die zwei Altersgruppen 18–65 Jahre und > 65 Jahre geplant. Im Rahmen einer explorativen, post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse wurde für jede Altersgruppe für den prozentualen Anteil der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung die OR für das Erreichen von Hämoglobin-Stabilisierung unter der Behandlung mit Ravulizumab bzw. Eculizumab berechnet. Der Breslow-Day-Test auf Homogenität der OR der Altersgruppen wurde verwendet, um die Effektmodifikation durch das Merkmal Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation statistisch zu testen.

ALXN1210-PNH-301

Tabelle 4-258: Anteil der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung bis Tag 183 (Woche 26) nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab	OR
18–65 Jahre				
n	111	103	–	–
Patienten, die bis Tag 183 (Woche 26) Hämoglobin-Stabilisierung erreichten				
Anzahl der Patienten (n)	81	72	–	–
Prozentualer Anteil (%)	73,0	69,9	3,1	1,16
95 %-KI	(63,72; 80,96)	(60,08; 78,55)	(–10,32; 16,41)	–
> 65 Jahre				
n	14	18	–	–
Patienten, die bis Tag 183				

Variable	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab	OR
(Woche 26) Hämoglobin-Stabilisierung erreichten				
Anzahl der Patienten (n)	4	6	–	–
Prozentualer Anteil (%)	28,6	33,3	–4,8	0,80
95 %-KI	(8,39; 58,10)	(13,34; 59,01)	(–38,18; 29,76)	–
p-Wert				0,6528

Der prozentuale Anteil basiert auf der Gesamtzahl der Patienten in jeder Altersgruppe und Behandlungsgruppe.
Das KI für die Differenz des prozentualen Anteils wurde mithilfe eines exakten unbedingten Ansatzes berechnet.
Der p-Wert basiert auf dem Breslow-Day-Test auf Homogenität der OR der Altersgruppen.

Die Ergebnisse der deskriptiven sowie der explorativen, post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse zum Anteil der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation sind in dargestellt. Es zeigte sich zwischen den Geschlechtergruppen eine heterogene Verteilung, und Patienten in einem Alter von > 65 Jahren erreichten generell deutlich weniger häufig Hämoglobin-Stabilisierung. Bei Patienten in einem Alter von 18–65 Jahren erreichte unter der Behandlung mit Ravulizumab mit einem Behandlungsunterschied von 3,1 % (95 %-KI = [–10,3; 16,4]; OR = 1,16) ein höherer Anteil der Patienten Hämoglobin-Stabilisierung als unter der Behandlung mit Eculizumab, was einer numerischen Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab entspricht. Bei Patienten in einem Alter von > 65 Jahren erreichte unter der Behandlung mit Ravulizumab mit einem Behandlungsunterschied von –4,8 % (95 %-KI = [–38,2; 29,8]; OR = 0,80) ein geringerer Anteil Hämoglobin-Stabilisierung als unter der Behandlung mit Eculizumab, was einer numerischen Überlegenheit von Eculizumab gegenüber Ravulizumab entspricht. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den OR der beiden Geschlechtergruppen (p = 0,6528). Somit zeigte sich in Studie ALXN1210-PNH-301 für den Anteil der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung keine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten.

ALXN1210-PNH-302

Tabelle 4-259: Anteil der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung bis Tag 183 (Woche 26) nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab	OR
18–65 Jahre				
n	85	84	–	–
Patienten, die bis Tag 183 (Woche 26) Hämoglobin-Stabilisierung erreichten				
Anzahl der Patienten (n)	66	64		
Prozentualer Anteil (%)	77,6	76,2	1,5	1,09

Variable	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab	OR
95 %-KI	(67,31; 85,97)	(65,65; 84,81)	(–13,82; 16,14)	–
> 65 Jahre				
n	12	14	–	–
Patienten, die bis Tag 183 (Woche 26) Hämoglobin-Stabilisierung erreichten				
Anzahl der Patienten (n)	8	10		
Prozentualer Anteil (%)	66,7	71,4	–4,8	0,80
95 %-KI	(34,89; 90,08)	(41,90; 91,61)	(–41,14; 33,65)	–
p-Wert				0,7416

Der prozentuale Anteil basiert auf der Gesamtzahl der Patienten in jeder Altersgruppe und Behandlungsgruppe.
Das KI für die Differenz des prozentualen Anteils wurde mithilfe eines exakten unbedingten Ansatzes berechnet.
Der p-Wert basiert auf dem Breslow-Day-Test auf Homogenität der OR der Altersgruppen.

Die Ergebnisse der deskriptiven sowie der explorativen, post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse zum Anteil der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation sind in Tabelle 4-259 dargestellt. Es zeigte sich zwischen den Geschlechtergruppen eine heterogene Verteilung. Bei Patienten in einem Alter von 18–65 Jahren erreichte unter der Behandlung mit Ravulizumab mit einem Behandlungsunterschied von 1,5 % (95 %-KI = [–13,82; 16,14]; OR = 1,09) ein höherer Anteil der Patienten Hämoglobin-Stabilisierung als unter der Behandlung mit Eculizumab, was einer numerischen Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab entspricht. Bei Patienten in einem Alter von > 65 Jahren erreichte unter der Behandlung mit Ravulizumab mit einem Behandlungsunterschied von –4,8 % (95 %-KI = [–41,14; 33,65]; OR = 0,80) ein geringerer Anteil Hämoglobin-Stabilisierung als unter der Behandlung mit Eculizumab, was einer numerischen Überlegenheit von Eculizumab gegenüber Ravulizumab entspricht. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den OR der beiden Geschlechtergruppen (p = 0,7416). Somit zeigte sich auch in Studie ALXN1210-PNH-302 für den Anteil der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung keine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten.

Insgesamt lag somit in beiden Studien (ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302) für den Anteil der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung keine Effektmodifikation durch das Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation vor.

Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere (Screening-LDH-Spiegel)

Eine deskriptive Subgruppenanalyse des Anteils der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung nach Krankheitsschwere gemessen am LDH-Spiegel zum Zeitpunkt des Screenings war in der Studie ALXN1210-PNH-301 für die primäre Evaluationsphase a priori für die zwei Kategorien der LDH-Spiegel 1,5-fach ULN < LDH < 3-fach ULN und LDH ≥ 3-fach ULN

geplant. Im Rahmen einer explorativen, post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse wurde für jede LDH-Gruppe für den prozentualen Anteil der Patienten, die Hämoglobin-Stabilisierung erreichten, die OR für das Erreichen von Hämoglobin-Stabilisierung unter der Behandlung mit Ravulizumab bzw. Eculizumab berechnet. Der Breslow-Day-Test auf Homogenität der OR der LDH-Gruppen wurde verwendet, um die Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsschwere statistisch zu testen.

Da alle Patienten der Studie ALXN1210-PNH-302 vor Studienbeginn bereits mit Eculizumab behandelt worden waren und sich klinisch stabil zeigten, waren die LDH-Spiegel der Patienten zum Screening sehr homogen. Zudem war für den Einschluss in die Studie ein LDH-Spiegel von ≤ 1,5-fach ULN notwendig. Aufgrund dieser durch die Vorbehandlung mit Eculizumab bedingten Homogenität des Patientenkollektivs der Studie ALXN1210-PNH-302 hinsichtlich der Krankheitsschwere wurde auf eine Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere verzichtet.

ALXN1210-PNH-301

Tabelle 4-260: Anteil der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung bis Tag 183 (Woche 26) nach Krankheitsschwere (Screening-LDH-Spiegel) aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab	OR
1,5-fach ULN < LDH < 3-fach ULN				
n	18	16	–	–
Patienten, die bis Tag 183 (Woche 26) Hämoglobin-Stabilisierung erreichten				
Anzahl der Patienten (n)	13	11	–	–
Prozentualer Anteil (%)	72,2	68,8	3,5	1,18
95 %-KI	(46,52; 90,31)	(41,34; 88,98)	(–30,10; 35,61)	–
LDH ≥ 3-fach ULN				
n	107	105	–	–
Patienten, die bis Tag 183 (Woche 26) Hämoglobin-Stabilisierung erreichten				
Anzahl der Patienten (n)	72	67	–	–
Prozentualer Anteil (%)	67,3	63,8	3,5	1,17
95 %-KI	(57,55; 76,05)	(53,85; 72,96)	(–10,15; 16,67)	–
p-Wert				0,9873

Der ULN für LDH ist 246 U/L.
Der prozentuale Anteil basiert auf der Gesamtzahl der Patienten in jeder LDH-Gruppe und Behandlungsgruppe.
Das KI für die Differenz des prozentualen Anteils wurde mithilfe eines exakten unbedingten Ansatzes berechnet.
Der p-Wert basiert auf dem Breslow-Day-Test auf Homogenität der OR der LDH-Gruppen.

Die Ergebnisse der deskriptiven sowie der explorativen, post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere sind in Tabelle 4-260 dargestellt. In beiden LDH-Gruppen erreichte unter der Behandlung mit Ravulizumab ein höherer Anteil der Patienten Hämoglobin-Stabilisierung als unter der Behandlung mit Eculizumab. In der Patientengruppe mit einem LDH zwischen 1,5-fach ULN und < 3-fach ULN war der prozentuale Anteil der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung in der Ravulizumab-Gruppe um 3,5 % (95 %-KI = (–30,1; 35,6]) höher als in der Eculizumab-Gruppe, was einer numerischen Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab entspricht. Die OR für diese LDH-Gruppe betrug 1,18. In der Patientengruppe mit einem LDH ≥ 3-fach war der prozentuale Anteil der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung unter der Behandlung mit Ravulizumab um 3,5 % (95 %-KI = –10,2; 16,7]) höher als unter der Behandlung mit Eculizumab, was ebenfalls einer numerischen Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab entspricht. Die OR für diese LDH-Gruppe betrug 1,17. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den OR der beiden LDH-Gruppen (p = 0,9873). Somit lag in Studie ALXN1210-PNH-301 keine Effektmodifikation für den Anteil der Patienten, die Hämoglobin-Stabilisierung erreichten, durch das Merkmal Krankheitsschwere (Screening-LDH-Spiegel) vor.

Subgruppenanalyse nach Region

Eine deskriptive Subgruppenanalyse nach Region war für den Anteil der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung in den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 für die primäre Evaluationsphase jeweils a priori für die Regionen Nordamerika, Europa, Japan, Restliche Region Asien-Pazifik und Lateinamerika (nur in Studie ALXN1210-PNH-301) geplant. Im Rahmen einer explorativen, post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse wurde für jede Region für den prozentualen Anteil der Patienten, die Hämoglobin-Stabilisierung erreichten, die OR für das Erreichen von Hämoglobin-Stabilisierung unter der Behandlung mit Ravulizumab bzw. Eculizumab berechnet. Der Breslow-Day-Test auf Homogenität der OR der Regionen wurde verwendet, um die Effektmodifikation durch den Faktor Region statistisch zu testen.

ALXN1210-PNH-301

Tabelle 4-261: Anteil der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung bis Tag 183 (Woche 26) nach Region aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab	OR
Nordamerika				
n	5	4	–	–
Patienten, die bis Tag 183 (Woche 26) Hämoglobin-Stabilisierung erreichten				
Anzahl der Patienten (n)	3	4	–	–

Variable	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab	OR
Prozentualer Anteil (%)	60,0	100,0	–40,0	0,00
95 %-KI	(14,66; 94,73)	(39,76; 100,00)	(–85,52; 26,16)	–
Europa				
n	44	47	–	–
Patienten, die bis Tag 183 (Woche 26) Hämoglobin-Stabilisierung erreichten				
Anzahl der Patienten (n)	32	31	–	–
Prozentualer Anteil (%)	72,7	66,0	6,8	1,38
95 %-KI	(57,21; 85,04)	(50,69; 79,14)	(–13,98; 26,86)	–
Japan				
n	19	15	–	–
Patienten, die bis Tag 183 (Woche 26) Hämoglobin-Stabilisierung erreichten				
Anzahl der Patienten (n)	13	8	–	–
Prozentualer Anteil (%)	68,4	53,3	15,1	1,90
95 %-KI	(43,45; 87,42)	(26,59; 78,73)	(–19,11; 46,91)	–
Restliche Region Asien-Pazifik				
n	48	42	–	–
Patienten, die bis Tag 183 (Woche 26) Hämoglobin-Stabilisierung erreichten				
Anzahl der Patienten (n)	30	24	–	–
Prozentualer Anteil (%)	62,5	57,1	5,4	1,25
95 %-KI	(47,35; 76,05)	(40,96; 72,28)	(–15,35; 25,80)	–
Lateinamerika				
n	9	13	–	–
Patienten, die bis Tag 183 (Woche 26) Hämoglobin-Stabilisierung erreichten				
Anzahl der Patienten (n)	7	11	–	–
Prozentualer Anteil (%)	77,8	84,6	–6,8	0,64
95 %-KI	(39,99; 97,19)	(54,55; 98,08)	(–47,36; 34,03)	–
p-Wert				0,5228

Der prozentuale Anteil basiert auf der Gesamtzahl der Patienten in jeder Region und Behandlungsgruppe.
Das KI für die Differenz des prozentualen Anteils wurde mithilfe eines exakten unbedingten Ansatzes berechnet.
Der p-Wert basiert auf dem Breslow-Day-Test auf Homogenität der OR der Regionen.

Die Ergebnisse der deskriptiven sowie der explorativen, post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse nach Region in Studie ALXN1210-PNH-301 sind in Tabelle 4-261 dargestellt. In Europa, der Region mit dem höchsten Patientenanteil, war der prozentuale Anteil der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung unter der Behandlung mit Ravulizumab um 6,8 % (95 %-KI = [–14,0; 26,9]) höher als unter der Behandlung mit Eculizumab. Die OR für die Region betrug 1,38. Auch in der restlichen Region Asien-Pazifik war der prozentuale Anteil der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung unter der Behandlung mit Ravulizumab um 5,4 % (95 %-KI = [–15,4; 25,8]) höher als unter der Behandlung mit Eculizumab. Die OR für die Region betrug hier 1,25. In Japan lag der prozentuale Anteil der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung unter der Behandlung mit Ravulizumab ebenfalls um 15,1 % (95 %-KI = [–19,1; 46,9]) höher, die OR betrug 1,90. Innerhalb dieser drei Regionen zeigte sich somit eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab. In der Region Nordamerika waren den Behandlungsgruppen nur 5 Patienten oder weniger zugeteilt. Hier erreichten 60,0 % (95 %-KI = [14,7; 94,7]) der Patienten in der Ravulizumab-Gruppe und alle Patienten in der Eculizumab-Gruppe (95 %-KI = [39,76; 100,00]) Hämoglobin-Stabilisierung. Die OR betrug 0,0. In Lateinamerika war der prozentuale Anteil der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung unter der Behandlung mit Ravulizumab um –6,8 % (95 %-KI = [47,36; 34,03]) niedriger als unter der Behandlung mit Eculizumab, was einer numerischen Überlegenheit von Eculizumab gegenüber Ravulizumab entspricht. Die OR für diese Region betrug 0,64. Insgesamt zeigte sich für die Mehrzahl der Regionen eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab. Der Breslow-Day-Test zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den OR der Regionen (p = 0,5228). Somit konnte in Studie ALXN1210-PNH-301 für den Anteil der Patienten, die Hämoglobin-Stabilisierung erreichten, keine Effektmodifikation durch die Region nachgewiesen werden.

ALXN1210-PNH-302

Tabelle 4-262: Anteil der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung bis Tag 183 (Woche 26) nach Region aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab	OR
Nordamerika				
n	12	12	–	–
Patienten, die bis Tag 183 (Woche 26) Hämoglobin-Stabilisierung erreichten				
Anzahl der Patienten (n)	8	11	–	–
Prozentualer Anteil (%)	66,7	91,7	–25,0	0,18
95 %-KI	(34,89; 90,08)	(61,52; 99,79)	(–62,40; 18,81)	–
Europa				

Variable	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab	OR
n	62	66	–	–
Patienten, die bis Tag 183 (Woche 26) Hämoglobin-Stabilisierung erreichten				
Anzahl der Patienten (n)	49	50	–	–
Prozentualer Anteil (%)	79,0	75,8	3,3	1,21
95 %-KI	(66,82; 88,34)	(63,64; 85,46)	(–14,11; 20,63)	–
Japan				
n	6	7	–	–
Patienten, die bis Tag 183 (Woche 26) Hämoglobin-Stabilisierung erreichten				
Anzahl der Patienten (n)	4	2	–	–
Prozentualer Anteil (%)	66,7	28,6	38,1	5,00
95 %-KI	(22,28; 95,67)	(3,67; 70,96)	(–20,89; 80,47)	–
Restliche Region Asien-Pazifik				
n	17	13	–	–
Patienten, die bis Tag 183 (Woche 26) Hämoglobin-Stabilisierung erreichten				
Anzahl der Patienten (n)	13	11	–	–
Prozentualer Anteil (%)	76,5	84,6	–8,1	0,59
95 %-KI	(50,10; 93,19)	(54,55; 98,08)	(–41,97; 27,86)	–
p-Wert				0,1987

Der prozentuale Anteil basiert auf der Gesamtzahl der Patienten in jeder Region und Behandlungsgruppe.
Das KI für die Differenz des prozentualen Anteils wurde mithilfe eines exakten unbedingten Ansatzes berechnet.
Der p-Wert basiert auf dem Breslow-Day-Test auf Homogenität der OR der Regionen.

Die Ergebnisse der deskriptiven sowie der explorativen, post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse nach Region in Studie ALXN1210-PNH-302 sind in Tabelle 4-262 dargestellt. In Europa, der Region mit dem höchsten Patientenanteil, war der prozentuale Anteil der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung unter der Behandlung mit Ravulizumab um 3,3 % (95 %-KI = [–14,11; 20,63]) höher als unter der Behandlung mit Eculizumab. Die OR für die Region betrug 1,21. Auch in Japan lag der prozentuale Anteil der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung unter der Behandlung mit Ravulizumab um 38,1 % (95 %-KI = [–20,89; 80,47]) höher, die OR betrug 5,00. Innerhalb dieser beiden Regionen zeigte sich somit eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab. In der Region Nordamerika betrug die Behandlungsdifferenz hinsichtlich des Anteils der Patienten, die

Hämoglobin-Stabilisierung erreichten, –25,0 % (95 %-KI = [–62,40; 18,81]). Die OR betrug 0,18. In der restlichen Region Asien-Pazifik war der prozentuale Anteil der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung unter der Behandlung mit Ravulizumab um –8,1 % (95 %-KI = [–41,97; 27,86]) niedriger als unter der Behandlung mit Eculizumab. Die OR für diese Region betrug 0,64. Innerhalb dieser beiden Regionen zeigte sich somit eine numerische Überlegenheit von Eculizumab gegenüber Ravulizumab. Der Breslow-Day-Test zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den OR der Regionen (p = 0,1987). Somit konnte auch in Studie ALXN1210-PNH-302 für den Anteil der Patienten, die Hämoglobin-Stabilisierung erreichten, keine Effektmodifikation durch die Region nachgewiesen werden.

Insgesamt lag somit in beiden Studien (ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302) für den Anteil der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung keine Effektmodifikation durch das Merkmal Region vor.

Subgruppenanalyse nach Ethnizität

Eine deskriptive Subgruppenanalyse nach Ethnizität war in den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 für die primäre Evaluationsphase jeweils a priori für die Unterscheidung zwischen der asiatischen, der kaukasischen und sonstigen Ethnie geplant. Im Rahmen einer explorativen, post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse wurde für jede Ethnizität für den prozentualen Anteil der Patienten, die Hämoglobin-Stabilisierung erreichten, die OR für das Erreichen von Hämoglobin-Stabilisierung unter der Behandlung mit Ravulizumab bzw. Eculizumab berechnet. Der Breslow-Day-Test auf Homogenität der OR der Ethnie wurde verwendet, um eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnizität statistisch zu testen.

ALXN1210-PNH-301

Tabelle 4-263: Anteil der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung bis Tag 183 (Woche 26) nach Ethnizität aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab	OR
Asiatisch				
n	72	57	–	–
Patienten, die bis Tag 183 (Woche 26) Hämoglobin-Stabilisierung erreichten				
Anzahl der Patienten (n)	45	32	–	–
Prozentualer Anteil (%)	62,5	56,1	6,4	1,30
95 %-KI	(50,30; 73,64)	(42,36; 69,26)	(–11,05; 23,41)	–
Kaukasisch				
n	43	51	–	–
Patienten, die bis Tag 183 (Woche 26) Hämoglobin-Stabilisierung erreichten				

Variable	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab	OR
Anzahl der Patienten (n)	31	35	–	–
Prozentualer Anteil (%)	72,1	68,6	3,5	1,18
95 %-KI	(56,33; 84,67)	(54,11; 80,89)	(–16,67; 23,47)	–
Sonstige				
n	10	13	–	–
Patienten, die bis Tag 183 (Woche 26) Hämoglobin-Stabilisierung erreichten				
Anzahl der Patienten (n)	9	11	–	–
Prozentualer Anteil (%)	90,0	84,6	5,4	1,64
95 %-KI	(55,50; 99,75)	(54,55; 98,08)	(–35,23; 44,17)	–
			p-Wert	0,9665

Der prozentuale Anteil basiert auf der Gesamtzahl der Patienten in jeder Ethnizität und Behandlungsgruppe.
Das KI für die Differenz des prozentualen Anteils wurde mithilfe eines exakten unbedingten Ansatzes berechnet.
Der p-Wert basiert auf dem Breslow-Day-Test auf Homogenität der OR der Ethnie.

Die Ergebnisse der deskriptiven sowie der explorativen, post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse nach Ethnizität sind für die Studie ALXN1210-PNH-301 in Tabelle 4-263 dargestellt. Bei den asiatischen Patienten, die den größten Anteil der Studienpopulation ausmachten, war der prozentuale Anteil der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung unter der Behandlung mit Ravulizumab um 6,4 % (95 %-KI = [–11,1; 23,4]) höher als unter der Behandlung mit Eculizumab. Die OR für diese Ethnizität betrug 1,30. Bei der kaukasischen und am zweithäufigsten vertretenen Patientengruppe war der prozentuale Anteil der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung unter der Behandlung mit Ravulizumab um 3,5 % (95 %-KI = [–16,7; 23,5]) höher als unter der Behandlung mit Eculizumab und die OR betrug 1,18. Bei Patienten sonstiger Ethnie war der prozentuale Anteil der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung unter der Behandlung mit Ravulizumab um 5,4 % (95 %-KI = [–35,2; 44,2]) höher als unter der Behandlung mit Eculizumab. Die OR betrug 1,64. Somit zeigte sich in allen der Ethnie eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab. Der Breslow-Day-Test zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den OR der Ethnie (p = 0,9665). Somit konnte in Studie ALXN1210-PNH-301 für den Anteil der Patienten, die Hämoglobin-Stabilisierung erreichten, keine Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnizität gezeigt werden.

ALXN1210-PNH-302

Tabelle 4-264: Anteil der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung bis Tag 183 (Woche 26) nach Ethnizität aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab	OR

Variable	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab	OR
Asiatisch				
n	23	19	–	–
Patienten, die bis Tag 183 (Woche 26) Hämoglobin-Stabilisierung erreichten				
Anzahl der Patienten (n)	16	13	–	–
Prozentualer Anteil (%)	69,6	68,4	1,1	1,05
95 %-KI	(47,08; 86,79)	(43,45; 87,42)	(–28,81; 30,79)	–
Kaukasisch				
n	50	61	–	–
Patienten, die bis Tag 183 (Woche 26) Hämoglobin-Stabilisierung erreichten				
Anzahl der Patienten (n)	37	48	–	–
Prozentualer Anteil (%)	74,0	78,7	–4,7	0,77
95 %-KI	(59,66; 85,37)	(66,32; 88,14)	(–23,11; 13,94)	–
Sonstige				
n	24	18	–	–
Patienten, die bis Tag 183 (Woche 26) Hämoglobin-Stabilisierung erreichten				
Anzahl der Patienten (n)	21	13	–	–
Prozentualer Anteil (%)	87,5	72,2	15,3	2,69
95 %-KI	(67,64; 97,34)	(46,52; 90,31)	(–15,91; 44,34)	–
			p-Wert	0,3912

Der prozentuale Anteil basiert auf der Gesamtzahl der Patienten in jeder Ethnizität und Behandlungsgruppe.
Das KI für die Differenz des prozentualen Anteils wurde mithilfe eines exakten unbedingten Ansatzes berechnet.
Der p-Wert basiert auf dem Breslow-Day-Test auf Homogenität der OR der Ethnie.

Die Ergebnisse der deskriptiven sowie der explorativen, post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse nach Ethnizität sind für die Studie ALXN1210-PNH-302 in Tabelle 4-264 dargestellt. Bei der kaukasischen und am häufigsten vertretenen Patientengruppe war der prozentuale Anteil der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung unter der Behandlung mit Ravulizumab um –4,7 % (95 %-KI = [–23,1; 13,9]) niedriger als unter der Behandlung mit Eculizumab, was einer numerischen Überlegenheit von Eculizumab gegenüber Ravulizumab entspricht. Die OR betrug 0,77. Bei den asiatischen Patienten war der prozentuale Anteil der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung unter der Behandlung mit Ravulizumab um 1,1 % (95 %-KI = [–28,8; 30,8]) höher als unter der Behandlung mit Eculizumab. Die OR für diese

Ethnizität betrug 1,05. Auch bei Patienten sonstiger Ethnie war der prozentuale Anteil der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung unter der Behandlung mit Ravulizumab um 15,3 % (95 %-KI = [–15,9; 44,3]) höher als unter der Behandlung mit Eculizumab. Die OR betrug 2,69. Somit zeigte sich für die asiatischen und sonstigen Ethnien eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab. Der Breslow-Day-Test zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den OR der Ethnien (p = 0,3912). Somit wurde auch in Studie ALXN1210-PNH-302 für den Anteil der Patienten, die Hämoglobin-Stabilisierung erreichten, keine Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnizität gezeigt.

Insgesamt lag somit in beiden Studien (ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302) für den Anteil der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung keine Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnizität vor.

Subgruppenanalyse nach Transfusionsvorgeschichte

Eine deskriptive Subgruppenanalyse nach Transfusionsvorgeschichte war in der Studie ALXN1210-PNH-301 für die primäre Evaluationsphase a priori für die Anzahl der im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation verabreichten EK-Einheiten (0, 1–14, > 14 Einheiten) geplant. Für die Studie ALXN1210-PNH-302 wurde die deskriptive Subgruppenanalyse nach Transfusionsvorgeschichte im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation (ja/nein) post-hoc durchgeführt. Außerdem wurde im Rahmen einer explorativen, post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse für beide Studien und für jede Kategorie der Transfusionsvorgeschichte für den prozentualen Anteil der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung die OR für das Erreichen von Hämoglobin-Stabilisierung unter der Behandlung mit Ravulizumab bzw. Eculizumab berechnet. Der Breslow-Day-Test auf Homogenität der OR der Kategorien der Transfusionsvorgeschichte wurde verwendet, um die Effektmodifikation durch das Merkmal Transfusionsvorgeschichte statistisch zu testen.

ALXN1210-PNH-301

Tabelle 4-265: Anteil der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung bis Tag 183 (Woche 26) nach Transfusionsvorgeschichte aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab	OR
0 EK-Einheiten				
n	22	21	–	–
Patienten, die bis Tag 183 (Woche 26) Hämoglobin-Stabilisierung erreichten				
Anzahl der Patienten (n)	21	20	–	–
Prozentualer Anteil (%)	95,5	95,2	0,2	1,05
95 %-KI	(77,16; 99,88)	(76,18; 99,88)	(–29,16; 29,16)	–
1–14 EK-Einheiten				
n	80	76	–	–
Patienten, die bis Tag 183				

Variable	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab	OR
(Woche 26) Hämoglobin-Stabilisierung erreichten				
Anzahl der Patienten (n)	55	52	–	–
Prozentualer Anteil (%)	68,8	68,4	0,3	1,02
95 %-KI	(57,41; 78,65)	(56,75; 78,61)	(–15,29; 16,18)	–
> 14 EK-Einheiten				
n	23	24	–	–
Patienten, die bis Tag 183 (Woche 26) Hämoglobin-Stabilisierung erreichten				
Anzahl der Patienten (n)	9	6	–	–
Prozentualer Anteil (%)	39,1	25,0	14,1	1,93
95 %-KI	(19,71; 61,46)	(9,77; 46,71)	(–15,69; 40,30)	–
			p-Wert	0,6717

Der prozentuale Anteil basiert auf der Gesamtzahl der Patienten in jeder Kategorie der Transfusionsvorgeschichte und Behandlungsgruppe.

Das KI für die Differenz des prozentualen Anteils wurde mithilfe eines exakten unbedingten Ansatzes berechnet.

Der p-Wert basiert auf dem Breslow-Day-Test auf Homogenität der OR der Kategorien der Transfusionsvorgeschichte.

Die Ergebnisse der deskriptiven sowie der explorativen, post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse nach Transfusionsvorgeschichte sind für die Studie ALXN1210-PNH-301 in Tabelle 4-265 dargestellt. Bei Patienten, die 1–14 EK-Einheiten erhalten hatten und die den größten Anteil ausmachten, war der Anteil der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung unter der Behandlung mit Ravulizumab um 0,3 % (95 %-KI = [–15,3; 16,2]) höher als unter der Behandlung mit Eculizumab. Die OR für diese Patientengruppe betrug 1,02. Bei Patienten, die im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation > 14 EK-Einheiten erhalten hatten, war der prozentuale Anteil der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung unter der Behandlung mit Ravulizumab um 14,1 % (95 %-KI = [–15,7; 40,3]) höher als unter der Behandlung mit Eculizumab. Die OR lag bei 1,93. Bei Patienten, die im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation keine EK erhalten hatten, war der prozentuale Anteil der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung unter der Behandlung mit Ravulizumab ebenfalls um 0,2 % (95 %-KI = [–29,2; 29,2]) höher als unter der Behandlung mit Eculizumab. Die OR betrug 1,05. Somit zeigte sich für alle Gruppen des Merkmals Transfusionsvorgeschichte eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab. Der Breslow-Day-Test zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den OR der Kategorien der Transfusionsvorgeschichte (p = 0,6717). Somit konnte in Studie ALXN1210-PNH-301 für den Anteil der Patienten, die Hämoglobin-Stabilisierung erreicht hatten, keine Effektmodifikation durch die Transfusionsvorgeschichte nachgewiesen werden.

ALXN1210-PNH-302

Tabelle 4-266: Anteil der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung bis Tag 183 (Woche 26) nach Transfusionsvorgeschichte aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab	OR
Ja				
n	13	12	–	–
Patienten, die bis Tag 183 (Woche 26) Hämoglobin-Stabilisierung erreichten				
Anzahl der Patienten (n)	2	5	–	–
Prozentualer Anteil (%)	15,4	41,7	–26,3	0,25
95 %-KI	(1,92; 45,45)	(15,17; 72,33)	(–59,77; 15,09)	–
Nein				
n	84	86	–	–
Patienten, die bis Tag 183 (Woche 26) Hämoglobin-Stabilisierung erreichten				
Anzahl der Patienten (n)	72	69	–	–
Prozentualer Anteil (%)	85,7	80,2	5,5	1,48
95 %-KI	(76,38; 92,39)	(70,25; 88,04)	(–9,75; 20,15)	–
			p-Wert	0,0842

Der prozentuale Anteil basiert auf der Gesamtzahl der Patienten in jeder Kategorie der Transfusionsvorgeschichte und Behandlungsgruppe.

Das KI für die Differenz des prozentualen Anteils wurde mithilfe eines exakten unbedingten Ansatzes berechnet.

Der p-Wert basiert auf dem Breslow-Day-Test auf Homogenität der OR der Kategorien der Transfusionsvorgeschichte.

Die Ergebnisse der deskriptiven sowie der explorativen, post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse nach Transfusionsvorgeschichte sind für die Studie ALXN1210-PNH-302 in Tabelle 4-266 dargestellt. Es zeigte sich zwischen den beiden Gruppen des Merkmals Transfusionsvorgeschichte eine heterogene Verteilung. Bei Patienten, die im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation keine Transfusionen erhalten hatten und die den größten Anteil der Studienpopulation ausmachten, war der Anteil der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung unter der Behandlung mit Ravulizumab um 5,5 % (95 %-KI = [–9,75; 20,15]) höher als unter der Behandlung mit Eculizumab, was einer numerischen Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab entspricht. Die OR für diese Patientengruppe betrug 1,48. Bei Patienten, die im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation eine oder mehr Transfusionen erhalten hatten, betrug die Differenz zwischen der Behandlung mit Ravulizumab und der Behandlung mit Eculizumab –26,3 % (95 %-KI = [–59,77; 15,09]), was einer numerischen Überlegenheit von Eculizumab

gegenüber Ravulizumab entspricht. Die OR für diese Patientengruppe betrug 0,25. Der Breslow-Day-Test zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den OR der Kategorien der Transfusionsvorgeschichte (p = 0,0842). Somit konnte auch in Studie ALXN1210-PNH-302 für den Anteil der Patienten, die Hämoglobin-Stabilisierung erreicht hatten, keine Effektmodifikation durch die Transfusionsvorgeschichte nachgewiesen werden.

Insgesamt lag somit in beiden Studien (ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302) für den Anteil der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung keine Effektmodifikation durch das Stratifizierungsmerkmal Transfusionsvorgeschichte vor.

4.3.1.3.10.7 Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse

Aufgrund der geringen Häufigkeit von MAVE in den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 in jeweils beiden Behandlungsgruppen wurde für den Endpunkt schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse auf Subgruppenanalysen verzichtet.

4.3.1.3.10.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Subgruppenanalyse nach Geschlecht

In den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 wurde für die PEP im Rahmen einer explorativen, post-hoc, durchgeführten Subgruppenanalyse für jede Geschlechtergruppe und für jede Studienvisite die mittlere Veränderung der Werte der einzelnen Subskalen des EORTC QLQ-C30 bis Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM geschätzt (LS-Mittelwerte und 95 %-KI). Außerdem wurde für jede Studienvisite eine Schätzung der Differenz der Veränderung der Werte der einzelnen Subskalen des EORTC QLQ-C30 zwischen den Behandlungsarmen vorgenommen (LS-Mittelwerte und 95 %-KI). Um eine potenzielle Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht statistisch zu testen, wurden dem Modell zusätzlich Terme für die Interaktion der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) mit dem Merkmal Geschlecht (männlich vs. weiblich) hinzugefügt (Behandlung X Geschlecht, Behandlung X Geschlecht X Studienvisite).

ALXN1210-PNH-301

Tabelle 4-267: Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Veränderung zur Baseline in den einzelnen Subskalen des EORTC QLQ-C30 bis Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM nach Geschlecht aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Geschlecht	Statistik	Ravulizumab (N=125)	Eculizumab (N=121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität				
Männlich	**Tag 8**			
	LS–Mittelwert (SEM)	5,87 (2,256)	2,75 (2,270)	3,12 (2,569)
	95 %–KI	(1,42; 10,33)	(–1,74; 7,24)	(–1,96; 8,21)
	Tag 29			

Geschlecht	Statistik	Ravulizumab (N=125)	Eculizumab (N=121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	LS–Mittelwert (SEM)	12,02 (2,273)	8,15 (2,291)	3,88 (2,604)
	95 %–KI	(7,53; 16,52)	(3,62; 12,67)	(1,28; 9,03)
	Tag 71			
	LS–Mittelwert (SEM)	10,11 (2,422)	8,67 (2,438)	1,44 (2,859)
	95 %–KI	(5,32; 14,89)	(3,85; 13,48)	(–4,22; 7,10)
	Tag 127			
	LS–Mittelwert (SEM)	12,02 (2,384)	8,86 (2,408)	3,16 (2,804)
	95 %–KI	(7,31; 16,73)	(4,11; 13,62)	(–2,39; 8,71)
	Tag 183			
	LS–Mittelwert (SEM)	11,77 (2,418)	10,64 (2,428)	1,13 (2,848)
	95 %–KI	(6,99; 16,54)	(5,84; 15,44)	(–4,51; 6,76)
Weiblich	**Tag 8**			
	LS–Mittelwert (SEM)	3,60 (2,305)	5,65 (2,291)	–2,05 (2,751)
	95 %–KI	(–0,96; 8,17)	(1,12; 10,19)	(–7,51; 3,40)
	Tag 29			
	LS–Mittelwert (SEM)	8,50 (2,521)	11,90 (2,571)	–3,41 (3,146)
	95 %–KI	(3,51; 13,48)	(6,82; 16,99)	(–9,64; 2,83)
	Tag 71			
	LS–Mittelwert (SEM)	7,67 (2,561)	9,35 (2,616)	–1,68 (3,213)
	95 %–KI	(2,60; 12,73)	(4,17; 14,52)	(–8,05; 4,69)
	Tag 127			
	LS–Mittelwert (SEM)	10,59 (2,802)	8,80 (2,901)	1,78 (3,632)
	95 %–KI	(5,04; 16,13)	(3,06; 14,55)	(–5,42; 8,99)
	Tag 183			
	LS–Mittelwert (SEM)	11,40 (2,757)	12,02 (2,852)	–0,62 (3,558)
	95 %–KI	(5,95; 16,85)	(6,37; 17,66)	(–7,67; 6,44)
p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht = 0,2236				
p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht X Studienvisite = 0,9057				
Körperliche Funktion				
Männlich	**Tag 8**			
	LS–Mittelwert (SEM)	7,85 (1,703)	4,14 (1,700)	3,71 (1,951)
	95 %–KI	(4,48; 11,21)	(0,78; 7,50)	(–0,15; 7,57)
	Tag 29			
	LS–Mittelwert (SEM)	13,29 (1,739)	7,39 (1,737)	5,90 (2,015)
	95 %–KI	(9,85; 16,72)	(3,96; 10,82)	(1,91; 9,89)

Geschlecht	Statistik	Ravulizumab (N=125)	Eculizumab (N=121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	Tag 71			
	LS–Mittelwert (SEM)	13,60 (1,662)	10,37 (1,664)	3,23 (1,883)
	95 %–KI	(10,31; 16,88)	(7,08; 13,66)	(–0,50; 6,95)
	Tag 127			
	LS–Mittelwert (SEM)	14,93 (1,706)	11,12 (1,705)	3,81 (1,958)
	95 %–KI	(11,56; 18,30)	(7,75; 14,49)	(–0,07; 7,68)
	Tag 183			
	LS–Mittelwert (SEM)	14,93 (1,780)	11,52 (1,777)	3,41 (2,085)
	95 %–KI	(11,41; 18,45)	(8,01; 15,03)	(–0,71; 7,54)
Weiblich	**Tag 8**			
	LS–Mittelwert (SEM)	5,08 (1,909)	5,36 (1,899)	–0,28 (2,311)
	95 %–KI	(1,30; 8,86)	(1,60; 9,12)	(–4,86; 4,31)
	Tag 29			
	LS–Mittelwert (SEM)	9,44 (1,903)	9,98 (1,924)	–0,55 (2,319)
	95 %–KI	(5,67; 13,20)	(6,18; 13,79)	(–5,14; 4,05)
	Tag 71			
	LS–Mittelwert (SEM)	11,33 (2,016)	7,04 (2,052)	4,29 (2,516)
	95 %–KI	(7,34; 15,32)	(2,97; 11,10)	(–0,69; 9,28)
	Tag 127			
	LS–Mittelwert (SEM)	12,22 (2,158)	8,05 (2,222)	4,17 (2,765)
	95 %–KI	(7,95; 16,49)	(3,65; 12,44)	(–1,31; 9,65)
	Tag 183			
	LS–Mittelwert (SEM)	11,11 (1,962)	9,49 (2,002)	1,61 (2,429)
	95 %–KI	(7,22; 14,99)	(5,53; 13,46)	(–3,20; 6,43)
p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht = 0,3793				
p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht X Studienvisite = 0,2399				
Rollenfunktion				
Männlich	**Tag 8**			
	LS–Mittelwert (SEM)	7,40 (2,715)	3,91 (2,706)	3,49 (3,266)
	95 %–KI	(2,04; 12,77)	(–1,43; 9,26)	(–2,98; 9,95)
	Tag 29			
	LS–Mittelwert (SEM)	17,14 (2,487)	7,63 (2,496)	9,50 (2,897)
	95 %–KI	(12,22; 22,05)	(2,70; 12,57)	(3,77; 15,23)
	Tag 71			
	LS–Mittelwert (SEM)	18,42 (2,672)	11,15 (2,672)	7,27 (3,202)

Geschlecht	Statistik	Ravulizumab (N=125)	Eculizumab (N=121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	95 %–KI	(13,14; 23,69)	(5,87; 16,42)	(0,93; 13,61)
	Tag 127			
	LS–Mittelwert (SEM)	17,91 (2,503)	12,04 (2,511)	5,87 (2,925)
	95 %–KI	(12,96; 22,85)	(7,08; 17,00)	(0,08; 11,65)
	Tag 183			
	LS–Mittelwert (SEM)	19,19 (2,386)	16,27 (2,401)	2,92 (2,728)
	95 %–KI	(14,47; 23,90)	(11,52; 21,01)	(–2,48; 8,32)
Weiblich	**Tag 8**			
	LS–Mittelwert (SEM)	3,55 (2,971)	4,56 (2,974)	–1,01 (3,784)
	95 %–KI	(–2,33; 9,43)	(–1,33; 10,45)	(–8,51; 6,50)
	Tag 29			
	LS–Mittelwert (SEM)	10,83 (2,841)	12,57 (2,906)	–1,74 (3,621)
	95 %–KI	(5,21; 16,45)	(6,82; 18,32)	(–8,92; 5,43)
	Tag 71			
	LS–Mittelwert (SEM)	19,17 (2,570)	8,72 (2,599)	10,44 (3,156)
	95 %–KI	(14,08; 24,26)	(3,58; 13,87)	(4,19; 16,70)
	Tag 127			
	LS–Mittelwert (SEM)	13,88 (3,189)	6,43 (3,316)	7,46 (4,214)
	95 %–KI	(7,58; 20,19)	(–0,13; 12,99)	(–0,89; 15,81)
	Tag 183			
	LS–Mittelwert (SEM)	12,78 (2,739)	12,94 (2,812)	–0,16 (3,460)
	95 %–KI	(7,36; 18,20)	(7,37; 18,50)	(–7,02; 6,70)
p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht = 0,4468				
p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht X Studienvisite = 0,0461				
Emotionale Funktion				
Männlich	**Tag 8**			
	LS–Mittelwert (SEM)	9,45 (2,012)	4,30 (2,006)	5,15 (2,427)
	95 %–KI	(5,48; 13,42)	(0,34; 8,26)	(0,35; 9,95)
	Tag 29			
	LS–Mittelwert (SEM)	13,68 (1,842)	9,67 (1,850)	4,01 (2,155)
	95 %–KI	(10,04; 17,32)	(6,02; 13,33)	(–0,26; 8,27)
	Tag 71			
	LS–Mittelwert (SEM)	14,45 (1,967)	11,08 (1,974)	3,37 (2,364)
	95 %–KI	(10,56; 18,33)	(7,18; 14,97)	(–1,30; 8,05)
	Tag 127			

Geschlecht	Statistik	Ravulizumab (N=125)	Eculizumab (N=121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	LS–Mittelwert (SEM)	15,60 (1,915)	10,60 (1,928)	5,01 (2,282)
	95 %–KI	(11,82; 19,39)	(6,79; 14,40)	(0,49; 9,52)
	Tag 183			
	LS–Mittelwert (SEM)	15,99 (1,902)	12,88 (1,908)	3,11 (2,255)
	95 %–KI	(12,23; 19,75)	(9,11; 16,65)	(–1,36; 7,57)
Weiblich	**Tag 8**			
	LS–Mittelwert (SEM)	6,51 (2,377)	10,01 (2,372)	–3,50 (2,939)
	95 %–KI	(1,80; 11,22)	(5,31; 14,71)	(–9,33; 2,33)
	Tag 29			
	LS–Mittelwert (SEM)	12,94 (2,500)	12,25 (2,554)	0,69 (3,174)
	95 %–KI	(8,00; 17,89)	(7,20; 17,31)	(–5,60; 6,98)
	Tag 71			
	LS–Mittelwert (SEM)	13,22 (2,527)	10,17 (2,585)	3,05 (3,221)
	95 %–KI	(8,22; 18,21)	(5,05; 15,28)	(–3,33; 9,43)
	Tag 127			
	LS–Mittelwert (SEM)	15,72 (2,552)	11,55 (2,633)	4,17 (3,276)
	95 %–KI	(10,67; 20,77)	(6,33; 16,77)	(–2,34; 10,67)
	Tag 183			
	LS–Mittelwert (SEM)	14,70 (2,392)	11,56 (2,452)	3,13 (3,004)
	95 %–KI	(9,96; 19,43)	(6,71; 16,42)	(–2,83; 9,09)
p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht = 0,3143				
p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht X Studienvisite = 0,5032				
Kognitive Funktion				
Männlich	**Tag 8**			
	LS–Mittelwert (SEM)	5,97 (2,122)	6,10 (2,105)	–0,13 (2,626)
	95 %–KI	(1,78; 10,16)	(1,94; 10,25)	(–5,33; 5,07)
	Tag 29			
	LS–Mittelwert (SEM)	10,58 (1,840)	10,60 (1,843)	–0,02 (2,180)
	95 %–KI	(6,95; 14,22)	(6,96; 14,24)	(–4,33; 4,29)
	Tag 71			
	LS–Mittelwert (SEM)	10,84 (1,979)	8,66 (1,980)	2,18 (2,407)
	95 %–KI	(6,93; 14,75)	(4,76; 12,57)	(–2,59; 6,94)
	Tag 127			
	LS–Mittelwert (SEM)	11,87 (1,806)	12,30 (1,818)	–0,43 (2,132)
	95 %–KI	(8,30; 15,44)	(8,71; 15,89)	(–4,64; 3,79)

Geschlecht	Statistik	Ravulizumab (N=125)	Eculizumab (N=121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	Tag 183			
	LS–Mittelwert (SEM)	12,38 (1,779)	13,50 (1,785)	–1,12 (2,079)
	95 %–KI	(8,87; 15,89)	(9,97; 17,02)	(–5,23; 3,00)
Weiblich	**Tag 8**			
	LS–Mittelwert (SEM)	4,17 (2,082)	5,45 (2,055)	–1,28 (2,438)
	95 %–KI	(0,04; 8,29)	(1,37; 9,52)	(–6,12; 3,55)
	Tag 29			
	LS–Mittelwert (SEM)	6,40 (2,500)	8,98 (2,558)	–2,58 (3,180)
	95 %–KI	(1,45; 11,35)	(3,92; 14,04)	(–8,88; 3,72)
	Tag 71			
	LS–Mittelwert (SEM)	8,62 (2,328)	9,94 (2,362)	–1,32 (2,883)
	95 %–KI	(4,01; 13,22)	(5,27; 14,62)	(–7,04; 4,39)
	Tag 127			
	LS–Mittelwert (SEM)	10,01 (2,605)	6,34 (2,690)	3,67 (3,365)
	95 %–KI	(4,85; 15,16)	(1,01; 11,66)	(–3,00; 10,34)
	Tag 183			
	LS–Mittelwert (SEM)	8,14 (2,605)	8,15 (2,695)	–0,02 (3,370)
	95 %–KI	(2,98; 13,29)	(2,82; 13,49)	(–6,70; 6,67)
p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht = 0,9880				
p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht X Studienvisite = 0,1093				
Soziale Funktion				
Männlich	**Tag 8**			
	LS–Mittelwert (SEM)	11,21 (2,643)	6,22 (2,618)	4,99 (3,224)
	95 %–KI	(5,99; 16,43)	(1,05; 11,39)	(–1,40; 11,37)
	Tag 29			
	LS–Mittelwert (SEM)	15,31 (2,214)	9,87 (2,219)	5,44 (2,530)
	95 %–KI	(10,94; 19,69)	(5,48; 14,25)	(0,44; 10,45)
	Tag 71			
	LS–Mittelwert (SEM)	17,36 (2,201)	12,60 (2,206)	4,76 (2,506)
	95 %–KI	(13,01; 21,71)	(8,24; 16,96)	(–0,20; 9,72)
	Tag 127			
	LS–Mittelwert (SEM)	16,85 (2,198)	12,41 (2,209)	4,43 (2,507)
	95 %–KI	(12,50; 21,19)	(8,05; 16,78)	(–0,53; 9,39)
	Tag 183			
	LS–Mittelwert (SEM)	18,64 (2,432)	12,92 (2,423)	5,72 (2,890)

Geschlecht	Statistik	Ravulizumab (N=125)	Eculizumab (N=121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	95 %–KI	(13,83; 23,44)	(8,13; 17,70)	(0,00; 11,44)
Weiblich	**Tag 8**			
	LS–Mittelwert (SEM)	4,52 (2,720)	1,76 (2,711)	2,76 (3,359)
	95 %–KI	(–0,87; 9,90)	(–3,61; 7,13)	(–3,91; 9,42)
	Tag 29			
	LS–Mittelwert (SEM)	10,14 (2,966)	7,20 (3,040)	2,93 (3,809)
	95 %–KI	(4,27; 16,00)	(1,19; 13,22)	(–4,62; 10,48)
	Tag 71			
	LS–Mittelwert (SEM)	10,96 (2,520)	8,49 (2,534)	2,48 (3,040)
	95 %–KI	(5,97; 15,95)	(3,47; 13,50)	(–3,55; 8,50)
	Tag 127			
	LS–Mittelwert (SEM)	12,08 (2,580)	7,00 (2,627)	5,07 (3,160)
	95 %–KI	(6,97; 17,18)	(1,80; 12,20)	(–1,19; 11,33)
	Tag 183			
	LS–Mittelwert (SEM)	8,85 (2,836)	6,25 (2,909)	2,59 (3,600)
	95 %–KI	(3,24; 14,46)	(0,50; 12,01)	(–4,54; 9,73)
p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht = 0,6373				
p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht X Studienvisite = 0,6967				
Fatigue				
Männlich	**Tag 8**			
	LS–Mittelwert (SEM)	–11,50 (2,570)	–7,59 (2,585)	–3,90 (2,927)
	95 %–KI	(–16,57; –6,42)	(–12,70; –2,49)	(–9,69; 1,89)
	Tag 29			
	LS–Mittelwert (SEM)	–19,18 (2,531)	–10,49 (2,553)	–8,69 (2,865)
	95 %–KI	(–24,18; –14,18)	(–15,53; –5,44)	(–14,36; –3,02)
	Tag 71			
	LS–Mittelwert (SEM)	–18,67 (2,834)	–12,21 (2,839)	–6,46 (3,374)
	95 %–KI	(–24,27; –13,07)	(–17,81; –6,60)	(–13,14; 0,21)
	Tag 127			
	LS–Mittelwert (SEM)	–19,69 (2,843)	–14,97 (2,848)	–4,72 (3,388)
	95 %–KI	(–25,31; –14,08)	(–20,60; –9,35)	(–11,42; 1,99)
	Tag 183			
	LS–Mittelwert (SEM)	–21,40 (2,752)	–19,88 (2,762)	–1,52 (3,239)
	95 %–KI	(–26,84; –15,96)	(–25,34; –14,42)	(–7,93; 4,89)
Weiblich	**Tag 8**			

Geschlecht	Statistik	Ravulizumab (N=125)	Eculizumab (N=121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	LS–Mittelwert (SEM)	–5,11 (2,366)	–9,60 (2,351)	4,49 (2,833)
	95 %–KI	(–9,79; –0,42)	(–14,26; –4,94)	(–1,13; 10,11)
	Tag 29			
	LS–Mittelwert (SEM)	–11,65 (2,572)	–14,73 (2,622)	3,07 (3,213)
	95 %–KI	(–16,74; –6,56)	(–19,91; –9,54)	(–3,29; 9,44)
	Tag 71			
	LS–Mittelwert (SEM)	–13,32 (2,868)	–11,73 (2,956)	–1,58 (3,715)
	95 %–KI	(–18,99; –7,64)	(–17,58; –5,88)	(–8,95; 5,78)
	Tag 127			
	LS–Mittelwert (SEM)	–17,02 (2,870)	–12,07 (2,981)	–4,95 (3,731)
	95 %–KI	(–22,70; –11,35)	(–17,97; –6,17)	(–12,35; 2,45)
	Tag 183			
	LS–Mittelwert (SEM)	–17,30 (2,718)	–15,46 (2,808)	–1,84 (3,475)
	95 %–KI	(–22,68; –11,92)	(–21,02; –9,90)	(–8,73; 5,05)
p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht = 0,1524				
p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht X Studienvisite = 0,2286				
Übelkeit und Erbrechen				
Männlich	**Tag 8**			
	LS–Mittelwert (SEM)	–4,44 (1,234)	0,80 (1,206)	–5,24 (1,664)
	95 %–KI	(–6,88; –2,00)	(–1,58; 3,18)	(–8,53; –1,95)
	Tag 29			
	LS–Mittelwert (SEM)	–5,98 (0,606)	–4,19 (0,606)	–1,79 (0,726)
	95 %–KI	(–7,18; –4,78)	(–5,39; –2,99)	(–3,23; –0,35)
	Tag 71			
	LS–Mittelwert (SEM)	–5,20 (0,758)	–3,77 (0,749)	–1,43 (0,963)
	95 %–KI	(–6,70; –3,71)	(–5,25; –2,30)	(–3,34; 0,48)
	Tag 127			
	LS–Mittelwert (SEM)	–4,69 (0,618)	–4,96 (0,618)	0,27 (0,746)
	95 %–KI	(–5,91; –3,47)	(–6,18; –3,74)	(–1,21; 1,75)
	Tag 183			
	LS–Mittelwert (SEM)	–5,72 (0,757)	–3,74 (0,751)	–1,98 (0,964)
	95 %–KI	(–7,22; –4,23)	(–5,22; –2,26)	(–3,89; –0,08)
Weiblich	**Tag 8**			
	LS–Mittelwert (SEM)	–0,89 (1,663)	–1,43 (1,699)	0,54 (2,241)
	95 %–KI	(–4,18; 2,40)	(–4,79; 1,93)	(–3,91; 4,98)

Geschlecht	Statistik	Ravulizumab (N=125)	Eculizumab (N=121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	Tag 29			
	LS–Mittelwert (SEM)	–4,61 (1,355)	–2,71 (1,401)	–1,90 (1,778)
	95 %–KI	(–7,29; –1,93)	(–5,49; 0,06)	(–5,42; 1,63)
	Tag 71			
	LS–Mittelwert (SEM)	–4,89 (1,100)	–4,63 (1,113)	–0,25 (1,347)
	95 %–KI	(–7,07; –2,71)	(–6,84; –2,43)	(–2,92; 2,42)
	Tag 127			
	LS–Mittelwert (SEM)	–1,83 (1,756)	–3,65 (1,862)	1,82 (2,430)
	95 %–KI	(–5,30; 1,64)	(–7,33; 0,04)	(–3,00; 6,63)
	Tag 183			
	LS–Mittelwert (SEM)	–3,50 (1,448)	–2,70 (1,514)	–0,80 (1,935)
	95 %–KI	(–6,36; –0,63)	(–5,69; 0,30)	(–4,64; 3,03)
p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht = 0,1629				
p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht X Studienvisite = 0,2143				
Schmerzen				
Männlich	**Tag 8**			
	LS–Mittelwert (SEM)	–1,01 (2,341)	0,75 (2,327)	–1,77 (2,898)
	95 %–KI	(–5,64; 3,61)	(–3,84; 5,35)	(–7,50; 3,97)
	Tag 29			
	LS–Mittelwert (SEM)	–8,19 (1,961)	–3,06 (1,974)	–5,13 (2,292)
	95 %–KI	(–12,07; –4,32)	(–6,96; 0,84)	(–9,67; –0,60)
	Tag 71			
	LS–Mittelwert (SEM)	–7,94 (2,157)	–5,53 (2,167)	–2,41 (2,619)
	95 %–KI	(–12,20; –3,68)	(–9,81; –1,25)	(–7,59; 2,77)
	Tag 127			
	LS–Mittelwert (SEM)	–8,45 (2,186)	–5,26 (2,200)	–3,19 (2,670)
	95 %–KI	(–12,77; –4,13)	(–9,61; –0,92)	(–8,47; 2,10)
	Tag 183			
	LS–Mittelwert (SEM)	–10,25 (2,063)	–7,07 (2,070)	–3,18 (2,460)
	95 %–KI	(–14,32; –6,17)	(–11,16; –2,98)	(–8,05; 1,69)
Weiblich	**Tag 8**			
	LS–Mittelwert (SEM)	5,59 (3,006)	–1,22 (3,027)	6,81 (3,904)
	95 %–KI	(–0,36; 11,54)	(–7,21; 4,78)	(–0,93; 14,55)
	Tag 29			
	LS–Mittelwert (SEM)	–5,93 (2,450)	–5,71 (2,483)	–0,22 (3,029)

Geschlecht	Statistik	Ravulizumab (N=125)	Eculizumab (N=121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	95 %–KI	(–10,78; –1,08)	(–10,62; –0,79)	(–6,22; 5,78)
	Tag 71			
	LS–Mittelwert (SEM)	–6,48 (2,750)	–5,71 (2,822)	–0,77 (3,540)
	95 %–KI	(–11,92; –1,04)	(–11,30; –0,12)	(–7,79; 6,25)
	Tag 127			
	LS–Mittelwert (SEM)	–5,65 (2,826)	–3,72 (2,937)	–1,93 (3,683)
	95 %–KI	(–11,24; –0,06)	(–9,53; 2,09)	(–9,22; 5,37)
	Tag 183			
	LS–Mittelwert (SEM)	–7,81 (2,525)	–6,16 (2,610)	–1,64 (3,191)
	95 %–KI	(–12,80; –2,81)	(–11,33; –1,00)	(–7,97; 4,68)
p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht = 0,1657				
p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht X Studienvisite = 0,8427				
Dyspnoe				
Männlich	**Tag 8**			
	LS–Mittelwert (SEM)	–9,71 (2,424)	–5,94 (2,428)	–3,77 (2,796)
	95 %–KI	(–14,50; –4,92)	(–10,74; –1,14)	(–9,30; 1,77)
	Tag 29			
	LS–Mittelwert (SEM)	–12,78 (2,586)	–8,67 (2,587)	–4,11 (3,071)
	95 %–KI	(–17,89; –7,67)	(–13,78; –3,56)	(–10,18; 1,97)
	Tag 71			
	LS–Mittelwert (SEM)	–12,27 (2,706)	–10,27 (2,702)	–2,00 (3,267)
	95 %–KI	(–17,61; –6,92)	(–15,60; –4,93)	(–8,46; 4,46)
	Tag 127			
	LS–Mittelwert (SEM)	–13,80 (2,909)	–13,33 (2,896)	–0,48 (3,593)
	95 %–KI	(–19,55; –8,06)	(–19,05; –7,61)	(–7,59; 6,63)
	Tag 183			
	LS–Mittelwert (SEM)	–13,81 (2,747)	–16,32 (2,740)	2,52 (3,334)
	95 %–KI	(–19,23; –8,38)	(–21,74; –10,91)	(–4,08; 9,12)
Weiblich	**Tag 8**			
	LS–Mittelwert (SEM)	–1,92 (2,639)	–7,34 (2,634)	5,42 (3,254)
	95 %–KI	(–7,14; 3,31)	(–12,56; –2,12)	(–1,04; 11,88)
	Tag 29			
	LS–Mittelwert (SEM)	–6,40 (2,842)	–10,54 (2,921)	4,14 (3,631)
	95 %–KI	(–12,02; –0,78)	(–16,32; –4,76)	(–3,06; 11,33)
	Tag 71			

Geschlecht	Statistik	Ravulizumab (N=125)	Eculizumab (N=121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	LS–Mittelwert (SEM)	–10,84 (3,399)	–3,49 (3,541)	–7,35 (4,546)
	95 %–KI	(–17,57; –4,12)	(–10,50; 3,52)	(–16,36; 1,66)
	Tag 127			
	LS–Mittelwert (SEM)	–13,07 (3,035)	–7,76 (3,159)	–5,31 (3,966)
	95 %–KI	(–19,07; –7,06)	(–14,01; –1,51)	(–13,17; 2,56)
	Tag 183			
	LS–Mittelwert (SEM)	–13,07 (2,776)	–12,45 (2,873)	–0,62 (3,534)
	95 %–KI	(–18,56; –7,57)	(–18,14; –6,76)	(–7,63; 6,39)
p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht = 0,8747				
p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht X Studienvisite = 0,2784				
Schlaflosigkeit				
Männlich	**Tag 8**			
	LS–Mittelwert (SEM)	–7,56 (3,019)	–7,94 (2,992)	0,38 (3,734)
	95 %–KI	(–13,52; –1,59)	(–13,85; –2,03)	(–7,01; 7,77)
	Tag 29			
	LS–Mittelwert (SEM)	–12,17 (2,425)	–11,82 (2,435)	–0,36 (2,774)
	95 %–KI	(–16,97; –7,38)	(–16,63; –7,00)	(–5,85; 5,13)
	Tag 71			
	LS–Mittelwert (SEM)	–14,73 (2,523)	–10,33 (2,528)	–4,40 (2,939)
	95 %–KI	(–19,72; –9,75)	(–15,33; –5,34)	(–10,22; 1,42)
	Tag 127			
	LS–Mittelwert (SEM)	–12,68 (2,736)	–8,90 (2,732)	–3,79 (3,292)
	95 %–KI	(–18,09; –7,28)	(–14,29; –3,50)	(–10,30; 2,73)
	Tag 183			
	LS–Mittelwert (SEM)	–14,73 (2,503)	–12,86 (2,510)	–1,87 (2,907)
	95 %–KI	(–19,68; –9,79)	(–17,82; –7,90)	(–7,63; 3,88)
Weiblich	**Tag 8**			
	LS–Mittelwert (SEM)	–4,49 (2,978)	–8,14 (2,993)	3,66 (3,680)
	95 %–KI	(–10,39; 1,41)	(–14,07; –2,22)	(–3,64; 10,95)
	Tag 29			
	LS–Mittelwert (SEM)	–7,22 (3,131)	–9,43 (3,217)	2,21 (3,967)
	95 %–KI	(–13,41; –1,03)	(–15,80; –3,06)	(–5,65; 10,07)
	Tag 71			
	LS–Mittelwert (SEM)	–7,77 (3,530)	–8,79 (3,663)	1,01 (4,633)
	95 %–KI	(–14,76; –0,79)	(–16,04; –1,54)	(–8,17; 10,20)

Geschlecht	Statistik	Ravulizumab (N=125)	Eculizumab (N=121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	Tag 127			
	LS–Mittelwert (SEM)	–11,11 (3,216)	–11,52 (3,346)	0,41 (4,130)
	95 %–KI	(–17,47; –4,74)	(–18,14; –4,90)	(–7,77; 8,60)
	Tag 183			
	LS–Mittelwert (SEM)	–8,33 (3,204)	–9,39 (3,333)	1,06 (4,109)
	95 %–KI	(–14,67; –1,99)	(–15,98; –2,79)	(–7,09; 9,20)
p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht = 0,2510				
p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht X Studienvisite = 0,6367				
Appetitlosigkeit				
Männlich	**Tag 8**			
	LS–Mittelwert (SEM)	–6,69 (2,040)	–3,49 (2,020)	–3,20 (2,595)
	95 %–KI	(–10,72; –2,66)	(–7,48; 0,50)	(–8,33; 1,93)
	Tag 29			
	LS–Mittelwert (SEM)	–9,25 (1,473)	–9,75 (1,487)	0,50 (1,695)
	95 %–KI	(–12,16; –6,34)	(–12,69; –6,81)	(–2,86; 3,85)
	Tag 71			
	LS–Mittelwert (SEM)	–9,76 (1,952)	–6,84 (1,935)	–2,92 (2,458)
	95 %–KI	(–13,61; –5,91)	(–10,66; –3,02)	(–7,78; 1,94)
	Tag 127			
	LS–Mittelwert (SEM)	–7,71 (1,768)	–8,05 (1,768)	0,33 (2,178)
	95 %–KI	(–11,21; –4,22)	(–11,54; –4,56)	(–3,98; 4,64)
	Tag 183			
	LS–Mittelwert (SEM)	–9,76 (1,916)	–7,25 (1,910)	–2,52 (2,411)
	95 %–KI	(–13,55; –5,98)	(–11,02; –3,47)	(–7,29; 2,25)
Weiblich	**Tag 8**			
	LS–Mittelwert (SEM)	–4,74 (2,434)	–6,21 (2,430)	1,47 (3,090)
	95 %–KI	(–9,57; 0,08)	(–11,03; –1,39)	(–4,67; 7,60)
	Tag 29			
	LS–Mittelwert (SEM)	–5,88 (2,199)	–8,78 (2,237)	2,89 (2,740)
	95 %–KI	(–10,23; –1,53)	(–13,20; –4,35)	(–2,54; 8,32)
	Tag 71			
	LS–Mittelwert (SEM)	–8,66 (2,494)	–6,85 (2,570)	–1,80 (3,239)
	95 %–KI	(–13,59; –3,72)	(–11,94; –1,76)	(–8,23; 4,62)
	Tag 127			
	LS–Mittelwert (SEM)	–5,33 (2,656)	–6,14 (2,781)	0,81 (3,524)

Geschlecht	Statistik	Ravulizumab (N=125)	Eculizumab (N=121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	95 %–KI	(–10,59; –0,07)	(–11,64; –0,63)	(–6,18; 7,80)
	Tag 183			
	LS–Mittelwert (SEM)	–7,00 (2,721)	–4,56 (2,847)	–2,44 (3,626)
	95 %–KI	(–12,38; –1,61)	(–10,19; 1,08)	(–9,64; 4,75)
p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht = 0,4936				
p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht X Studienvisite = 0,8917				
Obstipation				
Männlich	**Tag 8**			
	LS–Mittelwert (SEM)	–4,66 (1,802)	–2,93 (1,787)	–1,73 (2,201)
	95 %–KI	(–8,22; –1,10)	(–6,46; 0,60)	(–6,08; 2,63)
	Tag 29			
	LS–Mittelwert (SEM)	–6,19 (1,847)	–0,94 (1,837)	–5,25 (2,278)
	95 %–KI	(–9,84; –2,54)	(–4,57; 2,69)	(–9,76; –0,74)
	Tag 71			
	LS–Mittelwert (SEM)	–5,68 (1,721)	–5,35 (1,716)	–0,33 (2,076)
	95 %–KI	(–9,08; –2,28)	(–8,74; –1,97)	(–4,44; 3,78)
	Tag 127			
	LS–Mittelwert (SEM)	–6,71 (1,793)	–4,36 (1,791)	–2,35 (2,200)
	95 %–KI	(–10,25; –3,17)	(–7,89; –0,82)	(–6,70; 2,00)
	Tag 183			
	LS–Mittelwert (SEM)	–5,68 (1,933)	–6,30 (1,920)	0,62 (2,415)
	95 %–KI	(–9,50; –1,86)	(–10,09; –2,51)	(–4,15; 5,40)
Weiblich	**Tag 8**			
	LS–Mittelwert (SEM)	–0,96 (1,992)	–3,89 (1,990)	2,93 (2,505)
	95 %–KI	(–4,90; 2,98)	(–7,84; 0,05)	(–2,04; 7,90)
	Tag 29			
	LS–Mittelwert (SEM)	1,74 (2,382)	–1,33 (2,475)	3,07 (3,180)
	95 %–KI	(–2,97; 6,45)	(–6,23; 3,57)	(–3,24; 9,37)
	Tag 71			
	LS–Mittelwert (SEM)	–1,60 (1,977)	–1,97 (2,023)	0,37 (2,513)
	95 %–KI	(–5,51; 2,31)	(–5,98; 2,03)	(–4,61; 5,35)
	Tag 127			
	LS–Mittelwert (SEM)	–2,71 (1,742)	–3,89 (1,777)	1,18 (2,115)
	95 %–KI	(–6,16; 0,74)	(–7,40; –0,37)	(–3,02; 5,37)
	Tag 183			

Geschlecht	Statistik	Ravulizumab (N=125)	Eculizumab (N=121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	LS–Mittelwert (SEM)	–1,05 (2,123)	–2,56 (2,225)	1,51 (2,784)
	95 %–KI	(–5,25; 3,15)	(–6,96; 1,84)	(–4,01; 7,03)
p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht = 0,1103				
p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht X Studienvisite = 0,5058				
Diarrhö				
Männlich	**Tag 8**			
	LS–Mittelwert (SEM)	–6,17 (1,770)	–2,36 (1,785)	–3,80 (2,065)
	95 %–KI	(–9,66; –2,67)	(–5,89; 1,16)	(–7,89; 0,28)
	Tag 29			
	LS–Mittelwert (SEM)	–5,65 (1,965)	–3,47 (1,975)	–2,18 (2,390)
	95 %–KI	(–9,53; –1,77)	(–7,37; 0,43)	(–6,91; 2,55)
	Tag 71			
	LS–Mittelwert (SEM)	–5,14 (1,942)	–5,77 (1,960)	0,63 (2,359)
	95 %–KI	(–8,98; –1,30)	(–9,64; –1,90)	(–4,04; 5,29)
	Tag 127			
	LS–Mittelwert (SEM)	–6,17 (1,829)	–5,99 (1,857)	–0,18 (2,179)
	95 %–KI	(–9,78; –2,55)	(–9,65; –2,32)	(–4,49; 4,13)
	Tag 183			
	LS–Mittelwert (SEM)	–6,68 (1,960)	–3,96 (1,970)	–2,72 (2,381)
	95 %–KI	(–10,55; –2,81)	(–7,85; –0,07)	(–7,43; 1,99)
Weiblich	**Tag 8**			
	LS–Mittelwert (SEM)	–2,50 (1,935)	0,40 (1,937)	–2,90 (2,466)
	95 %–KI	(–6,33; 1,32)	(–3,43; 4,23)	(–7,79; 1,99)
	Tag 29			
	LS–Mittelwert (SEM)	–3,06 (1,746)	–2,80 (1,772)	–0,26 (2,178)
	95 %–KI	(–6,51; 0,39)	(–6,31; 0,70)	(–4,57; 4,06)
	Tag 71			
	LS–Mittelwert (SEM)	–5,28 (1,929)	–2,80 (1,979)	–2,48 (2,488)
	95 %–KI	(–9,10; –1,47)	(–6,72; 1,12)	(–7,41; 2,45)
	Tag 127			
	LS–Mittelwert (SEM)	0,27 (2,594)	1,11 (2,741)	–0,83 (3,575)
	95 %–KI	(–4,86; 5,41)	(–4,32; 6,53)	(–7,92; 6,25)
	Tag 183			
	LS–Mittelwert (SEM)	–3,60 (1,971)	–2,13 (2,045)	–1,47 (2,572)
	95 %–KI	(–7,50; 0,30)	(–6,17; 1,92)	(–6,57; 3,62)

Geschlecht	Statistik	Ravulizumab (N=125)	Eculizumab (N=121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht = 0,9413				
p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht X Studienvisite = 0,2950				
Finanzielle Schwierigkeiten				
Männlich	**Tag 8**			
	LS–Mittelwert (SEM)	–10,30 (3,315)	–9,05 (3,298)	–1,25 (3,978)
	95 %–KI	(–16,85; –3,76)	(–15,57; –2,54)	(–9,12; 6,62)
	Tag 29			
	LS–Mittelwert (SEM)	–16,97 (2,941)	–11,69 (2,950)	–5,28 (3,365)
	95 %–KI	(–22,78; –11,16)	(–17,52; –5,86)	(–11,94; 1,38)
	Tag 71			
	LS–Mittelwert (SEM)	–17,99 (3,026)	–13,41 (3,035)	–4,58 (3,512)
	95 %–KI	(–23,97; –12,02)	(–19,41; –7,42)	(–11,53; 2,37)
	Tag 127			
	LS–Mittelwert (SEM)	–17,99 (3,039)	–14,51 (3,051)	–3,48 (3,538)
	95 %–KI	(–24,00; –11,99)	(–20,54; –8,48)	(–10,48; 3,52)
	Tag 183			
	LS–Mittelwert (SEM)	–19,53 (3,070)	–14,53 (3,073)	–5,00 (3,584)
	95 %–KI	(–25,60; –13,47)	(–20,60; –8,46)	(–12,10; 2,09)
Weiblich	**Tag 8**			
	LS–Mittelwert (SEM)	–2,52 (2,542)	–4,32 (2,531)	1,80 (3,066)
	95 %–KI	(–7,57; 2,53)	(–9,36; 0,71)	(–4,31; 7,91)
	Tag 29			
	LS–Mittelwert (SEM)	–4,69 (2,615)	–4,32 (2,649)	–0,37 (3,217)
	95 %–KI	(–9,86; 0,49)	(–9,57; 0,92)	(–6,74; 6,01)
	Tag 71			
	LS–Mittelwert (SEM)	–8,02 (2,652)	–12,01 (2,692)	4,00 (3,282)
	95 %–KI	(–13,27; –2,77)	(–17,35; –6,68)	(–2,52; 10,51)
	Tag 127			
	LS–Mittelwert (SEM)	–7,46 (2,823)	–6,92 (2,910)	–0,55 (3,590)
	95 %–KI	(–13,05; –1,87)	(–12,68; –1,16)	(–7,67; 6,58)
	Tag 183			
	LS–Mittelwert (SEM)	–5,77 (2,826)	–10,22 (2,918)	4,46 (3,600)
	95 %–KI	(–11,36; –0,18)	(–16,00; –4,45)	(–2,68; 11,59)
p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht = 0,1615				
p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht X Studienvisite = 0,2515				

Geschlecht	Statistik	Ravulizumab (N=125)	Eculizumab (N=121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation, Die Schätzer basieren auf einem MMRM; das die Behandlungsgruppe; die beobachteten Stratifizierungsmerkmale zur Randomisierung (Transfusionsvorgeschichte und Screening-LDH-Spiegel); den Wert der jeweiligen Subskala des EORTC QLQ-C30 zur Baseline; die Studienvisite und die Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe beinhaltet, Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet, Die p-Werte resultieren aus der MMRM-Analyse mit den zusätzlichen Interaktionstermen Behandlung X Geschlecht und Behandlung X Geschlecht X Studienvisite, Die Werte jeder Subskala des EORTC QLQ-C30 reichen von 0 bis 100 %; wobei höhere Werte einen höheren Grad einer Response anzeigen, Somit zeigt ein hoher Wert in einer Funktionsskala einen höheren Funktionsgrad an; gleichzeitig zeigt ein hoher Wert in einer Symptomskala auch einen höheren Grad der Symptomatik bzw, der Schwierigkeit an,				

Tabelle 4-267 zeigt die Ergebnisse der für die Studie ALXN1210-PNH-301 explorativ, post-hoc anhand des MMRM durchgeführten Subgruppenanalyse nach Geschlecht hinsichtlich einer Veränderung der Werte der Subskalen des EORTC QLQ-C30 bis Tag 183 (Woche 26) relativ zur Baseline.

Es zeigte sich keiner der Subskalen eine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) und dem Geschlecht (männlich vs. weiblich, $p \geq 0{,}1103$). Auch die Dreifachinteraktion von Behandlung, Geschlecht und Studienvisite war in fast allen Subskalen nicht statistisch signifikant ($p \geq 0{,}1093$). Lediglich in der Subskala *Rollenfunktion* erreichte die Dreifachinteraktion von Behandlung, Geschlecht und Studienvisite nominelle Signifikanz ($p = 0{,}0461$). Bei der Interpretation dieser Ergebnisse sind jedoch die große Zahl an post-hoc durchgeführten Subgruppenanalysen sowie deren explorative Natur zu berücksichtigen. Zudem liegt keine medizinische Rationale vor für eine voneinander abweichende Reaktion der Patienten unterschiedlichen Geschlechts. Auch waren die Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach Geschlecht zwischen den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 nicht konsistent, sodass insgesamt keine Effektmodifikation durch das Geschlecht angenommen werden kann.

Somit lag in Studie ALXN1210-PNH-301 in keiner der Subskalen des EORTC QLQ-C30 eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor.

ALXN1210-PNH-302

Tabelle 4-268: Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Veränderung zur Baseline in den einzelnen Subskalen des EORTC QLQ-C30 bis Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM nach Geschlecht aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab

Geschlecht	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität				
Männlich	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,69 (2,270)	–1,83 (2,320)	0,14 (2,789)
	95 %-KI	(–6,18; 2,80)	(–6,42; 2,77)	(–5,40; 5,68)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,88 (1,931)	–0,91 (1,916)	1,79 (2,149)
	95 %-KI	(–2,94; 4,71)	(–4,70; 2,89)	(–2,48; 6,06)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,77 (2,126)	–1,42 (2,156)	0,64 (2,524)
	95 %-KI	(–4,98; 3,43)	(–5,68; 2,85)	(–4,37; 5,65)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,26 (2,231)	–1,76 (2,228)	1,50 (2,667)
	95 %-KI	(–4,67; 4,16)	(–6,17; 2,65)	(–3,79; 6,80)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,63 (2,352)	–1,82 (2,367)	4,45 (2,884)
	95 %-KI	(–2,03; 7,28)	(–6,50; 2,87)	(–1,28; 10,17)
Weiblich	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	3,28 (1,999)	–1,58 (2,064)	4,86 (2,595)
	95 %-KI	(–0,69; 7,24)	(–5,67; 2,51)	(–0,29; 10,01)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	3,85 (2,074)	–0,11 (2,065)	3,96 (2,671)
	95 %-KI	(–0,26; 7,96)	(–4,20; 3,98)	(–1,34; 9,26)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,76 (2,188)	–1,42 (2,156)	3,18 (2,827)
	95 %-KI	(–2,57; 6,10)	(–5,69; 2,86)	(–2,43; 8,80)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,91 (2,409)	–2,54 (2,385)	1,64 (3,173)
	95 %-KI	(–5,69; 3,87)	(–7,27; 2,18)	(–4,67; 7,94)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,03 (2,480)	–4,02 (2,465)	4,05 (3,290)
	95 %-KI	(–4,89; 4,95)	(–8,90; 0,87)	(–2,48; 10,58)

Geschlecht	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht = 0,5377				
p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht X Studienvisite = 0,6734				
Körperliche Funktion				
Männlich	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,63 (1,791)	2,00 (1,867)	–2,63 (2,239)
	95 %-KI	(–4,18; 2,91)	(–1,70; 5,69)	(–7,08; 1,81)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,01 (1,383)	2,92 (1,392)	–0,91 (1,473)
	95 %-KI	(–0,73; 4,75)	(0,16; 5,68)	(–3,84; 2,01)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,66 (1,441)	1,62 (1,461)	0,05 (1,591)
	95 %-KI	(–1,19; 4,52)	(–1,28; 4,51)	(–3,11; 3,21)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,07 (1,413)	0,93 (1,419)	1,13 (1,523)
	95 %-KI	(–0,73; 4,87)	(–1,87; 3,74)	(–1,89; 4,16)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,80 (1,378)	1,65 (1,390)	0,15 (1,465)
	95 %-KI	(–0,93; 4,53)	(–1,11; 4,40)	(–2,76; 3,06)
Weiblich	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	4,46 (1,378)	0,81 (1,392)	3,66 (1,762)
	95 %-KI	(1,73; 7,20)	(–1,95; 3,57)	(0,16; 7,16)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	5,48 (1,330)	1,35 (1,320)	4,13 (1,670)
	95 %-KI	(2,84; 8,12)	(–1,27; 3,97)	(0,81; 7,45)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	4,71 (1,820)	–0,15 (1,793)	4,86 (2,410)
	95 %-KI	(1,10; 8,31)	(–3,70; 3,40)	(0,07; 9,64)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	3,40 (1,826)	0,28 (1,796)	3,12 (2,417)
	95 %-KI	(–0,22; 7,02)	(–3,28; 3,84)	(–1,68; 7,92)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	5,74 (1,424)	1,70 (1,425)	4,04 (1,827)
	95 %-KI	(2,92; 8,56)	(–1,13; 4,52)	(0,42; 7,67)
p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht = 0,0250				
p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht X Studienvisite = 0,8142				

Geschlecht	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Rollenfunktion				
Männlich	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,17 (2,603)	1,30 (2,752)	–2,48 (3,209)
	95 %-KI	(–6,32; 3,98)	(–4,14; 6,75)	(–8,85; 3,90)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,91 (2,187)	3,69 (2,219)	–0,77 (2,374)
	95 %-KI	(–1,42; 7,25)	(–0,71; 8,08)	(–5,49; 3,94)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	3,09 (2,292)	1,39 (2,328)	1,70 (2,565)
	95 %-KI	(–1,44; 7,63)	(–3,22; 6,00)	(–3,39; 6,79)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	3,78 (2,573)	1,45 (2,590)	2,33 (3,036)
	95 %-KI	(–1,31; 8,87)	(–3,68; 6,58)	(–3,70; 8,36)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	3,09 (2,636)	0,68 (2,685)	2,41 (3,171)
	95 %-KI	(–2,13; 8,31)	(–4,63; 6,00)	(–3,89; 8,70)
Weiblich	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	4,66 (2,016)	1,85 (2,064)	2,80 (2,528)
	95 %-KI	(0,66; 8,66)	(–2,24; 5,95)	(–2,22; 7,83)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	4,65 (2,279)	1,22 (2,267)	3,43 (2,907)
	95 %-KI	(0,13; 9,17)	(–3,28; 5,71)	(–2,34; 9,20)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,97 (3,225)	–1,86 (3,167)	4,83 (4,305)
	95 %-KI	(–3,42; 9,36)	(–8,14; 4,42)	(–3,72; 13,38)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,45 (3,320)	0,92 (3,261)	–0,48 (4,446)
	95 %-KI	(–6,14; 7,04)	(–5,54; 7,39)	(–9,31; 8,36)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	6,43 (2,769)	0,19 (2,769)	6,24 (3,668)
	95 %-KI	(0,94; 11,92)	(–5,30; 5,68)	(–1,04; 13,52)
p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht = 0,4249				
p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht X Studienvisite = 0,5436				
Emotionale Funktion				
Männlich	**Tag 8**			

Geschlecht	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	LS-Mittelwert (SEM)	0,34 (2,226)	2,70 (2,239)	–2,36 (2,413)
	95 %-KI	(–4,07; 4,75)	(–1,73; 7,14)	(–7,16; 2,43)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,19 (2,122)	0,85 (2,099)	1,34 (2,181)
	95 %-KI	(–2,02; 6,40)	(–3,31; 5,02)	(–3,00; 5,67)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	4,81 (2,088)	2,02 (2,081)	2,78 (2,127)
	95 %-KI	(0,66; 8,95)	(–2,10; 6,15)	(–1,44; 7,01)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	3,25 (2,360)	1,78 (2,351)	1,47 (2,629)
	95 %-KI	(–1,42; 7,93)	(–2,88; 6,43)	(–3,75; 6,70)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	3,45 (2,236)	1,30 (2,228)	2,14 (2,406)
	95 %-KI	(–0,98; 7,87)	(–3,11; 5,71)	(–2,63; 6,92)
Weiblich	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	7,50 (2,050)	5,80 (2,087)	1,70 (2,580)
	95 %-KI	(3,43; 11,57)	(1,66; 9,94)	(–3,43; 6,83)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	6,10 (2,387)	6,01 (2,368)	0,10 (3,078)
	95 %-KI	(1,37; 10,84)	(1,31; 10,70)	(–6,01; 6,20)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	5,09 (2,162)	7,42 (2,136)	–2,33 (2,716)
	95 %-KI	(0,80; 9,37)	(3,18; 11,66)	(–7,73; 3,06)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	4,65 (2,734)	7,20 (2,699)	–2,56 (3,592)
	95 %-KI	(–0,78; 10,07)	(1,85; 12,56)	(–9,69; 4,58)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	3,54 (2,520)	6,61 (2,506)	–3,07 (3,286)
	95 %-KI	(–1,46; 8,53)	(1,64; 11,58)	(–9,60; 3,45)
p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht = 0,2553				
p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht X Studienvisite = 0,1937				
Kognitive Funktion				
Männlich	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,27 (2,628)	1,60 (2,682)	–4,86 (2,935)
	95 %-KI	(–8,47; 1,94)	(–3,71; 6,90)	(–10,69; 0,96)

Geschlecht	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,87 (2,244)	1,44 (2,243)	–2,32 (2,146)
	95 %-KI	(–5,33; 3,58)	(–3,01; 5,89)	(–6,58; 1,94)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,37 (2,590)	1,42 (2,619)	–1,05 (2,838)
	95 %-KI	(–4,76; 5,50)	(–3,77; 6,61)	(–6,69; 4,60)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,04 (2,787)	3,33 (2,801)	–3,29 (3,177)
	95 %-KI	(–5,48; 5,56)	(–2,22; 8,87)	(–9,60; 3,03)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,71 (2,580)	–0,37 (2,595)	1,08 (2,808)
	95 %-KI	(–4,40; 5,82)	(–5,51; 4,76)	(–4,49; 6,66)
Weiblich	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,88 (1,826)	–0,06 (1,900)	2,94 (2,349)
	95 %-KI	(–0,74; 6,51)	(–3,82; 3,71)	(–1,73; 7,61)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	4,64 (2,245)	1,25 (2,218)	3,39 (2,940)
	95 %-KI	(0,19; 9,09)	(–3,14; 5,65)	(–2,45; 9,23)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	4,28 (2,247)	–0,12 (2,214)	4,40 (2,937)
	95 %-KI	(–0,18; 8,73)	(–4,51; 4,26)	(–1,43; 10,23)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,01 (2,528)	4,25 (2,488)	–2,24 (3,357)
	95 %-KI	(–3,00; 7,03)	(–0,68; 9,19)	(–8,91; 4,43)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	5,97 (1,866)	2,26 (1,859)	3,71 (2,374)
	95 %-KI	(2,27; 9,67)	(–1,43; 5,94)	(–1,00; 8,43)
p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht = 0,1683				
p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht X Studienvisite = 0,5585				
Soziale Funktion				
Männlich	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,17 (2,363)	0,91 (2,408)	1,26 (2,806)
	95 %-KI	(–2,51; 6,85)	(–3,85; 5,68)	(–4,31; 6,83)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	4,36 (2,333)	3,74 (2,332)	0,62 (2,718)

Geschlecht	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	95 %-KI	(–0,26; 8,98)	(–0,88; 8,36)	(–4,78; 6,03)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	3,63 (2,272)	1,97 (2,312)	1,66 (2,641)
	95 %-KI	(–0,87; 8,13)	(–2,60; 6,55)	(–3,59; 6,90)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	3,97 (2,463)	3,23 (2,472)	0,74 (2,939)
	95 %-KI	(–0,91; 8,84)	(–1,66; 8,12)	(–5,10; 6,57)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	5,66 (1,991)	5,59 (1,997)	0,07 (2,103)
	95 %-KI	(1,72; 9,60)	(1,64; 9,55)	(–4,11; 4,24)
Weiblich	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	9,27 (1,895)	7,58 (1,977)	1,69 (2,362)
	95 %-KI	(5,50; 13,03)	(3,65; 11,50)	(–3,01; 6,39)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	7,45 (2,565)	4,95 (2,542)	2,50 (3,350)
	95 %-KI	(2,37; 12,53)	(–0,09; 9,99)	(–4,16; 9,15)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	10,53 (2,585)	5,33 (2,552)	5,20 (3,373)
	95 %-KI	(5,40; 15,65)	(0,27; 10,39)	(–1,50; 11,90)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	7,97 (3,085)	7,11 (3,039)	0,86 (4,113)
	95 %-KI	(1,85; 14,09)	(1,08; 13,14)	(–7,31; 9,04)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	8,37 (2,829)	9,68 (2,812)	–1,31 (3,757)
	95 %-KI	(2,75; 13,98)	(4,10; 15,25)	(–8,78; 6,16)
p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht = 0,7963				
p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht X Studienvisite = 0,4071				
Fatigue				
Männlich	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,06 (2,827)	–0,07 (2,931)	0,01 (3,417)
	95 %-KI	(–5,66; 5,53)	(–5,87; 5,73)	(–6,78; 6,79)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–5,78 (2,326)	–3,44 (2,337)	–2,34 (2,440)
	95 %-KI	(–10,39; –1,17)	(–8,07; 1,19)	(–7,18; 2,51)
	Tag 71			

Geschlecht	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,49 (2,664)	0,62 (2,698)	–2,11 (3,077)
	95 %-KI	(–6,76; 3,78)	(–4,72; 5,96)	(–8,22; 3,99)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,72 (2,838)	1,17 (2,850)	–2,89 (3,353)
	95 %-KI	(–7,33; 3,90)	(–4,47; 6,81)	(–9,55; 3,77)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,53 (2,583)	–2,11 (2,609)	–1,43 (2,924)
	95 %-KI	(–8,65; 1,58)	(–7,27; 3,06)	(–7,23; 4,38)
Weiblich	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–5,72 (2,202)	–2,26 (2,233)	–3,46 (2,756)
	95 %-KI	(–10,09; –1,35)	(–6,69; 2,17)	(–8,93; 2,01)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–7,19 (2,429)	–1,76 (2,417)	–5,43 (3,086)
	95 %-KI	(–12,01; –2,38)	(–6,55; 3,03)	(–11,56; 0,70)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,17 (2,881)	1,67 (2,842)	–4,84 (3,759)
	95 %-KI	(–8,89; 2,54)	(–3,97; 7,30)	(–12,31; 2,63)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,35 (3,267)	–1,06 (3,218)	–3,29 (4,338)
	95 %-KI	(–10,83; 2,13)	(–7,45; 5,32)	(–11,91; 5,33)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–7,26 (2,521)	0,51 (2,533)	–7,77 (3,252)
	95 %-KI	(–12,26; –2,26)	(–4,52; 5,53)	(–14,23; –1,31)
p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht = 0,3376				
p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht X Studienvisite = 0,4951				
Übelkeit und Erbrechen				
Männlich	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,38 (1,184)	0,01 (1,245)	2,37 (1,584)
	95 %-KI	(0,04; 4,73)	(–2,46; 2,48)	(–0,78; 5,52)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,08 (0,708)	–0,31 (0,711)	0,39 (0,749)
	95 %-KI	(–1,33; 1,48)	(–1,72; 1,10)	(–1,10; 1,87)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,40 (1,044)	1,47 (1,068)	–1,07 (1,334)
	95 %-KI	(–1,67; 2,47)	(–0,65; 3,58)	(–3,72; 1,58)

Geschlecht	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,27 (1,855)	2,43 (1,871)	–2,71 (2,547)
	95 %-KI	(–3,95; 3,40)	(–1,27; 6,14)	(–7,77; 2,35)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,10 (1,609)	0,02 (1,655)	2,08 (2,209)
	95 %-KI	(–1,09; 5,29)	(–3,26; 3,30)	(–2,31; 6,47)
Weiblich	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,01 (1,072)	0,04 (1,083)	–0,02 (1,433)
	95 %-KI	(–2,11; 2,14)	(–2,11; 2,18)	(–2,87; 2,82)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,40 (0,895)	–1,07 (0,884)	–0,33 (1,150)
	95 %-KI	(–3,17; 0,38)	(–2,83; 0,68)	(–2,61; 1,96)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,32 (1,011)	–0,74 (0,990)	0,42 (1,315)
	95 %-KI	(–2,33; 1,68)	(–2,71; 1,22)	(–2,19; 3,03)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,77 (1,916)	1,99 (1,863)	–1,21 (2,623)
	95 %-KI	(–3,03; 4,58)	(–1,71; 5,69)	(–6,42; 3,99)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,70 (1,271)	1,51 (1,266)	–2,20 (1,719)
	95 %-KI	(–3,22; 1,83)	(–1,00; 4,02)	(–5,62; 1,21)
p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht = 0,5276				
p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht X Studienvisite = 0,7499				
Schmerzen				
Männlich	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,49 (2,311)	–0,62 (2,372)	3,11 (2,847)
	95 %-KI	(–2,09; 7,06)	(–5,32; 4,08)	(–2,55; 8,76)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,21 (1,834)	–4,54 (1,822)	4,75 (1,949)
	95 %-KI	(–3,42; 3,85)	(–8,15; –0,93)	(0,88; 8,62)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,96 (2,386)	–0,71 (2,445)	–0,25 (2,961)
	95 %-KI	(–5,68; 3,77)	(–5,55; 4,13)	(–6,13; 5,64)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,08 (2,223)	–1,77 (2,216)	1,85 (2,636)

Geschlecht	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	95 %-KI	(–4,32; 4,48)	(–6,16; 2,62)	(–3,39; 7,09)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,31 (1,898)	–1,28 (1,915)	–0,03 (2,092)
	95 %-KI	(–5,07; 2,45)	(–5,07; 2,52)	(–4,18; 4,12)
Weiblich	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,71 (2,090)	–0,34 (2,139)	–0,37 (2,668)
	95 %-KI	(–4,86; 3,43)	(–4,58; 3,90)	(–5,68; 4,93)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,76 (2,417)	1,11 (2,384)	–1,87 (3,127)
	95 %-KI	(–5,55; 4,03)	(–3,61; 5,84)	(–8,08; 4,34)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,43 (2,519)	1,56 (2,455)	–2,99 (3,254)
	95 %-KI	(–6,43; 3,57)	(–3,31; 6,43)	(–9,46; 3,47)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,57 (3,143)	2,58 (3,088)	–2,01 (4,202)
	95 %-KI	(–5,67; 6,81)	(–3,54; 8,71)	(–10,37; 6,34)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,19 (2,935)	3,88 (2,907)	–2,69 (3,917)
	95 %-KI	(–4,64; 7,01)	(–1,88; 9,65)	(–10,48; 5,09)
p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht = 0,2039				
p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht X Studienvisite = 0,6206				
Dyspnoe				
Männlich	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	4,08 (2,669)	0,50 (2,798)	3,58 (3,323)
	95 %-KI	(–1,21; 9,36)	(–5,04; 6,04)	(–3,02; 10,17)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,33 (2,209)	–0,97 (2,247)	0,64 (2,452)
	95 %-KI	(–4,70; 4,05)	(–5,42; 3,48)	(–4,23; 5,51)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,44 (2,410)	2,08 (2,462)	–0,64 (2,816)
	95 %-KI	(–3,33; 6,21)	(–2,79; 6,95)	(–6,23; 4,95)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,44 (2,395)	–1,49 (2,423)	2,94 (2,768)
	95 %-KI	(–3,30; 6,18)	(–6,29; 3,30)	(–2,56; 8,43)
	Tag 183			

Geschlecht	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	LS-Mittelwert (SEM)	2,11 (2,681)	1,34 (2,738)	0,77 (3,276)
	95 %-KI	(–3,20; 7,41)	(–4,08; 6,76)	(–5,74; 7,28)
Weiblich	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–5,80 (2,732)	0,05 (2,788)	–5,85 (3,547)
	95 %-KI	(–11,22; –0,38)	(–5,47; 5,58)	(–12,90; 1,19)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,36 (2,646)	1,54 (2,642)	–5,91 (3,374)
	95 %-KI	(–9,61; 0,88)	(–3,69; 6,78)	(–12,61; 0,79)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–5,69 (2,918)	0,87 (2,893)	–6,56 (3,776)
	95 %-KI	(–11,48; 0,09)	(–4,87; 6,60)	(–14,06; 0,94)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,74 (3,234)	0,18 (3,196)	–0,91 (4,251)
	95 %-KI	(–7,15; 5,68)	(–6,16; 6,51)	(–9,35; 7,53)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–5,80 (3,077)	2,24 (3,083)	–8,04 (4,047)
	95 %-KI	(–11,90; 0,30)	(–3,87; 8,35)	(–16,07; –0,00)
p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht = 0,1128				
p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht X Studienvisite = 0,5032				
Schlaflosigkeit				
Männlich	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–2,69 (3,107)	–3,12 (3,216)	0,43 (3,792)
	95 %-KI	(–8,84; 3,46)	(–9,48; 3,25)	(–7,10; 7,96)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,25 (2,859)	–4,40 (2,867)	0,15 (3,274)
	95 %-KI	(–9,91; 1,41)	(–10,08; 1,28)	(–6,35; 6,65)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–6,39 (2,846)	–2,89 (2,864)	–3,49 (3,257)
	95 %-KI	(–12,02; –0,75)	(–8,56; 2,78)	(–9,96; 2,97)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–5,05 (2,700)	–2,92 (2,691)	–2,13 (2,972)
	95 %-KI	(–10,39; 0,30)	(–8,25; 2,41)	(–8,03; 3,77)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–5,03 (2,871)	–1,70 (2,894)	–3,33 (3,310)
	95 %-KI	(–10,71; 0,65)	(–7,43; 4,02)	(–9,90; 3,25)

Geschlecht	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Weiblich	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,72 (3,236)	–0,34 (3,278)	–4,39 (4,259)
	95 %-KI	(–11,14; 1,69)	(–6,83; 6,16)	(–12,85; 4,07)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–10,46 (3,074)	–5,08 (3,063)	–5,38 (3,978)
	95 %-KI	(–16,56; –4,37)	(–11,15; 0,99)	(–13,28; 2,52)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–6,84 (3,292)	–3,94 (3,256)	–2,90 (4,291)
	95 %-KI	(–13,37; –0,31)	(–10,39; 2,51)	(–11,42; 5,62)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,65 (3,142)	–5,42 (3,109)	0,77 (4,066)
	95 %-KI	(–10,88; 1,58)	(–11,59; 0,74)	(–7,31; 8,85)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–6,86 (3,060)	–0,61 (3,067)	–6,25 (3,969)
	95 %-KI	(–12,93; –0,79)	(–6,69; 5,47)	(–14,14; 1,63)
p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht = 0,5596				
p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht X Studienvisite = 0,7778				
Appetitverlust				
Männlich	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,79 (2,528)	–2,76 (2,618)	4,55 (3,099)
	95 %-KI	(–3,21; 6,79)	(–7,94; 2,42)	(–1,60; 10,70)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,54 (1,893)	–2,16 (1,905)	0,62 (1,895)
	95 %-KI	(–5,30; 2,21)	(–5,94; 1,62)	(–3,14; 4,38)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,55 (2,011)	–1,90 (2,032)	0,35 (2,130)
	95 %-KI	(–5,53; 2,43)	(–5,93; 2,12)	(–3,87; 4,58)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–2,89 (2,341)	–1,25 (2,354)	–1,65 (2,718)
	95 %-KI	(–7,53; 1,74)	(–5,91; 3,41)	(–7,04; 3,75)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,86 (1,978)	–3,77 (1,996)	2,91 (2,066)
	95 %-KI	(–4,78; 3,06)	(–7,73; 0,19)	(–1,19; 7,02)
Weiblich	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,72 (1,984)	–0,96 (2,015)	–3,77 (2,510)

Geschlecht	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	95 %-KI	(–8,66; –0,79)	(–4,95; 3,04)	(–8,75; 1,22)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–6,89 (2,231)	–0,43 (2,212)	–6,46 (2,864)
	95 %-KI	(–11,31; –2,46)	(–4,81; 3,96)	(–12,15; –0,77)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–6,88 (2,311)	1,63 (2,283)	–8,51 (2,976)
	95 %-KI	(–11,46; –2,30)	(–2,89; 6,15)	(–14,42; –2,60)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,28 (2,817)	2,33 (2,768)	–5,61 (3,735)
	95 %-KI	(–8,87; 2,30)	(–3,16; 7,81)	(–13,03; 1,80)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–2,60 (2,837)	4,74 (2,827)	–7,34 (3,791)
	95 %-KI	(–8,22; 3,03)	(–0,86; 10,34)	(–14,87; 0,19)
p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht = 0,0098				
p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht X Studienvisite = 0,2617				
Verstopfung				
Männlich	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,42 (1,919)	0,02 (1,939)	0,39 (2,175)
	95 %-KI	(–3,38; 4,21)	(–3,82; 3,86)	(–3,92; 4,71)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,57 (1,996)	–0,76 (1,988)	2,32 (2,283)
	95 %-KI	(–2,38; 5,52)	(–4,69; 3,18)	(–2,21; 6,86)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,20 (2,317)	–0,77 (2,343)	1,98 (2,847)
	95 %-KI	(–3,38; 5,79)	(–5,41; 3,86)	(–3,67; 7,63)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,24 (2,011)	–1,47 (2,001)	2,71 (2,303)
	95 %-KI	(–2,74; 5,21)	(–5,43; 2,49)	(–1,86; 7,28)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,25 (2,127)	–2,91 (2,146)	4,16 (2,532)
	95 %-KI	(–2,96; 5,46)	(–7,16; 1,34)	(–0,87; 9,18)
Weiblich	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,47 (2,318)	–5,24 (2,359)	1,77 (2,966)
	95 %-KI	(–8,07; 1,13)	(–9,92; –0,57)	(–4,12; 7,67)
	Tag 29			

Geschlecht	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	LS-Mittelwert (SEM)	–5,88 (2,220)	–5,29 (2,217)	–0,59 (2,784)
	95 %-KI	(–10,28; –1,47)	(–9,68; –0,89)	(–6,12; 4,94)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,43 (2,432)	–3,94 (2,415)	0,51 (3,103)
	95 %-KI	(–8,26; 1,39)	(–8,73; 0,84)	(–5,65; 6,67)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–7,80 (2,459)	–1,94 (2,445)	–5,86 (3,150)
	95 %-KI	(–12,68; –2,92)	(–6,79; 2,91)	(–12,12; 0,40)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–2,05 (2,724)	–3,29 (2,725)	1,24 (3,570)
	95 %-KI	(–7,45; 3,35)	(–8,69; 2,11)	(–5,85; 8,33)
p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht = 0,3166				
p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht X Studienvisite = 0,3281				
Diarrhö				
Männlich	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,39 (1,856)	1,69 (1,880)	–2,08 (2,197)
	95 %-KI	(–4,07; 3,28)	(–2,04; 5,41)	(–6,44; 2,29)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,23 (1,766)	–1,19 (1,746)	–0,05 (2,005)
	95 %-KI	(–4,73; 2,26)	(–4,65; 2,27)	(–4,03; 3,94)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,69 (2,132)	0,49 (2,180)	1,20 (2,668)
	95 %-KI	(–2,53; 5,91)	(–3,82; 4,81)	(–4,10; 6,50)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,70 (2,264)	–0,65 (2,269)	–1,05 (2,845)
	95 %-KI	(–6,18; 2,78)	(–5,14; 3,84)	(–6,70; 4,60)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,35 (1,889)	–3,37 (1,898)	3,71 (2,237)
	95 %-KI	(–3,39; 4,08)	(–7,12; 0,39)	(–0,73; 8,15)
Weiblich	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,22 (1,992)	–1,42 (2,010)	–2,81 (2,686)
	95 %-KI	(–8,18; –0,27)	(–5,40; 2,57)	(–8,14; 2,53)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,05 (1,468)	–4,81 (1,458)	0,76 (1,873)
	95 %-KI	(–6,97; –1,14)	(–7,70; –1,92)	(–2,96; 4,48)

Geschlecht	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,86 (1,604)	–4,83 (1,573)	0,98 (2,063)
	95 %-KI	(–7,04; –0,68)	(–7,95; –1,72)	(–3,12; 5,07)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–2,72 (1,535)	–6,19 (1,529)	3,46 (1,976)
	95 %-KI	(–5,77; 0,32)	(–9,22; –3,16)	(–0,46; 7,39)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–5,66 (1,665)	–2,73 (1,655)	–2,94 (2,177)
	95 %-KI	(–8,96; –2,36)	(–6,01; 0,55)	(–7,26; 1,39)
p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht = 0,8997				
p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht X Studienvisite = 0,2555				
Finanzielle Schwierigkeiten				
Männlich	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,06 (2,495)	–1,93 (2,513)	0,87 (2,843)
	95 %-KI	(–6,00; 3,88)	(–6,91; 3,04)	(–4,77; 6,52)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,12 (2,735)	–4,40 (2,717)	4,28 (3,224)
	95 %-KI	(–5,54; 5,30)	(–9,78; 0,99)	(–2,14; 10,69)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,79 (2,444)	–4,60 (2,452)	2,80 (2,738)
	95 %-KI	(–6,63; 3,04)	(–9,45; 0,26)	(–2,63; 8,24)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,81 (2,812)	–6,68 (2,807)	4,86 (3,358)
	95 %-KI	(–7,38; 3,75)	(–12,23; –1,12)	(–1,80; 11,53)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,83 (2,219)	–3,16 (2,202)	–0,67 (2,299)
	95 %-KI	(–8,23; 0,57)	(–7,52; 1,20)	(–5,23; 3,90)
Weiblich	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,14 (2,274)	0,70 (2,316)	–0,84 (2,918)
	95 %-KI	(–4,66; 4,38)	(–3,91; 5,30)	(–6,65; 4,98)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,22 (2,565)	1,10 (2,533)	–1,32 (3,322)
	95 %-KI	(–5,31; 4,86)	(–3,93; 6,12)	(–7,92; 5,28)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,57 (2,414)	–1,69 (2,367)	–2,88 (3,071)

Geschlecht	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	95 %-KI	(–9,36; 0,22)	(–6,39; 3,01)	(–8,99; 3,23)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,09 (3,119)	–3,71 (3,060)	–0,38 (4,142)
	95 %-KI	(–10,31; 2,12)	(–9,81; 2,38)	(–8,65; 7,89)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,31 (2,693)	–0,94 (2,665)	–2,37 (3,523)
	95 %-KI	(–8,68; 2,07)	(–6,26; 4,38)	(–9,42; 4,69)
p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht = 0,2526				
p-Wert Interaktion Behandlung X Geschlecht X Studienvisite = 0,8815				
Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation. Die Schätzer basieren auf einem MMRM, das die Behandlungsgruppe, die beobachtete Transfusionsvorgeschichte, den Wert der jeweiligen Subskala des EORTC QLQ-C30 zur Baseline, die Studienvisite und die Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe beinhaltet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet. Die p-Werte resultieren aus der MMRM-Analyse mit den zusätzlichen Interaktionstermen Behandlung X Geschlecht und Behandlung X Geschlecht X Studienvisite. Die Werte jeder Subskala des EORTC QLQ-C30 reichen von 0 bis 100 %, wobei höhere Werte einen höheren Grad einer Response anzeigen. Somit zeigt ein hoher Wert in einer Funktionsskala einen höheren Funktionsgrad an, gleichzeitig zeigt ein hoher Wert in einer Symptomskala auch einen höheren Grad der Symptomatik bzw. der Schwierigkeit an.				

Tabelle 4-268 zeigt die Ergebnisse der für die Studie ALXN1210-PNH-302 explorativ, post-hoc anhand des MMRM durchgeführten Subgruppenanalyse nach Geschlecht hinsichtlich einer Veränderung der Werte der Subskalen des EORTC QLQ-C30 bis Tag 183 (Woche 26) relativ zur Baseline.

Die Interaktion zwischen der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) und dem Geschlecht (männlich vs. weiblich) war in fast allen Subskalen statistisch nicht signifikant ($p \geq 0,1128$). Nur in den Subskalen *Körperliche Funktion* ($p = 0,0250$) und *Appetitverlust* ($p = 0,0098$) erreichte die Interaktion zwischen der Behandlung und dem Geschlecht nominelle Signifikanz. Bei der Interpretation dieser Ergebnisse sind jedoch die große Zahl an post-hoc durchgeführten Subgruppenanalysen sowie deren explorative Natur zu berücksichtigen. Zudem existiert keine medizinische Rationale zur Erklärung einer Effektmodifikation durch das Geschlecht. Auch waren die Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach Geschlecht zwischen den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 nicht konsistent, sodass insgesamt keine Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten angenommen werden kann. Es zeigte sich in allen Subskalen keine statistisch signifikante Dreifachinteraktion von Behandlung, Geschlecht und Studienvisite ($p \geq 0,1937$).

Somit lag auch in Studie ALXN1210-PNH-302 in keiner der Subskalen des EORTC QLQ-C30 eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor.

Subgruppenanalyse nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation

In den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 wurde post-hoc und ohne Korrektur für multiples Testen eine explorative Subgruppenanalyse für die PEP nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation durchgeführt. Im Rahmen dieser Subgruppenanalyse wurde für die zwei Altersgruppen 18−65 Jahre und > 65 Jahre und für jede Studienvisite die mittlere Veränderung der Werte der einzelnen Subskalen des EORTC QLQ-C30 bis Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM geschätzt (LS-Mittelwerte und 95 %-KI). Außerdem wurde für jede Studienvisite eine Schätzung der Differenz der Veränderung der Werte der einzelnen Subskalen des EORTC QLQ-C30 zwischen den Behandlungsarmen vorgenommen (LS-Mittelwerte und 95 %-KI). Um eine potenzielle Effektmodifikation durch das Merkmal Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation statistisch zu testen, wurden dem Modell zusätzlich Terme für die Interaktion der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) mit dem Merkmal Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation (18−65 Jahre vs. > 65 Jahre) hinzugefügt (Behandlung X Alter, Behandlung X Alter X Studienvisite).

ALXN1210-PNH-301

Tabelle 4-269: Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Veränderung der Werte in den einzelnen Subskalen des EORTC QLQ-C30 zur Baseline bis Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Altersgruppe	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität				
18−65 Jahre	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	4,28 (1.692)	4.66 (1.811)	-0.38 (2.014)
	95 %-KI	(0.95, 7.61)	(1.09, 8.23)	(-4.35, 3.59)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	10.37 (1.799)	10.97 (1.930)	-0.59 (2.202)
	95 %-KI	(6.83, 13.92)	(7.16, 14.77)	(-4.94, 3.75)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	8.28 (1.839)	9.93 (1.977)	-1.65 (2.277)
	95 %-KI	(4.65, 11.90)	(6.03, 13.82)	(-6.14, 2.84)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	11.50 (1.894)	10.14 (2.034)	1.36 (2.369)
	95 %-KI	(7.77, 15.23)	(6.14, 14.15)	(-3.31, 6.03)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	12.05 (1.902)	11.79 (2.039)	0.26 (2.380)
	95 %-KI	(8.31, 15.80)	(7.78, 15.81)	(-4.43, 4.95)

Altersgruppe	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
> 65 Jahre	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	12.97 (5.904)	2.68 (4.193)	10.29 (5.603)
	95 %-KI	(1.02, 24.93)	(-5.83, 11.19)	(-1.14, 21.72)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	13.57 (5.461)	5.31 (3.706)	8.26 (4.829)
	95 %-KI	(2.47, 24.68)	(-2.23, 12.86)	(-1.58, 18.10)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	17.75 (6.105)	5.93 (4.411)	11.82 (5.973)
	95 %-KI	(5.41, 30.08)	(-3.01, 14.86)	(-0.34, 23.98)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	13.59 (6.197)	4.43 (4.601)	9.16 (6.381)
	95 %-KI	(1.07, 26.11)	(-4.94, 13.79)	(-3.87, 22.19)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	11.79 (6.348)	10.17 (4.737)	1.61 (6.507)
	95 %-KI	(-1.03, 24.60)	(0.56, 19.79)	(-11.64, 14.87)
p-Wert Interaktion Behandlung X Region = 0,2777				
p-Wert Interaktion Behandlung X Region X Studienvisite = 0,2881				
Körperliche Funktion				
18−65 Jahre	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	6.83 (1.266)	6.52 (1.348)	0.31 (1.524)
	95 %-KI	(4.33, 9.32)	(3.87, 9.18)	(-2.70, 3.31)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	11.83 (1.282)	10.28 (1.373)	1.55 (1.555)
	95 %-KI	(9.30, 14.35)	(7.57, 12.98)	(-1.52, 4.62)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	12.49 (1.348)	10.19 (1.442)	2.30 (1.669)
	95 %-KI	(9.84, 15.15)	(7.35, 13.03)	(-0.99, 5.59)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	13.75 (1.345)	11.64 (1.440)	2.11 (1.664)
	95 %-KI	(11.11, 16.40)	(8.80, 14.48)	(-1.17, 5.39)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	13.27 (1.344)	12.29 (1.440)	0.98 (1.663)
	95 %-KI	(10.62, 15.92)	(9.46, 15.13)	(-2.30, 4.26)
> 65 Jahre	**Tag 8**			

Altersgruppe	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	LS-Mittelwert (SEM)	8.54 (5.761)	0.07 (3.866)	8.47 (4.952)
	95 %-KI	(-3.18, 20.27)	(-7.79, 7.93)	(-1.62, 18.57)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	12.34 (5.845)	4.32 (3.994)	8.02 (5.159)
	95 %-KI	(0.45, 24.24)	(-3.82, 12.46)	(-2.52, 18.56)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	16.64 (5.514)	7.85 (3.574)	8.78 (4.423)
	95 %-KI	(5.35, 27.92)	(0.54, 15.16)	(-0.27, 17.84)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	16.63 (6.418)	4.38 (4.669)	12.25 (6.257)
	95 %-KI	(3.61, 29.64)	(-5.15, 13.92)	(-0.61, 25.10)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	15.68 (5.689)	6.99 (3.799)	8.69 (4.858)
	95 %-KI	(4.07, 27.29)	(-0.76, 14.75)	(-1.24, 18.61)
p-Wert Interaktion Behandlung X Region = 0,0798				
p-Wert Interaktion Behandlung X Region X Studienvisite = 0,6604				
Rollenfunktion				
18−65 Jahre	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-2.13 (6.194)	-1.66 (4.563)	-0.47 (6.265)
	95 %-KI	(-14.68, 10.42)	(-10.96, 7.65)	(-13.33, 12.39)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	1.44 (6.103)	10.60 (4.505)	-9.16 (6.248)
	95 %-KI	(-10.89, 13.77)	(1.45, 19.76)	(-21.91, 3.58)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	14.54 (6.257)	1.12 (4.630)	13.42 (6.376)
	95 %-KI	(1.91, 27.16)	(-8.26, 10.49)	(0.44, 26.40)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	12.15 (7.570)	-0.06 (6.089)	12.21 (8.668)
	95 %-KI	(-3.18, 27.48)	(-12.49, 12.37)	(-5.55, 29.97)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	10.96 (5.878)	8.82 (4.256)	2.14 (5.786)
	95 %-KI	(-0.94, 22.87)	(0.16, 17.48)	(-9.68, 13.97)
> 65 Jahre	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-2.13 (6.194)	-1.66 (4.563)	-0.47 (6.265)

Altersgruppe	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	95 %-KI	(-14.68, 10.42)	(-10.96, 7.65)	(-13.33, 12.39)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	1.44 (6.103)	10.60 (4.505)	-9.16 (6.248)
	95 %-KI	(-10.89, 13.77)	(1.45, 19.76)	(-21.91, 3.58)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	14.54 (6.257)	1.12 (4.630)	13.42 (6.376)
	95 %-KI	(1.91, 27.16)	(-8.26, 10.49)	(0.44, 26.40)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	12.15 (7.570)	-0.06 (6.089)	12.21 (8.668)
	95 %-KI	(-3.18, 27.48)	(-12.49, 12.37)	(-5.55, 29.97)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	10.96 (5.878)	8.82 (4.256)	2.14 (5.786)
	95 %-KI	(-0.94, 22.87)	(0.16, 17.48)	(-9.68, 13.97)
p-Wert Interaktion Behandlung X Region = 0,8981				
p-Wert Interaktion Behandlung X Region X Studienvisite = 0,2742				
Emotionale Funktion				
18−65 Jahre	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	8.71 (1.624)	8.04 (1.716)	0.67 (2.011)
	95 %-KI	(5.51, 11.91)	(4.66, 11.42)	(-3.30, 4.63)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	13.84 (1.636)	11.93 (1.745)	1.91 (2.040)
	95 %-KI	(10.62, 17.06)	(8.49, 15.36)	(-2.11, 5.93)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	14.44 (1.725)	11.47 (1.843)	2.97 (2.194)
	95 %-KI	(11.04, 17.84)	(7.84, 15.10)	(-1.35, 7.30)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	16.17 (1.685)	12.46 (1.803)	3.71 (2.128)
	95 %-KI	(12.85, 19.49)	(8.91, 16.01)	(-0.48, 7.91)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	15.60 (1.588)	14.54 (1.704)	1.06 (1.964)
	95 %-KI	(12.47, 18.72)	(11.18, 17.90)	(-2.82, 4.93)
> 65 Jahre	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	4.66 (5.396)	0.34 (4.104)	4.32 (5.719)
	95 %-KI	(-6.25, 15.57)	(-8.02, 8.70)	(-7.40, 16.05)

Altersgruppe	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	10.01 (4.823)	5.15 (3.540)	4.85 (4.762)
	95 %-KI	(0.24, 19.77)	(-2.06, 12.36)	(-4.91, 14.61)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	10.01 (4.140)	7.27 (2.744)	2.73 (3.380)
	95 %-KI	(1.54, 18.47)	(1.66, 12.89)	(-4.22, 9.68)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	12.39 (4.207)	3.96 (2.838)	8.43 (3.620)
	95 %-KI	(3.80, 20.98)	(-1.86, 9.79)	(0.98, 15.87)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	14.77 (5.180)	0.83 (3.943)	13.94 (5.427)
	95 %-KI	(4.30, 25.24)	(-7.19, 8.86)	(2.83, 25.04)
p-Wert Interaktion Behandlung X Region = 0,2887				
p-Wert Interaktion Behandlung X Region X Studienvisite = 0,5226				
Kognitive Funktion				
18−65 Jahre	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	5.45 (1.583)	6.02 (1.680)	-0.58 (1.924)
	95 %-KI	(2.33, 8.57)	(2.71, 9.33)	(-4.37, 3.22)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	7.94 (1.649)	10.72 (1.759)	-2.78 (2.041)
	95 %-KI	(4.70, 11.19)	(7.26, 14.19)	(-6.80, 1.25)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	9.74 (1.599)	9.72 (1.714)	0.03 (1.962)
	95 %-KI	(6.60, 12.89)	(6.34, 13.10)	(-3.84, 3.89)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	10.35 (1.702)	10.40 (1.821)	-0.05 (2.135)
	95 %-KI	(6.99, 13.70)	(6.81, 13.98)	(-4.26, 4.16)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	9.98 (1.684)	12.45 (1.802)	-2.46 (2.105)
	95 %-KI	(6.66, 13.30)	(8.90, 16.00)	(-6.62, 1.69)
> 65 Jahre	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-3.75 (5.912)	2.83 (4.212)	-6.58 (5.567)
	95 %-KI	(-15.71, 8.22)	(-5.72, 11.39)	(-17.95, 4.80)
	Tag 29			

Altersgruppe	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	LS-Mittelwert (SEM)	6.96 (5.914)	3.45 (4.251)	3.51 (5.636)
	95 %-KI	(-5.02, 18.95)	(-5.20, 12.11)	(-8.03, 15.05)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	3.40 (5.869)	4.68 (4.165)	-1.28 (5.486)
	95 %-KI	(-8.49, 15.28)	(-3.78, 13.14)	(-12.49, 9.93)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	9.35 (5.645)	3.65 (3.918)	5.71 (5.197)
	95 %-KI	(-2.11, 20.82)	(-4.34, 11.64)	(-4.93, 16.34)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	6.97 (5.332)	2.40 (3.553)	4.57 (4.488)
	95 %-KI	(-3.92, 17.86)	(-4.88, 9.68)	(-4.65, 13.79)
p-Wert Interaktion Behandlung X Region = 0,5167				
p-Wert Interaktion Behandlung X Region X Studienvisite = 0,3931				
Soziale Funktion				
18−65 Jahre	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	8.55 (2.021)	5.71 (2.128)	2.84 (2.542)
	95 %-KI	(4.57, 12.53)	(1.51, 9.90)	(-2.17, 7.85)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	13.46 (1.884)	10.38 (2.013)	3.08 (2.333)
	95 %-KI	(9.75, 17.17)	(6.41, 14.34)	(-1.52, 7.68)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	15.26 (1.725)	12.58 (1.854)	2.68 (2.064)
	95 %-KI	(11.86, 18.65)	(8.93, 16.23)	(-1.39, 6.74)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	15.41 (1.701)	12.40 (1.836)	3.01 (2.024)
	95 %-KI	(12.06, 18.76)	(8.78, 16.01)	(-0.98, 7.00)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	14.43 (1.955)	12.57 (2.088)	1.86 (2.453)
	95 %-KI	(10.58, 18.28)	(8.46, 16.68)	(-2.98, 6.69)
> 65 Jahre	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	14.92 (4.482)	4.43 (3.086)	10.49 (3.959)
	95 %-KI	(5.81, 24.02)	(-1.85, 10.70)	(2.41, 18.56)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	19.68 (5.462)	7.42 (4.206)	12.26 (5.840)

Altersgruppe	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	95 %-KI	(8.65, 30.71)	(-1.14, 15.97)	(0.33, 24.19)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	18.49 (5.462)	9.06 (4.135)	9.43 (5.743)
	95 %-KI	(7.45, 29.53)	(0.65, 17.47)	(-2.33, 21.19)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	19.67 (6.114)	3.46 (4.829)	16.21 (6.869)
	95 %-KI	(7.27, 32.08)	(-6.42, 13.34)	(2.08, 30.34)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	22.05 (5.139)	4.02 (3.831)	18.03 (5.273)
	95 %-KI	(11.66, 32.44)	(-3.76, 11.81)	(7.26, 28.80)
p-Wert Interaktion Behandlung X Region = 0,0554				
p-Wert Interaktion Behandlung X Region X Studienvisite = 0,7072				
Fatigue				
18−65 Jahre	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-8.92 (1.858)	-9.81 (1.987)	0.89 (2.211)
	95 %-KI	(-12.58, -5.26)	(-13.73, -5.90)	(-3.47, 5.25)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-15.71 (1.995)	-13.38 (2.136)	-2.33 (2.449)
	95 %-KI	(-19.64, -11.78)	(-17.58, -9.17)	(-7.16, 2.50)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-17.21 (2.159)	-13.33 (2.305)	-3.88 (2.727)
	95 %-KI	(-21.46, -12.96)	(-17.87, -8.79)	(-9.26, 1.49)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-18.91 (2.168)	-15.85 (2.317)	-3.07 (2.743)
	95 %-KI	(-23.18, -14.64)	(-20.41, -11.28)	(-8.47, 2.34)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-20.76 (2.079)	-19.86 (2.228)	-0.90 (2.595)
	95 %-KI	(-24.86, -16.67)	(-24.25, -15.47)	(-6.02, 4.21)
> 65 Jahre	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	1.59 (7.293)	1.74 (5.208)	-0.15 (7.185)
	95 %-KI	(-13.15, 16.32)	(-8.82, 12.30)	(-14.79, 14.48)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-7.15 (6.005)	-4.55 (3.683)	-2.60 (4.688)
	95 %-KI	(-19.51, 5.21)	(-12.14, 3.04)	(-12.24, 7.04)

Altersgruppe	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	0.00 (6.902)	-1.96 (4.774)	1.96 (6.460)
	95 %-KI	(-13.97, 13.97)	(-11.63, 7.71)	(-11.17, 15.09)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-7.14 (7.020)	0.95 (4.955)	-8.10 (6.794)
	95 %-KI	(-21.36, 7.08)	(-9.13, 11.03)	(-21.96, 5.76)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-1.59 (7.022)	-3.86 (4.953)	2.27 (6.746)
	95 %-KI	(-15.81, 12.63)	(-13.92, 6.20)	(-11.49, 16.02)
p-Wert Interaktion Behandlung X Region = 0,8276				
p-Wert Interaktion Behandlung X Region X Studienvisite = 0,2664				
Übelkeit und Erbrechen				
18−65 Jahre	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-2.35 (1.105)	-0.74 (1.145)	-1.61 (1.477)
	95 %-KI	(-4.52, -0.17)	(-2.99, 1.52)	(-4.52, 1.30)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-5.21 (0.829)	-3.49 (0.881)	-1.72 (1.055)
	95 %-KI	(-6.84, -3.57)	(-5.22, -1.75)	(-3.80, 0.36)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-4.90 (0.735)	-4.13 (0.785)	-0.78 (0.898)
	95 %-KI	(-6.35, -3.46)	(-5.67, -2.58)	(-2.55, 0.99)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-3.25 (1.024)	-4.45 (1.085)	1.20 (1.369)
	95 %-KI	(-5.27, -1.24)	(-6.59, -2.32)	(-1.50, 3.90)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-4.61 (0.862)	-3.65 (0.917)	-0.96 (1.110)
	95 %-KI	(-6.30, -2.91)	(-5.45, -1.84)	(-3.15, 1.23)
> 65 Jahre	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-3.41 (3.306)	4.75 (2.810)	-8.16 (4.219)
	95 %-KI	(-10.14, 3.32)	(-0.99, 10.49)	(-16.78, 0.47)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-3.41 (1.389)	-2.72 (0.948)	-0.69 (1.376)
	95 %-KI	(-6.22, -0.60)	(-4.66, -0.78)	(-3.51, 2.13)
	Tag 71			

Altersgruppe	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	LS-Mittelwert (SEM)	-3.41 (1.336)	-2.65 (0.883)	-0.76 (1.241)
	95 %-KI	(-6.11, -0.70)	(-4.45, -0.85)	(-3.30, 1.78)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-1.02 (1.820)	-2.59 (1.429)	1.57 (2.074)
	95 %-KI	(-4.70, 2.66)	(-5.50, 0.32)	(-2.66, 5.81)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-2.21 (2.776)	1.29 (2.348)	-3.50 (3.496)
	95 %-KI	(-7.89, 3.46)	(-3.54, 6.12)	(-10.70, 3.70)
p-Wert Interaktion Behandlung X Region = 0,7844				
p-Wert Interaktion Behandlung X Region X Studienvisite = 0,7727				
Schmerzen				
18−65 Jahre	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	2.55 (2.000)	-2.21 (2.092)	4.76 (2.566)
	95 %-KI	(-1.39, 6.49)	(-6.33, 1.91)	(-0.30, 9.82)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-8.25 (1.670)	-5.93 (1.783)	-2.32 (2.040)
	95 %-KI	(-11.54, -4.96)	(-9.44, -2.42)	(-6.35, 1.70)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-7.95 (1.881)	-7.38 (2.006)	-0.58 (2.400)
	95 %-KI	(-11.66, -4.25)	(-11.33, -3.43)	(-5.31, 4.16)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-8.25 (1.839)	-7.03 (1.967)	-1.23 (2.332)
	95 %-KI	(-11.87, -4.63)	(-10.90, -3.15)	(-5.82, 3.37)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-10.36 (1.725)	-9.10 (1.853)	-1.26 (2.144)
	95 %-KI	(-13.76, -6.97)	(-12.75, -5.45)	(-5.49, 2.97)
> 65 Jahre	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	8.24 (7.449)	16.18 (5.378)	-7.94 (7.437)
	95 %-KI	(-6.84, 23.31)	(5.23, 27.13)	(-23.17, 7.29)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	11.81 (6.366)	8.89 (4.150)	2.92 (5.404)
	95 %-KI	(-1.14, 24.76)	(0.45, 17.33)	(-8.10, 13.94)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	8.24 (6.451)	8.77 (4.259)	-0.53 (5.538)

Altersgruppe	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	95 %-KI	(-4.89, 21.37)	(0.08, 17.45)	(-11.87, 10.82)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	11.80 (7.770)	13.14 (5.912)	-1.34 (8.163)
	95 %-KI	(-3.91, 27.51)	(1.06, 25.22)	(-18.10, 15.43)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	10.61 (6.589)	12.26 (4.390)	-1.65 (5.908)
	95 %-KI	(-2.79, 24.01)	(3.31, 21.20)	(-13.72, 10.43)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	(-6.84, 23.31)	(5.23, 27.13)	(-23.17, 7.29)
	95 %-KI			
p-Wert Interaktion Behandlung X Region = 0,2546				
p-Wert Interaktion Behandlung X Region X Studienvisite = 0,1335				
Dyspnoe				
18−65 Jahre	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-4.93 (1.887)	-6.14 (1.994)	1.21 (2.329)
	95 %-KI	(-8.65, -1.22)	(-10.07, -2.21)	(-3.39, 5.80)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-8.77 (2.005)	-9.37 (2.132)	0.60 (2.534)
	95 %-KI	(-12.72, -4.82)	(-13.57, -5.17)	(-4.40, 5.59)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-10.57 (2.170)	-8.37 (2.304)	-2.20 (2.807)
	95 %-KI	(-14.85, -6.30)	(-12.91, -3.83)	(-7.74, 3.33)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-13.58 (2.041)	-12.89 (2.176)	-0.68 (2.597)
	95 %-KI	(-17.60, -9.56)	(-17.18, -8.61)	(-5.80, 4.44)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-13.58 (1.895)	-15.24 (2.031)	1.67 (2.357)
	95 %-KI	(-17.31, -9.84)	(-19.25, -11.24)	(-2.98, 6.32)
> 65 Jahre	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-15.35 (7.809)	-9.41 (5.154)	-5.94 (6.597)
	95 %-KI	(-31.30, 0.60)	(-19.94, 1.12)	(-19.46, 7.59)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-17.73 (8.209)	-10.80 (5.659)	-6.93 (7.501)
	95 %-KI	(-34.41, -1.06)	(-22.31, 0.71)	(-22.21, 8.35)

Altersgruppe	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-20.11 (9.006)	-2.01 (6.498)	-18.10 (8.905)
	95 %-KI	(-38.31, -1.92)	(-15.18, 11.16)	(-36.23, 0.03)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-12.96 (9.509)	0.71 (7.149)	-13.67 (9.936)
	95 %-KI	(-32.19, 6.26)	(-13.85, 15.26)	(-33.97, 6.63)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-12.97 (9.233)	-11.97 (6.785)	-1.00 (9.389)
	95 %-KI	(-31.61, 5.67)	(-25.73, 1.79)	(-20.12, 18.12)
p-Wert Interaktion Behandlung X Region = 0,2167				
p-Wert Interaktion Behandlung X Region X Studienvisite = 0,0651				
Schlaflosigkeit				
18−65 Jahre	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-6.39 (2.317)	-8.82 (2.437)	2.44 (2.924)
	95 %-KI	(-10.95, -1.82)	(-13.62, -4.02)	(-3.33, 8.20)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-9.32 (2.105)	-11.74 (2.250)	2.42 (2.590)
	95 %-KI	(-13.46, -5.17)	(-16.17, -7.31)	(-2.69, 7.53)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-11.72 (2.261)	-10.43 (2.413)	-1.29 (2.855)
	95 %-KI	(-16.17, -7.26)	(-15.18, -5.68)	(-6.92, 4.34)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-12.62 (2.208)	-11.08 (2.365)	-1.54 (2.767)
	95 %-KI	(-16.97, -8.27)	(-15.73, -6.42)	(-7.00, 3.92)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-12.92 (2.138)	-12.73 (2.294)	-0.19 (2.650)
	95 %-KI	(-17.13, -8.71)	(-17.25, -8.21)	(-5.41, 5.04)
> 65 Jahre	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	6.37 (9.049)	-3.62 (6.204)	9.98 (7.788)
	95 %-KI	(-12.09, 24.83)	(-16.28, 9.05)	(-6.00, 25.97)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-3.16 (8.449)	-5.31 (5.491)	2.15 (6.534)
	95 %-KI	(-20.57, 14.25)	(-16.63, 6.00)	(-11.29, 15.60)
	Tag 71			

Altersgruppe	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	LS-Mittelwert (SEM)	1.61 (8.999)	-5.47 (6.147)	7.08 (7.684)
	95 %-KI	(-16.73, 19.96)	(-17.98, 7.04)	(-8.60, 22.76)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	3.98 (9.006)	-3.30 (6.183)	7.28 (7.762)
	95 %-KI	(-14.43, 22.39)	(-15.96, 9.37)	(-8.69, 23.24)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	8.75 (9.725)	-2.53 (7.018)	11.28 (9.142)
	95 %-KI	(-11.02, 28.51)	(-16.87, 11.81)	(-7.56, 30.12)
p-Wert Interaktion Behandlung X Region = 0,6270				
p-Wert Interaktion Behandlung X Region X Studienvisite = 0,4420				
Appetitverlust				
18−65 Jahre	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-5.89 (1.635)	-6.63 (1.712)	0.74 (2.075)
	95 %-KI	(-9.11, -2.66)	(-10.00, -3.25)	(-3.35, 4.83)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-7.54 (1.451)	-9.86 (1.552)	2.32 (1.787)
	95 %-KI	(-10.40, -4.68)	(-12.92, -6.81)	(-1.20, 5.85)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-9.63 (1.743)	-6.60 (1.847)	-3.03 (2.265)
	95 %-KI	(-13.06, -6.19)	(-10.24, -2.96)	(-7.49, 1.44)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-6.94 (1.686)	-8.38 (1.799)	1.45 (2.179)
	95 %-KI	(-10.26, -3.62)	(-11.92, -4.84)	(-2.85, 5.74)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-9.04 (1.564)	-8.52 (1.674)	-0.52 (1.980)
	95 %-KI	(-12.12, -5.96)	(-11.82, -5.22)	(-4.42, 3.39)
> 65 Jahre	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-0.91 (5.412)	9.76 (4.532)	-10.67 (6.766)
	95 %-KI	(-11.91, 10.08)	(0.51, 19.01)	(-24.50, 3.16)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-3.29 (2.468)	-3.02 (1.574)	-0.27 (2.194)
	95 %-KI	(-8.33, 1.74)	(-6.25, 0.20)	(-4.77, 4.23)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-0.91 (2.622)	-5.05 (1.764)	4.14 (2.436)

Altersgruppe	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	95 %-KI	(-6.23, 4.41)	(-8.65, -1.46)	(-0.85, 9.12)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	1.46 (4.014)	1.24 (3.284)	0.22 (4.776)
	95 %-KI	(-6.66, 9.59)	(-5.45, 7.94)	(-9.54, 9.98)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	1.46 (7.565)	12.30 (6.679)	-10.84 (9.877)
	95 %-KI	(-14.00, 16.93)	(-1.38, 25.99)	(-31.10, 9.42)
p-Wert Interaktion Behandlung X Region = 0,4214				
p-Wert Interaktion Behandlung X Region X Studienvisite = 0,0077				
Verstopfung				
18−65 Jahre	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-2.50 (1.352)	-3.55 (1.420)	1.05 (1.722)
	95 %-KI	(-5.16, 0.17)	(-6.34, -0.75)	(-2.35, 4.45)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-1.90 (1.530)	-2.25 (1.618)	0.35 (2.016)
	95 %-KI	(-4.91, 1.11)	(-5.44, 0.93)	(-3.62, 4.33)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-3.70 (1.343)	-4.19 (1.431)	0.49 (1.720)
	95 %-KI	(-6.35, -1.06)	(-7.01, -1.37)	(-2.90, 3.88)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-4.30 (1.238)	-5.16 (1.329)	0.86 (1.548)
	95 %-KI	(-6.74, -1.86)	(-7.78, -2.54)	(-2.19, 3.91)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-3.40 (1.447)	-5.83 (1.544)	2.43 (1.892)
	95 %-KI	(-6.25, -0.55)	(-8.87, -2.79)	(-1.30, 6.16)
> 65 Jahre	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-8.52 (6.428)	-2.01 (4.475)	-6.52 (5.804)
	95 %-KI	(-21.55, 4.51)	(-11.08, 7.07)	(-18.34, 5.31)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-8.52 (7.210)	8.02 (5.366)	-16.54 (7.304)
	95 %-KI	(-23.55, 6.50)	(-3.46, 19.50)	(-32.45, -0.63)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-6.15 (6.048)	-2.02 (4.041)	-4.13 (5.024)
	95 %-KI	(-18.47, 6.18)	(-10.25, 6.21)	(-14.40, 6.14)

Altersgruppe	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-10.90 (6.905)	5.43 (5.044)	-16.34 (6.789)
	95 %-KI	(-25.29, 3.48)	(-5.32, 16.19)	(-31.06, -1.61)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-6.15 (7.064)	5.12 (5.210)	-11.27 (7.093)
	95 %-KI	(-20.92, 8.63)	(-6.05, 16.30)	(-26.72, 4.18)
p-Wert Interaktion Behandlung X Region = 0,0084				
p-Wert Interaktion Behandlung X Region X Studienvisite = 0,4726				
Diarrhö				
18−65 Jahre	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-4.67 (1.398)	-1.46 (1.472)	-3.21 (1.736)
	95 %-KI	(-7.43, -1.92)	(-4.36, 1.44)	(-6.63, 0.21)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-4.71 (1.374)	-4.05 (1.464)	-0.66 (1.706)
	95 %-KI	(-7.42, -2.01)	(-6.93, -1.17)	(-4.03, 2.70)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-5.91 (1.451)	-5.37 (1.549)	-0.55 (1.840)
	95 %-KI	(-8.77, -3.06)	(-8.42, -2.32)	(-4.17, 3.08)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-3.21 (1.709)	-3.06 (1.818)	-0.15 (2.258)
	95 %-KI	(-6.58, 0.15)	(-6.64, 0.52)	(-4.60, 4.30)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-5.58 (1.531)	-3.03 (1.631)	-2.56 (1.969)
	95 %-KI	(-8.60, -2.57)	(-6.24, 0.19)	(-6.44, 1.33)
> 65 Jahre	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-5.66 (3.997)	0.79 (2.916)	-6.45 (3.880)
	95 %-KI	(-13.75, 2.44)	(-5.06, 6.65)	(-14.20, 1.30)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-5.66 (3.997)	2.02 (2.943)	-7.67 (3.933)
	95 %-KI	(-13.75, 2.44)	(-3.89, 7.92)	(-15.52, 0.18)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-3.28 (3.997)	0.79 (2.916)	-4.07 (3.880)
	95 %-KI	(-11.37, 4.82)	(-5.06, 6.65)	(-11.82, 3.67)
	Tag 127			

Altersgruppe	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	LS-Mittelwert (SEM)	-5.66 (3.997)	-1.67 (2.974)	-3.98 (3.974)
	95 %-KI	(-13.75, 2.44)	(-7.64, 4.29)	(-11.91, 3.94)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-5.66 (3.997)	-3.60 (2.936)	-2.06 (3.916)
	95 %-KI	(-13.75, 2.44)	(-9.49, 2.30)	(-9.88, 5.75)
p-Wert Interaktion Behandlung X Region = 0,3065				
p-Wert Interaktion Behandlung X Region X Studienvisite = 0,6227				
Finanzielle Schwierigkeiten				
18−65 Jahre	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-7.54 (2.298)	-8.35 (2.428)	0.81 (2.855)
	95 %-KI	(-12.07, -3.01)	(-13.14, -3.57)	(-4.82, 6.45)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-12.32 (2.124)	-9.97 (2.275)	-2.35 (2.575)
	95 %-KI	(-16.51, -8.14)	(-14.45, -5.49)	(-7.43, 2.72)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-14.42 (2.160)	-13.60 (2.317)	-0.82 (2.642)
	95 %-KI	(-18.68, -10.17)	(-18.17, -9.04)	(-6.03, 4.39)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-14.72 (2.196)	-13.05 (2.357)	-1.67 (2.703)
	95 %-KI	(-19.05, -10.40)	(-17.70, -8.41)	(-7.00, 3.66)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-14.42 (2.238)	-15.39 (2.400)	0.97 (2.774)
	95 %-KI	(-18.83, -10.01)	(-20.11, -10.66)	(-4.50, 6.44)
> 65 Jahre	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-3.23 (5.020)	0.84 (3.632)	-4.07 (4.876)
	95 %-KI	(-13.41, 6.95)	(-6.59, 8.26)	(-14.12, 5.99)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-5.61 (4.742)	-1.34 (3.325)	-4.27 (4.398)
	95 %-KI	(-15.27, 4.06)	(-8.20, 5.52)	(-13.45, 4.92)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-7.99 (5.840)	-8.42 (4.485)	0.43 (6.293)
	95 %-KI	(-19.88, 3.89)	(-17.64, 0.80)	(-12.62, 13.47)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-3.22 (5.513)	-2.35 (4.273)	-0.87 (5.832)

Altersgruppe	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	95 %-KI	(-14.39, 7.95)	(-11.08, 6.37)	(-12.83, 11.10)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-5.61 (5.286)	1.25 (3.971)	-6.86 (5.419)
	95 %-KI	(-16.30, 5.09)	(-6.85, 9.34)	(-17.97, 4.25)
p-Wert Interaktion Behandlung X Region = 0,4959				
p-Wert Interaktion Behandlung X Region X Studienvisite = 0,3213				
Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation. Die Schätzer basieren auf einem MMRM, das die Behandlungsgruppe, die beobachteten Stratifizierungsmerkmale zur Randomisierung (Transfusionsvorgeschichte und Screening-LDH-Spiegel), den Wert der jeweiligen Subskala des EORTC QLQ-C30 zur Baseline, die Studienvisite und die Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe beinhaltet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet. Die p-Werte resultieren aus der MMRM-Analyse mit den zusätzlichen Interaktionstermen Behandlung X Region und Behandlung X Region X Studienvisite. Die Werte jeder Subskala des EORTC QLQ-C30 reichen von 0 bis 100 %, wobei höhere Werte einen höheren Grad einer Response anzeigen. Somit zeigt ein hoher Wert in einer Funktionsskala einen höheren Funktionsgrad an, gleichzeitig zeigt ein hoher Wert in einer Symptomskala auch einen höheren Grad der Symptomatik bzw. der Schwierigkeit an.				

Tabelle 4-269 zeigt die Ergebnisse der für die Studie ALXN1210-PNH-301 explorativ, post-hoc anhand des MMRM durchgeführten Subgruppenanalyse nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation hinsichtlich einer Veränderung der Werte der Subskalen des EORTC QLQ-C30 bis Tag 183 (Woche 26) relativ zur Baseline.

Die Interaktion zwischen der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) und dem Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation (18–65 Jahre vs. > 65 Jahre) war in fast allen Subskalen des EORTC QLQ-C30 statistisch nicht signifikant ($p \geq 0{,}0554$). Nur in *Verstopfung* ($p = 0{,}0084$) erreichte die Interaktion zwischen der Behandlung und dem Alter nominelle Signifikanz. Auch die Dreifachinteraktion von Behandlung, Alter und Studienvisite war in fast allen Subskalen statistisch nicht signifikant ($p \geq 0{,}0651$). Lediglich in der Subskala *Appetitverlust* erreichte die Dreifachinteraktion von Behandlung, Alter und Studienvisite nominelle Signifikanz ($p = 0{,}0077$). Bei der Interpretation dieser Ergebnisse sind jedoch die große Zahl an post-hoc durchgeführten Subgruppenanalysen sowie deren explorative Natur zu berücksichtigen. Zudem liegt keine medizinische Rationale vor für eine voneinander abweichende Reaktion der Patienten unterschiedlichen Alters. Auch waren die Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach Alter zwischen den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 nicht konsistent, sodass insgesamt keine Effektmodifikation durch das Alter angenommen werden kann.

Somit lag in Studie ALXN1210-PNH-301 in keiner der Subskalen des EORTC QLQ-C30 eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation vor.

ALXN1210-PNH-302

Tabelle 4-270: Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Veränderung der Werte in den einzelnen Subskalen des EORTC QLQ-C30 zur Baseline bis Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab

Altersgruppe	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität				
18−65 Jahre	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,00 (1,688)	–1,93 (1,746)	2,92 (2,082)
	95 %-KI	(–2,33; 4,32)	(–5,37; 1,51)	(–1,19; 7,04)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	3,13 (1,570)	0,04 (1,580)	3,09 (1,857)
	95 %-KI	(0,04; 6,23)	(–3,07; 3,16)	(–0,58; 6,76)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,06 (1,709)	–1,12 (1,720)	2,18 (2,086)
	95 %-KI	(–2,31; 4,43)	(–4,51; 2,27)	(–1,94; 6,30)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,52 (1,794)	–1,13 (1,808)	1,65 (2,227)
	95 %-KI	(–3,02; 4,06)	(–4,69; 2,44)	(–2,75; 6,05)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,51 (1,872)	–1,92 (1,896)	4,43 (2,364)
	95 %-KI	(–1,18; 6,20)	(–5,66; 1,82)	(–0,24; 9,10)
> 65 Jahre	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,44 (2,783)	1,00 (2,725)	1,44 (3,744)
	95 %-KI	(–3,31; 8,19)	(–4,59; 6,59)	(–6,29; 9,17)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,21 (3,252)	–1,86 (3,007)	2,07 (4,266)
	95 %-KI	(–6,49; 6,92)	(–8,05; 4,33)	(–6,74; 10,88)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,55 (2,893)	–1,71 (2,839)	1,17 (3,877)
	95 %-KI	(–6,53; 5,44)	(–7,54; 4,12)	(–6,85; 9,18)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–5,00 (4,422)	–6,62 (4,051)	1,61 (5,897)
	95 %-KI	(–14,16; 4,16)	(–14,97; 1,74)	(–10,60; 13,83)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–2,70 (4,624)	–7,21 (4,240)	4,51 (6,185)
	95 %-KI	(–12,25; 6,85)	(–15,94; 1,52)	(–8,28; 17,30)

Altersgruppe	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität				
p-Wert Interaktion Behandlung X Alter = 0,9303				
p-Wert Interaktion Behandlung X Alter X Studienvisite = 0,7114				
Körperliche Funktion				
18−65 Jahre	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,63 (1,267)	0,67 (1,288)	0,96 (1,570)
	95 %-KI	(–0,87; 4,12)	(–1,87; 3,21)	(–2,14; 4,06)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	4,15 (1,040)	1,95 (1,033)	2,20 (1,165)
	95 %-KI	(2,10; 6,20)	(–0,09; 3,99)	(–0,10; 4,50)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	3,00 (1,270)	–0,06 (1,273)	3,07 (1,562)
	95 %-KI	(0,50; 5,51)	(–2,57; 2,45)	(–0,02; 6,15)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,54 (1,147)	0,97 (1,142)	1,57 (1,352)
	95 %-KI	(0,27; 4,80)	(–1,28; 3,22)	(–1,10; 4,24)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	3,36 (1,104)	1,50 (1,104)	1,85 (1,282)
	95 %-KI	(1,18; 5,53)	(–0,67; 3,68)	(–0,68; 4,39)
> 65 Jahre	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	4,15 (2,372)	5,46 (2,490)	–1,30 (3,302)
	95 %-KI	(–0,81; 9,12)	(0,29; 10,62)	(–8,21; 5,60)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,17 (2,938)	3,72 (2,771)	–2,54 (3,929)
	95 %-KI	(–4,89; 7,23)	(–1,98; 9,41)	(–10,65; 5,56)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	4,82 (3,197)	5,15 (2,983)	–0,33 (4,273)
	95 %-KI	(–1,80; 11,45)	(–1,00; 11,31)	(–9,19; 8,53)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	4,76 (4,844)	–1,53 (4,404)	6,28 (6,477)
	95 %-KI	(–5,24; 14,76)	(–10,61; 7,55)	(–7,09; 19,66)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	7,28 (2,122)	2,46 (2,119)	4,82 (2,872)
	95 %-KI	(2,82; 11,75)	(–1,95; 6,87)	(–1,21; 10,85)
p-Wert Interaktion Behandlung X Alter = 0,9899				

Altersgruppe	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität				
p-Wert Interaktion Behandlung X Alter X Studienvisite = 0,0284				
Rollenfunktion				
18−65 Jahre	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,40 (1,850)	0,42 (1,902)	–0,02 (2,244)
	95 %-KI	(–3,25; 4,05)	(–3,33; 4,17)	(–4,46; 4,41)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,46 (1,714)	2,69 (1,720)	–0,23 (1,978)
	95 %-KI	(–0,92; 5,84)	(–0,70; 6,08)	(–4,14; 3,68)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,42 (2,186)	–0,85 (2,201)	2,26 (2,759)
	95 %-KI	(–2,89; 5,73)	(–5,19; 3,49)	(–3,18; 7,71)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,74 (2,174)	1,65 (2,176)	–0,91 (2,733)
	95 %-KI	(–3,55; 5,03)	(–2,64; 5,94)	(–6,31; 4,48)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	3,34 (2,121)	–0,74 (2,145)	4,08 (2,666)
	95 %-KI	(–0,84; 7,52)	(–4,97; 3,49)	(–1,19; 9,34)
> 65 Jahre	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	7,33 (3,011)	7,33 (3,395)	0,00 (4,254)
	95 %-KI	(1,07; 13,58)	(0,30; 14,35)	(–8,83; 8,83)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	9,33 (4,498)	1,15 (4,383)	8,18 (6,124)
	95 %-KI	(0,01; 18,65)	(–7,87; 10,17)	(–4,48; 20,84)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	10,61 (4,536)	3,52 (4,434)	7,08 (6,167)
	95 %-KI	(1,20; 20,01)	(–5,62; 12,66)	(–5,68; 19,85)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	9,48 (7,272)	–1,23 (6,678)	10,71 (9,783)
	95 %-KI	(–5,55; 24,51)	(–14,97; 12,51)	(–9,48; 30,91)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	10,70 (4,263)	7,23 (4,282)	3,47 (5,866)
	95 %-KI	(1,89; 19,52)	(–1,57; 16,03)	(–8,63; 15,58)
p-Wert Interaktion Behandlung X Alter = 0,0955				
p-Wert Interaktion Behandlung X Alter X Studienvisite = 0,3208				

Altersgruppe	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität				
Emotionale Funktion				
18−65 Jahre	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	4,04 (1,738)	4,97 (1,747)	–0,93 (1,991)
	95 %-KI	(0,61; 7,47)	(1,53; 8,42)	(–4,87; 3,00)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	4,40 (1,844)	3,17 (1,830)	1,23 (2,162)
	95 %-KI	(0,77; 8,04)	(–0,44; 6,78)	(–3,04; 5,50)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	5,19 (1,706)	4,83 (1,686)	0,37 (1,914)
	95 %-KI	(1,83; 8,56)	(1,50; 8,15)	(–3,41; 4,15)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	4,12 (1,959)	5,60 (1,949)	–1,48 (2,355)
	95 %-KI	(0,25; 7,98)	(1,76; 9,44)	(–6,14; 3,17)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	3,41 (1,901)	3,93 (1,895)	–0,52 (2,264)
	95 %-KI	(–0,34; 7,15)	(0,19; 7,67)	(–4,99; 3,95)
> 65 Jahre	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	4,26 (2,074)	0,38 (2,261)	3,89 (2,856)
	95 %-KI	(–0,08; 8,61)	(–4,35; 5,10)	(–2,08; 9,86)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	4,44 (2,663)	6,75 (2,628)	–2,31 (3,548)
	95 %-KI	(–1,22; 10,09)	(1,21; 12,28)	(–9,85; 5,23)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	4,55 (2,437)	5,54 (2,495)	–0,99 (3,284)
	95 %-KI	(–0,55; 9,65)	(0,36; 10,72)	(–7,86; 5,88)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,87 (4,612)	–0,40 (4,306)	3,27 (6,176)
	95 %-KI	(–6,67; 12,41)	(–9,29; 8,48)	(–9,51; 16,05)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	5,12 (3,094)	5,56 (3,003)	–0,44 (4,141)
	95 %-KI	(–1,29; 11,52)	(–0,63; 11,75)	(–9,02; 8,13)
p-Wert Interaktion Behandlung X Alter = 0,7388				
p-Wert Interaktion Behandlung X Alter X Studienvisite = 0,2246				
Kognitive Funktion				

Altersgruppe	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität				
18−65 Jahre	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,47 (1,779)	1,55 (1,817)	–1,08 (2,110)
	95 %-KI	(–3,04; 3,97)	(–2,04; 5,13)	(–5,25; 3,08)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,23 (1,749)	1,87 (1,741)	0,36 (2,029)
	95 %-KI	(–1,22; 5,68)	(–1,57; 5,30)	(–3,64; 4,37)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	3,07 (1,837)	1,14 (1,833)	1,93 (2,179)
	95 %-KI	(–0,55; 6,69)	(–2,48; 4,75)	(–2,37; 6,23)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,44 (2,037)	4,20 (2,034)	–2,76 (2,510)
	95 %-KI	(–2,58; 5,46)	(0,19; 8,21)	(–7,72; 2,20)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	3,94 (1,672)	1,66 (1,665)	2,28 (1,896)
	95 %-KI	(0,64; 7,24)	(–1,63; 4,94)	(–1,46; 6,03)
> 65 Jahre	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–2,89 (2,770)	–2,44 (2,849)	–0,45 (3,734)
	95 %-KI	(–8,64; 2,85)	(–8,33; 3,45)	(–8,20; 7,29)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,34 (3,537)	–0,14 (3,352)	2,47 (4,669)
	95 %-KI	(–4,94; 9,61)	(–7,03; 6,75)	(–7,15; 12,10)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,33 (4,445)	–1,75 (4,209)	1,42 (5,933)
	95 %-KI	(–9,68; 9,01)	(–10,56; 7,05)	(–11,07; 13,91)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,12 (3,416)	3,43 (3,270)	–2,31 (4,513)
	95 %-KI	(–5,92; 8,16)	(–3,29; 10,14)	(–11,62; 7,01)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,18 (4,899)	–1,34 (4,555)	2,52 (6,521)
	95 %-KI	(–8,90; 11,27)	(–10,70; 8,02)	(–10,92; 15,96)
p-Wert Interaktion Behandlung X Alter = 0,9789				
p-Wert Interaktion Behandlung X Alter X Studienvisite = 0,9799				
Soziale Funktion				
18−65 Jahre	**Tag 8**			

Altersgruppe	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität				
	LS-Mittelwert (SEM)	6,83 (1,732)	5,50 (1,762)	1,33 (2,006)
	95 %-KI	(3,41; 10,24)	(2,02; 8,97)	(–2,63; 5,29)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	6,84 (2,000)	5,27 (1,997)	1,57 (2,441)
	95 %-KI	(2,90; 10,78)	(1,33; 9,20)	(–3,25; 6,39)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	8,14 (1,953)	5,02 (1,953)	3,11 (2,365)
	95 %-KI	(4,29; 11,99)	(1,17; 8,87)	(–1,55; 7,78)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	7,04 (2,194)	6,73 (2,196)	0,32 (2,756)
	95 %-KI	(2,72; 11,37)	(2,40; 11,06)	(–5,13; 5,76)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	8,16 (1,962)	8,87 (1,969)	–0,71 (2,388)
	95 %-KI	(4,29; 12,03)	(4,99; 12,75)	(–5,43; 4,00)
> 65 Jahre	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	4,91 (3,512)	4,29 (3,536)	0,62 (4,903)
	95 %-KI	(–2,40; 12,21)	(–3,03; 11,61)	(–9,57; 10,81)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	6,36 (2,910)	5,79 (2,670)	0,57 (3,927)
	95 %-KI	(0,32; 12,40)	(0,28; 11,29)	(–7,55; 8,70)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	6,69 (3,681)	2,45 (3,533)	4,24 (5,031)
	95 %-KI	(–1,04; 14,43)	(–4,90; 9,81)	(–6,31; 14,78)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	5,20 (4,825)	3,41 (4,418)	1,79 (6,485)
	95 %-KI	(–4,77; 15,17)	(–5,69; 12,51)	(–11,60; 15,18)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	6,65 (3,022)	6,98 (2,900)	–0,33 (4,106)
	95 %-KI	(0,41; 12,90)	(1,02; 12,94)	(–8,80; 8,15)
p-Wert Interaktion Behandlung X Alter = 0,6948				
p-Wert Interaktion Behandlung X Alter X Studienvisite = 0,9995				
Fatigue				
18−65 Jahre	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,92 (2,002)	0,34 (2,030)	–1,26 (2,415)

Altersgruppe	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität				
	95 %-KI	(–4,87; 3,03)	(–3,66; 4,35)	(–6,03; 3,50)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,95 (1,823)	–2,28 (1,815)	–2,68 (2,084)
	95 %-KI	(–8,55; –1,36)	(–5,86; 1,30)	(–6,79; 1,44)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,87 (2,098)	2,01 (2,098)	–2,89 (2,552)
	95 %-KI	(–5,01; 3,26)	(–2,12; 6,15)	(–7,93; 2,15)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,79 (2,244)	0,17 (2,241)	–1,96 (2,789)
	95 %-KI	(–6,22; 2,63)	(–4,25; 4,59)	(–7,47; 3,54)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,99 (1,999)	0,47 (2,005)	–4,47 (2,396)
	95 %-KI	(–7,94; –0,05)	(–3,48; 4,43)	(–9,20; 0,26)
> 65 Jahre	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–9,40 (3,173)	–5,59 (3,417)	–3,81 (4,448)
	95 %-KI	(–16,05; –2,76)	(–12,67; 1,49)	(–13,11; 5,48)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–9,91 (4,311)	–0,45 (4,209)	–9,46 (5,858)
	95 %-KI	(–18,80; –1,02)	(–9,09; 8,19)	(–21,54; 2,62)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,38 (5,315)	0,34 (5,018)	–4,72 (7,174)
	95 %-KI	(–15,35; 6,59)	(–9,97; 10,66)	(–19,53; 10,08)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,44 (6,758)	3,53 (6,210)	–7,97 (9,074)
	95 %-KI	(–18,42; 9,54)	(–9,27; 16,33)	(–26,73; 10,80)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–7,57 (3,467)	–4,46 (3,502)	–3,11 (4,749)
	95 %-KI	(–14,79; –0,35)	(–11,70; 2,77)	(–12,97; 6,76)
p-Wert Interaktion Behandlung X Alter = 0,2647				
p-Wert Interaktion Behandlung X Alter X Studienvisite = 0,5641				
Übelkeit und Erbrechen				
18−65 Jahre	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,89 (0,906)	0,06 (0,930)	0,83 (1,191)
	95 %-KI	(–0,89; 2,68)	(–1,77; 1,90)	(–1,52; 3,18)

Altersgruppe	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität				
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,86 (0,653)	–0,94 (0,650)	0,08 (0,766)
	95 %-KI	(–2,15; 0,43)	(–2,22; 0,34)	(–1,43; 1,60)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,08 (0,809)	0,04 (0,810)	–0,12 (1,021)
	95 %-KI	(–1,67; 1,52)	(–1,55; 1,64)	(–2,14; 1,90)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,27 (1,500)	2,42 (1,505)	–2,69 (2,062)
	95 %-KI	(–3,23; 2,69)	(–0,55; 5,39)	(–6,76; 1,38)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,50 (1,164)	0,93 (1,185)	–0,42 (1,580)
	95 %-KI	(–1,79; 2,80)	(–1,41; 3,26)	(–3,54; 2,70)
> 65 Jahre	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,08 (1,595)	–1,22 (1,636)	3,30 (2,232)
	95 %-KI	(–1,24; 5,40)	(–4,60; 2,16)	(–1,34; 7,94)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,75 (0,991)	–0,11 (1,011)	–0,64 (1,349)
	95 %-KI	(–2,82; 1,31)	(–2,21; 1,99)	(–3,46; 2,17)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,80 (1,746)	1,08 (1,627)	–1,89 (2,345)
	95 %-KI	(–4,42; 2,82)	(–2,27; 4,44)	(–6,75; 2,97)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,27 (1,965)	–0,11 (1,808)	2,38 (2,635)
	95 %-KI	(–1,80; 6,34)	(–3,84; 3,62)	(–3,07; 7,84)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,64 (1,429)	–1,41 (1,425)	2,05 (1,966)
	95 %-KI	(–2,32; 3,59)	(–4,35; 1,52)	(–2,01; 6,11)
p-Wert Interaktion Behandlung X Alter = 0,6377				
p-Wert Interaktion Behandlung X Alter X Studienvisite = 0,9206				
Schmerzen				
18−65 Jahre	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,45 (1,774)	–0,67 (1,813)	1,13 (2,151)
	95 %-KI	(–3,04; 3,95)	(–4,25; 2,90)	(–3,12; 5,37)
	Tag 29			

Altersgruppe	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität				
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,01 (1,745)	–1,97 (1,728)	0,96 (2,064)
	95 %-KI	(–4,45; 2,43)	(–5,37; 1,44)	(–3,12; 5,03)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,75 (1,985)	0,41 (1,982)	–2,16 (2,468)
	95 %-KI	(–5,66; 2,16)	(–3,50; 4,32)	(–7,04; 2,71)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,08 (1,975)	–1,72 (1,971)	1,64 (2,451)
	95 %-KI	(–3,98; 3,81)	(–5,61; 2,17)	(–3,20; 6,48)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,73 (2,031)	1,50 (2,043)	–2,22 (2,557)
	95 %-KI	(–4,73; 3,28)	(–2,53; 5,53)	(–7,27; 2,83)
> 65 Jahre	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,20 (3,106)	–0,31 (2,836)	2,51 (4,152)
	95 %-KI	(–4,24; 8,65)	(–6,18; 5,56)	(–6,10; 11,13)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	4,65 (3,480)	0,27 (3,085)	4,38 (4,597)
	95 %-KI	(–2,67; 11,97)	(–6,24; 6,79)	(–5,32; 14,08)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,60 (2,558)	0,48 (2,355)	0,12 (3,425)
	95 %-KI	(–4,70; 5,89)	(–4,37; 5,33)	(–6,97; 7,20)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,62 (7,018)	13,36 (6,235)	–13,98 (9,369)
	95 %-KI	(–15,18; 13,93)	(0,42; 26,30)	(–33,43; 5,46)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,99 (2,474)	1,48 (2,339)	1,51 (3,348)
	95 %-KI	(–2,16; 8,14)	(–3,37; 6,33)	(–5,46; 8,48)
p-Wert Interaktion Behandlung X Alter = 0,9735				
p-Wert Interaktion Behandlung X Alter X Studienvisite = 0,1743				
Dyspnoe				
18−65 Jahre	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,75 (2,170)	1,53 (2,225)	–0,79 (2,709)
	95 %-KI	(–3,53; 5,03)	(–2,85; 5,92)	(–6,14; 4,56)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,19 (1,873)	0,74 (1,879)	–0,93 (2,178)

Altersgruppe	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität				
	95 %-KI	(–3,88; 3,50)	(–2,97; 4,45)	(–5,23; 3,37)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,33 (1,996)	2,02 (2,005)	–2,35 (2,386)
	95 %-KI	(–4,27; 3,60)	(–1,93; 5,97)	(–7,06; 2,36)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,95 (2,124)	–1,24 (2,127)	3,19 (2,595)
	95 %-KI	(–2,24; 6,14)	(–5,43; 2,95)	(–1,93; 8,31)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,14 (2,226)	2,90 (2,252)	–1,76 (2,780)
	95 %-KI	(–3,25; 5,53)	(–1,54; 7,34)	(–7,25; 3,73)
> 65 Jahre	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–6,94 (3,840)	–6,26 (4,266)	–0,68 (5,338)
	95 %-KI	(–14,90; 1,03)	(–15,07; 2,55)	(–11,75; 10,39)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–12,87 (5,438)	–1,65 (5,275)	–11,22 (7,290)
	95 %-KI	(–24,09; –1,65)	(–12,48; 9,18)	(–26,26; 3,82)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–9,86 (6,729)	–1,66 (6,334)	–8,20 (9,005)
	95 %-KI	(–23,75; 4,04)	(–14,68; 11,36)	(–26,80; 10,40)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–6,76 (6,392)	3,11 (6,040)	–9,87 (8,558)
	95 %-KI	(–19,99; 6,46)	(–9,32; 15,53)	(–27,57; 7,82)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–18,81 (5,461)	–3,88 (5,401)	–14,93 (7,424)
	95 %-KI	(–30,12; –7,50)	(–14,98; 7,23)	(–30,29; 0,43)
p-Wert Interaktion Behandlung X Alter = 0,0419				
p-Wert Interaktion Behandlung X Alter X Studienvisite = 0,2221				
Schlaflosigkeit				
18−65 Jahre	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–2,40 (2,487)	–1,65 (2,537)	–0,75 (3,141)
	95 %-KI	(–7,30; 2,51)	(–6,65; 3,35)	(–6,95; 5,45)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–7,87 (2,254)	–5,49 (2,247)	–2,38 (2,720)
	95 %-KI	(–12,31; –3,42)	(–9,92; –1,06)	(–7,75; 3,00)

Altersgruppe	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität				
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–5,85 (2,341)	–5,04 (2,342)	–0,81 (2,867)
	95 %-KI	(–10,47; –1,24)	(–9,65; –0,42)	(–6,48; 4,85)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,94 (2,205)	–5,05 (2,190)	1,12 (2,631)
	95 %-KI	(–8,29; 0,41)	(–9,37; –0,73)	(–4,08; 6,31)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,76 (2,268)	–0,91 (2,275)	–3,84 (2,754)
	95 %-KI	(–9,23; –0,29)	(–5,40; 3,57)	(–9,28; 1,59)
> 65 Jahre	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–10,79 (4,369)	1,04 (4,520)	–11,83 (6,026)
	95 %-KI	(–19,84; –1,73)	(–8,25; 10,33)	(–24,31; 0,64)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,67 (5,371)	1,46 (5,281)	–3,13 (7,309)
	95 %-KI	(–12,76; 9,41)	(–9,38; 12,30)	(–18,22; 11,95)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–10,42 (5,226)	7,38 (5,012)	–17,80 (7,019)
	95 %-KI	(–21,21; 0,38)	(–2,93; 17,69)	(–32,30; –3,29)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–10,15 (5,989)	2,63 (5,611)	–12,78 (8,019)
	95 %-KI	(–22,53; 2,22)	(–8,91; 14,18)	(–29,36; 3,79)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–12,19 (5,408)	–1,30 (5,255)	–10,89 (7,370)
	95 %-KI	(–23,41; –0,97)	(–12,13; 9,53)	(–26,17; 4,40)
p-Wert Interaktion Behandlung X Alter = 0,0925				
p-Wert Interaktion Behandlung X Alter X Studienvisite = 0,0998				
Appetitverlust				
18−65 Jahre	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,27 (1,882)	–0,14 (1,905)	0,41 (2,300)
	95 %-KI	(–3,44; 3,98)	(–3,89; 3,62)	(–4,13; 4,95)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–2,90 (1,699)	0,20 (1,691)	–3,10 (1,969)
	95 %-KI	(–6,25; 0,45)	(–3,14; 3,53)	(–6,99; 0,79)
	Tag 71			

Altersgruppe	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität				
	LS-Mittelwert (SEM)	–2,87 (1,730)	1,46 (1,724)	–4,34 (2,021)
	95 %-KI	(–6,28; 0,54)	(–1,94; 4,86)	(–8,32; –0,35)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,68 (1,774)	0,23 (1,764)	–1,91 (2,096)
	95 %-KI	(–5,18; 1,82)	(–3,25; 3,71)	(–6,05; 2,23)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,51 (1,877)	1,61 (1,885)	–2,12 (2,282)
	95 %-KI	(–4,21; 3,19)	(–2,11; 5,32)	(–6,63; 2,39)
> 65 Jahre	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,80 (2,220)	–4,88 (2,223)	0,08 (3,013)
	95 %-KI	(–9,44; –0,16)	(–9,49; –0,27)	(–6,22; 6,38)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,79 (2,962)	–2,67 (2,806)	–2,12 (3,974)
	95 %-KI	(–10,90; 1,32)	(–8,44; 3,11)	(–10,33; 6,08)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,91 (3,803)	–2,66 (3,586)	–2,25 (5,135)
	95 %-KI	(–12,78; 2,96)	(–10,07; 4,75)	(–12,89; 8,39)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,86 (7,683)	9,25 (6,884)	–14,11 (10,271)
	95 %-KI	(–20,73; 11,00)	(–4,97; 23,46)	(–35,33; 7,11)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,86 (5,540)	–0,56 (5,129)	–1,29 (7,488)
	95 %-KI	(–13,29; 9,58)	(–11,14; 10,01)	(–16,75; 14,17)
p-Wert Interaktion Behandlung X Alter = 0,5252				
p-Wert Interaktion Behandlung X Alter X Studienvisite = 0,3045				
Verstopfung				
18−65 Jahre	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,97 (1,681)	–1,69 (1,697)	0,73 (2,007)
	95 %-KI	(–4,28; 2,35)	(–5,04; 1,65)	(–3,24; 4,69)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,66 (1,624)	–2,83 (1,613)	1,17 (1,893)
	95 %-KI	(–4,86; 1,55)	(–6,01; 0,35)	(–2,57; 4,91)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,00 (1,856)	–1,63 (1,860)	0,63 (2,289)

Altersgruppe	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität				
	95 %-KI	(–4,66; 2,66)	(–5,30; 2,04)	(–3,89; 5,15)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,38 (1,720)	–1,61 (1,711)	–1,77 (2,054)
	95 %-KI	(–6,77; 0,02)	(–4,98; 1,76)	(–5,82; 2,29)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,17 (1,864)	–2,80 (1,876)	2,97 (2,310)
	95 %-KI	(–3,50; 3,85)	(–6,49; 0,90)	(–1,59; 7,53)
> 65 Jahre	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–2,88 (3,637)	–5,81 (3,726)	2,94 (4,924)
	95 %-KI	(–10,41; 4,66)	(–13,48; 1,85)	(–7,27; 13,14)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–2,93 (3,418)	–3,73 (3,477)	0,81 (4,583)
	95 %-KI	(–9,99; 4,14)	(–10,89; 3,43)	(–8,68; 10,29)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,09 (3,101)	–6,12 (3,224)	6,20 (4,158)
	95 %-KI	(–6,32; 6,49)	(–12,77; 0,53)	(–2,39; 14,80)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,05 (3,644)	–1,35 (3,622)	1,41 (4,875)
	95 %-KI	(–7,47; 7,57)	(–8,80; 6,09)	(–8,65; 11,47)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–2,93 (4,465)	–3,95 (4,350)	1,01 (6,009)
	95 %-KI	(–12,15; 6,28)	(–12,88; 4,98)	(–11,39; 13,42)
p-Wert Interaktion Behandlung X Alter = 0,8717				
p-Wert Interaktion Behandlung X Alter X Studienvisite = 0,6734				
Diarrhö				
18−65 Jahre	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–2,89 (1,534)	0,11 (1,566)	–2,99 (1,934)
	95 %-KI	(–5,91; 0,14)	(–2,98; 3,19)	(–6,81; 0,83)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,66 (1,314)	–2,91 (1,304)	–0,75 (1,548)
	95 %-KI	(–6,25; –1,07)	(–5,48; –0,34)	(–3,81; 2,30)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,76 (1,555)	–2,12 (1,554)	1,36 (1,946)
	95 %-KI	(–3,82; 2,30)	(–5,19; 0,94)	(–2,48; 5,21)

Altersgruppe	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität				
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–2,55 (1,620)	–3,46 (1,619)	0,91 (2,048)
	95 %-KI	(–5,75; 0,64)	(–6,65; –0,27)	(–3,14; 4,95)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–2,96 (1,423)	–3,42 (1,426)	0,47 (1,739)
	95 %-KI	(–5,76; –0,15)	(–6,23; –0,61)	(–2,97; 3,90)
> 65 Jahre	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,83 (2,274)	–0,47 (2,387)	–1,35 (3,258)
	95 %-KI	(–6,36; 2,71)	(–5,25; 4,30)	(–7,86; 5,15)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,61 (2,372)	–3,18 (2,286)	4,79 (3,287)
	95 %-KI	(–3,12; 6,33)	(–7,76; 1,40)	(–1,78; 11,35)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–5,19 (2,308)	–2,81 (2,333)	–2,38 (3,287)
	95 %-KI	(–9,79; –0,58)	(–7,48; 1,86)	(–8,94; 4,19)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–2,16 (2,308)	–3,18 (2,286)	1,02 (3,254)
	95 %-KI	(–6,76; 2,44)	(–7,76; 1,40)	(–5,48; 7,52)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–2,16 (2,308)	–0,80 (2,286)	–1,36 (3,254)
	95 %-KI	(–6,76; 2,44)	(–5,39; 3,78)	(–7,86; 5,14)
p-Wert Interaktion Behandlung X Alter = 0,7106				
p-Wert Interaktion Behandlung X Alter X Studienvisite = 0,5404				
Finanzielle Schwierigkeiten				
18−65 Jahre	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,11 (1,911)	–0,57 (1,924)	–0,55 (2,294)
	95 %-KI	(–4,88; 2,66)	(–4,36; 3,23)	(–5,08; 3,99)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,13 (2,127)	–1,59 (2,112)	0,46 (2,633)
	95 %-KI	(–5,33; 3,06)	(–5,75; 2,58)	(–4,75; 5,66)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,95 (1,938)	–3,48 (1,918)	–0,47 (2,315)
	95 %-KI	(–7,77; –0,13)	(–7,26; 0,30)	(–5,04; 4,10)
	Tag 127			

Altersgruppe	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität				
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,69 (2,353)	–5,90 (2,340)	2,21 (2,993)
	95 %-KI	(–8,33; 0,95)	(–10,52; –1,29)	(–3,70; 8,13)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,49 (1,908)	–2,45 (1,896)	–2,05 (2,276)
	95 %-KI	(–8,26; –0,73)	(–6,19; 1,30)	(–6,55; 2,45)
> 65 Jahre	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,69 (2,167)	–1,41 (2,234)	3,10 (3,004)
	95 %-KI	(–2,67; 6,05)	(–5,92; 3,10)	(–2,95; 9,14)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	5,04 (2,183)	–1,40 (2,185)	6,44 (2,980)
	95 %-KI	(0,65; 9,43)	(–5,82; 3,02)	(0,44; 12,44)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,69 (2,166)	–1,40 (2,201)	3,09 (2,977)
	95 %-KI	(–2,67; 6,05)	(–5,85; 3,04)	(–2,90; 9,09)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,73 (2,178)	–1,40 (2,185)	3,13 (2,979)
	95 %-KI	(–2,66; 6,11)	(–5,82; 3,02)	(–2,87; 9,13)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,76 (2,185)	–1,40 (2,185)	3,16 (2,988)
	95 %-KI	(–2,64; 6,16)	(–5,82; 3,02)	(–2,86; 9,18)
p-Wert Interaktion Behandlung X Alter = 0,5150				
p-Wert Interaktion Behandlung X Alter X Studienvisite = 0,9746				

Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

Die Schätzer basieren auf einem MMRM, das die Behandlungsgruppe, die Transfusionsvorgeschichte, den Wert der jeweiligen Subskala des EORTC QLQ-C30 zur Baseline, die Studienvisite und die Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe beinhaltet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet.

Die p-Werte resultieren aus der MMRM-Analyse mit den zusätzlichen Interaktionstermen Behandlung X Alter und Behandlung X Alter X Studienvisite.

Die Werte jeder Subskala des EORTC QLQ-C30 reichen von 0 bis 100 %, wobei höhere Werte einen höheren Grad einer Response anzeigen. Somit zeigt ein hoher Wert in einer Funktionsskala einen höheren Funktionsgrad an, gleichzeitig zeigt ein hoher Wert in einer Symptomskala auch einen höheren Grad der Symptomatik bzw. der Schwierigkeit an.

Tabelle 4-270 zeigt die Ergebnisse der für die Studie ALXN1210-PNH-302 explorativ, post-hoc anhand des MMRM durchgeführten Subgruppenanalyse nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation hinsichtlich einer Veränderung der Werte der Subskalen des EORTC QLQ-C30 bis Tag 183 (Woche 26) relativ zur Baseline.

Die Interaktion zwischen der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) und dem Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation (18–65 Jahre vs. > 65 Jahre) war in fast allen Subskalen des EORTC QLQ-C30 statistisch nicht signifikant ($p \geq 0{,}0925$). Nur in der Subskala *Dyspnoe* ($p = 0{,}0419$) erreichte die Interaktion zwischen der Behandlung und dem Alter nominelle Signifikanz. Auch die Dreifachinteraktion von Behandlung, Alter und Studienvisite war in fast allen Subskalen statistisch nicht signifikant ($p \geq 0{,}0998$). Lediglich in der Subskala *Körperliche Funktion* erreichte die Dreifachinteraktion von Behandlung, Alter und Studienvisite nominelle Signifikanz ($p = 0{,}0284$). Bei der Interpretation dieser Ergebnisse sind jedoch die große Zahl an post-hoc durchgeführten Subgruppenanalysen sowie deren explorative Natur zu berücksichtigen. Zudem existiert keine medizinische Rationale zur Erklärung einer Effektmodifikation durch das Alter der Patienten. Auch waren die Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation zwischen den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 nicht konsistent, sodass insgesamt keine Effektmodifikation durch das Alter angenommen werden kann.

Somit lag auch in Studie ALXN1210-PNH-302 in keiner der Subskalen des EORTC QLQ-C30 eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation vor.

Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere (Screening-LDH-Spiegel)

In der Studie ALXN1210-PNH-301 wurde post-hoc und ohne Korrektur für multiples Testen eine explorative Subgruppenanalyse für die PEP nach Krankheitsschwere, gemessen am LDH-Spiegel zum Zeitpunkt des Screenings, durchgeführt. Im Rahmen dieser Subgruppenanalyse wurde für die zwei LDH-Gruppen 1,5-fach ULN < LDH < 3-fach ULN und LDH ≥ 3-fach ULN und für jede Studienvisite die mittlere Veränderung der Werte der einzelnen Subskalen des EORTC QLQ-C30 bis Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM geschätzt (LS-Mittelwerte und 95 %-KI). Außerdem wurde für jede Studienvisite eine Schätzung der Differenz der Veränderung der Werte der einzelnen Subskalen des EORTC QLQ-C30 zwischen den Behandlungsarmen vorgenommen (LS-Mittelwerte und 95 %-KI). Um eine potenzielle Effektmodifikation durch das Merkmal Screening-LDH-Spiegel statistisch zu testen, wurden dem Modell zusätzlich Terme für die Interaktion der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) mit dem Merkmal Screening-LDH-Spiegel (1,5-fach ULN < LDH < 3-fach ULN vs. LDH ≥ 3-fach ULN) hinzugefügt (Behandlung X Screening-LDH-Spiegel, Behandlung X Screening-LDH-Spiegel X Studienvisite). Aufgrund der durch die Vorbehandlung mit Eculizumab bedingten Homogenität des Patientenkollektivs der Studie ALXN1210-PNH-302 hinsichtlich der Krankheitsschwere wurde bei dieser Studie auf eine Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere verzichtet.

ALXN1210-PNH-301

Tabelle 4-271: Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Veränderung der Werte in den einzelnen Subskalen des EORTC QLQ-C30 zur Baseline bis Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM nach Krankheitsschwere, gemessen am LDH-Spiegel zum Zeitpunkt des Screenings, aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

LDH-Gruppe	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität				
1,5-fach ULN < LDH < 3-fach ULN	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,26 (3,420)	0,97 (3,691)	–1,24 (4,906)
	95 %-KI	(–7,26; 6,73)	(–6,57; 8,51)	(–11,29; 8,82)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	7,14 (3,398)	5,65 (3,668)	1,49 (4,874)
	95 %-KI	(0,22; 14,06)	(–1,81; 13,11)	(–8,44; 11,43)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,66 (3,756)	0,45 (4,042)	–2,11 (5,404)
	95 %-KI	(–9,32; 6,01)	(–7,78; 8,69)	(–13,15; 8,93)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	5,75 (3,430)	1,07 (3,779)	4,68 (4,979)
	95 %-KI	(–1,24; 12,74)	(–6,62; 8,76)	(–5,48; 14,84)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	4,82 (4,224)	3,68 (4,597)	1,14 (6,142)
	95 %-KI	(–3,80; 13,44)	(–5,69; 13,04)	(–11,40; 13,69)
LDH ≥ 3-fach ULN	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	LS Mean (SEM)	7,66 (1,615)	6,72 (1,605)
	95 %-KI	95% CI for LS MEAN	(4,48; 10,85)	(3,56; 9,89)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	LS Mean (SEM)	12,79 (1,711)	12,64 (1,722)
	95 %-KI	95% CI for LS MEAN	(9,42; 16,17)	(9,25; 16,04)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	LS Mean (SEM)	12,65 (1,766)	12,52 (1,782)

LDH-Gruppe	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	95 %-KI	95% CI for LS MEAN	(9,17; 16,13)	(9,01; 16,03)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	LS Mean (SEM)	14,20 (1,864)	12,29 (1,886)
	95 %-KI	95% CI for LS MEAN	(10,53; 17,87)	(8,57; 16,00)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	LS Mean (SEM)	14,70 (1,825)	14,58 (1,839)
	95 %-KI	95% CI for LS MEAN	(11,11; 18,30)	(10,95; 18,20)
p-Wert Interaktion Behandlung X Screening-LDH-Spiegel = 0,9559				
p-Wert Interaktion Behandlung X Screening-LDH-Spiegel X Studienvisite = 0,5084				
Körperliche Funktion				
1,5-fach ULN < LDH < 3-fach ULN	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	7,02 (2,494)	0,85 (2,673)	6,17 (3,445)
	95 %-KI	(1,92; 12,12)	(–4,61; 6,31)	(–0,89; 13,22)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	10,72 (2,597)	4,61 (2,781)	6,11 (3,604)
	95 %-KI	(5,43; 16,01)	(–1,06; 10,27)	(–1,24; 13,46)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	9,24 (2,391)	5,86 (2,565)	3,38 (3,287)
	95 %-KI	(4,35; 14,13)	(0,62; 11,11)	(–3,35; 10,11)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	11,46 (2,867)	3,16 (3,102)	8,31 (4,043)
	95 %-KI	(5,62; 17,31)	(–3,16; 9,47)	(0,05; 16,56)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	9,24 (3,012)	6,68 (3,267)	2,55 (4,271)
	95 %-KI	(3,11; 15,37)	(0,04; 13,32)	(–6,15; 11,26)
LDH ≥ 3-fach ULN	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	6,99 (1,284)	6,12 (1,276)	0,86 (1,649)

LDH-Gruppe	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	95 %-KI	(4,45; 9,52)	(3,61; 8,64)	(–2,39; 4,12)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	12,09 (1,301)	10,00 (1,309)	2,09 (1,686)
	95 %-KI	(9,52; 14,65)	(7,42; 12,58)	(–1,24; 5,41)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	13,59 (1,334)	10,29 (1,342)	3,30 (1,736)
	95 %-KI	(10,96; 16,21)	(7,64; 12,93)	(–0,12; 6,72)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	14,52 (1,389)	11,64 (1,398)	2,88 (1,822)
	95 %-KI	(11,78; 17,26)	(8,89; 14,40)	(–0,71; 6,47)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	14,27 (1,325)	12,12 (1,333)	2,15 (1,722)
	95 %-KI	(11,66; 16,88)	(9,49; 14,75)	(–1,25; 5,55)
p-Wert Interaktion Behandlung X Screening-LDH-Spiegel = 0,5113				
p-Wert Interaktion Behandlung X Screening-LDH-Spiegel X Studienvisite = 0,6590				
Rollenfunktion				
1,5-fach ULN < LDH < 3-fach ULN	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,81 (3,771)	3,92 (3,995)	–1,11 (5,292)
	95 %-KI	(–4,86; 10,49)	(–4,21; 12,05)	(–11,90; 9,68)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	11,14 (3,303)	9,14 (3,497)	2,00 (4,578)
	95 %-KI	(4,41; 17,87)	(2,02; 16,27)	(–7,35; 11,34)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	10,21 (3,409)	8,09 (3,610)	2,12 (4,741)
	95 %-KI	(3,24; 17,19)	(0,71; 15,48)	(–7,60; 11,84)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	12,06 (4,516)	6,01 (4,866)	6,05 (6,473)
	95 %-KI	(2,84; 21,28)	(–3,92; 15,94)	(–7,19; 19,29)
	Tag 183			

LDH-Gruppe	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	LS-Mittelwert (SEM)	6,51 (4,638)	12,62 (5,021)	–6,11 (6,674)
	95 %-KI	(–2,93; 15,94)	(2,41; 22,83)	(–19,71; 7,48)
LDH ≥ 3-fach ULN	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	8,13 (2,070)	6,16 (2,051)	1,97 (2,735)
	95 %-KI	(4,05; 12,21)	(2,12; 10,20)	(–3,43; 7,36)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	16,67 (1,924)	11,83 (1,940)	4,84 (2,537)
	95 %-KI	(12,88; 20,46)	(8,01; 15,65)	(–0,16; 9,85)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	22,28 (1,873)	12,37 (1,888)	9,91 (2,458)
	95 %-KI	(18,59; 25,98)	(8,65; 16,09)	(5,06; 14,76)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	18,70 (2,037)	12,10 (2,054)	6,60 (2,709)
	95 %-KI	(14,69; 22,71)	(8,05; 16,15)	(1,26; 11,94)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	19,79 (1,749)	17,11 (1,761)	2,69 (2,266)
	95 %-KI	(16,35; 23,24)	(13,63; 20,58)	(–1,78; 7,16)
p-Wert Interaktion Behandlung X Screening-LDH-Spiegel = 0,2453				
p-Wert Interaktion Behandlung X Screening-LDH-Spiegel X Studienvisite = 0,7239				
Emotionale Funktion				
1,5-fach ULN < LDH < 3-fach ULN	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	3,58 (2,891)	6,74 (3,097)	–3,16 (4,116)
	95 %-KI	(–2,33; 9,49)	(0,42; 13,07)	(–11,59; 5,27)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	10,99 (2,583)	8,83 (2,775)	2,16 (3,656)
	95 %-KI	(5,73; 16,26)	(3,18; 14,48)	(–5,31; 9,63)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	6,83 (4,497)	0,49 (4,790)	6,33 (6,493)
	95 %-KI	(–2,33; 15,98)	(–9,25; 10,24)	(–6,89; 19,56)

LDH-Gruppe	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	7,29 (3,727)	5,16 (4,037)	2,14 (5,397)
	95 %-KI	(–0,31; 14,90)	(–3,07; 13,38)	(–8,88; 13,15)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	10,53 (3,214)	7,03 (3,505)	3,49 (4,646)
	95 %-KI	(3,94; 17,11)	(–0,13; 14,20)	(–6,03; 13,02)
LDH ≥ 3-fach ULN	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	10,06 (1,603)	8,18 (1,587)	1,89 (2,099)
	95 %-KI	(6,91; 13,22)	(5,05; 11,31)	(–2,25; 6,02)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	14,86 (1,577)	12,50 (1,588)	2,36 (2,078)
	95 %-KI	(11,76; 17,97)	(9,37; 15,63)	(–1,73; 6,46)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	16,19 (1,506)	13,68 (1,518)	2,51 (1,971)
	95 %-KI	(13,22; 19,16)	(10,69; 16,67)	(–1,38; 6,40)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	18,21 (1,503)	13,80 (1,518)	4,42 (1,968)
	95 %-KI	(15,25; 21,18)	(10,81; 16,79)	(0,53; 8,30)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	17,40 (1,512)	14,86 (1,522)	2,54 (1,979)
	95 %-KI	(14,42; 20,38)	(11,86; 17,86)	(–1,36; 6,45)
p-Wert Interaktion Behandlung X Screening-LDH-Spiegel = 0,7878				
p-Wert Interaktion Behandlung X Screening-LDH-Spiegel X Studienvisite = 0,2237				
Kognitive Funktion				
1,5-fach ULN < LDH < 3-fach ULN	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,08 (3,352)	4,47 (3,591)	–3,39 (4,746)
	95 %-KI	(–5,77; 7,94)	(–2,87; 11,81)	(–13,12; 6,34)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	9,42 (2,705)	8,65 (2,913)	0,77 (3,768)

LDH-Gruppe	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	95 %-KI	(3,90; 14,93)	(2,71; 14,58)	(–6,93; 8,47)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	5,71 (2,819)	6,55 (3,032)	–0,84 (3,941)
	95 %-KI	(–0,06; 11,49)	(0,35; 12,76)	(–8,94; 7,25)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	4,78 (2,954)	9,62 (3,245)	–4,83 (4,206)
	95 %-KI	(–1,25; 10,81)	(3,00; 16,23)	(–13,43; 3,76)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,00 (4,154)	11,85 (4,558)	–9,85 (6,038)
	95 %-KI	(–6,47; 10,47)	(2,56; 21,14)	(–22,18; 2,48)
LDH ≥ 3-fach ULN	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	5,76 (1,507)	6,54 (1,501)	–0,77 (1,947)
	95 %-KI	(2,79; 8,73)	(3,58; 9,49)	(–4,61; 3,07)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	8,37 (1,610)	10,60 (1,625)	–2,23 (2,118)
	95 %-KI	(5,20; 11,54)	(7,40; 13,80)	(–6,41; 1,95)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	10,40 (1,545)	10,19 (1,561)	0,21 (2,019)
	95 %-KI	(7,35; 13,44)	(7,11; 13,26)	(–3,77; 4,19)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	11,95 (1,630)	10,20 (1,652)	1,76 (2,154)
	95 %-KI	(8,74; 15,17)	(6,94; 13,45)	(–2,49; 6,01)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	11,72 (1,551)	11,67 (1,566)	0,06 (2,029)
	95 %-KI	(8,67; 14,78)	(8,58; 14,76)	(–3,95; 4,06)
p-Wert Interaktion Behandlung X Screening-LDH-Spiegel = 0,3737				
p-Wert Interaktion Behandlung X Screening-LDH-Spiegel X Studienvisite = 0,2922				
Soziale Funktion				
1,5-fach ULN	**Tag 8**			

LDH-Gruppe	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
< LDH < 3-fach ULN	LS-Mittelwert (SEM)	5,29 (3,268)	0,30 (3,481)	4,99 (4,593)
	95 %-KI	(–1,36; 11,95)	(–6,78; 7,38)	(–4,37; 14,36)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	12,70 (3,632)	5,51 (3,864)	7,19 (5,140)
	95 %-KI	(5,28; 20,12)	(–2,39; 13,40)	(–3,33; 17,72)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	8,99 (3,576)	4,46 (3,805)	4,53 (5,056)
	95 %-KI	(1,71; 16,26)	(–3,28; 12,20)	(–5,78; 14,83)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	9,91 (4,088)	4,50 (4,427)	5,41 (5,880)
	95 %-KI	(1,59; 18,23)	(–4,49; 13,50)	(–6,56; 17,38)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	7,14 (4,822)	6,73 (5,237)	0,40 (6,994)
	95 %-KI	(–2,69; 16,97)	(–3,93; 17,40)	(–13,86; 14,67)
LDH ≥ 3-fach ULN	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	10,46 (1,967)	6,56 (1,962)	3,90 (2,595)
	95 %-KI	(6,59; 14,34)	(2,69; 10,43)	(–1,22; 9,02)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	14,93 (1,828)	10,85 (1,853)	4,08 (2,407)
	95 %-KI	(11,33; 18,54)	(7,20; 14,50)	(–0,66; 8,83)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	17,26 (1,595)	13,47 (1,614)	3,79 (2,041)
	95 %-KI	(14,12; 20,41)	(10,29; 16,66)	(–0,24; 7,81)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	17,42 (1,611)	12,48 (1,635)	4,94 (2,071)
	95 %-KI	(14,25; 20,60)	(9,26; 15,70)	(0,86; 9,02)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	17,20 (1,835)	12,15 (1,856)	5,05 (2,414)

LDH-Gruppe	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	95 %-KI	(13,59; 20,82)	(8,49; 15,81)	(0,29; 9,81)
p-Wert Interaktion Behandlung X Screening-LDH-Spiegel = 0,6609				
p-Wert Interaktion Behandlung X Screening-LDH-Spiegel X Studienvisite = 0,8001				
Fatigue				
1,5-fach ULN < LDH < 3-fach ULN	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–7,92 (3,749)	–6,43 (4,101)	–1,49 (5,245)
	95 %-KI	(–15,58; –0,26)	(–14,80; 1,94)	(–12,23; 9,24)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–12,24 (4,156)	–9,21 (4,521)	–3,03 (5,861)
	95 %-KI	(–20,70; –3,77)	(–18,41; –0,01)	(–14,98; 8,93)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–6,06 (5,641)	–6,42 (6,067)	0,36 (8,079)
	95 %-KI	(–17,56; 5,44)	(–18,77; 5,93)	(–16,13; 16,85)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–15,32 (4,615)	–6,80 (5,072)	–8,52 (6,607)
	95 %-KI	(–24,72; –5,92)	(–17,11; 3,52)	(–22,00; 4,95)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–17,78 (4,732)	–11,31 (5,221)	–6,47 (6,805)
	95 %-KI	(–27,42; –8,14)	(–21,93; –0,69)	(–20,36; 7,41)
LDH ≥ 3-fach ULN	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–8,99 (1,786)	–9,59 (1,775)	0,60 (2,288)
	95 %-KI	(–12,51; –5,47)	(–13,09; –6,09)	(–3,91; 5,11)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–16,52 (1,829)	–13,61 (1,840)	–2,90 (2,368)
	95 %-KI	(–20,12; –12,91)	(–17,24; –9,99)	(–7,57; 1,76)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–18,18 (1,982)	–13,67 (1,995)	–4,51 (2,605)
	95 %-KI	(–22,08; –14,27)	(–17,60; –9,74)	(–9,65; 0,62)
	Tag 127			

LDH-Gruppe	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	LS-Mittelwert (SEM)	–19,32 (2,064)	–15,73 (2,080)	–3,59 (2,732)
	95 %-KI	(–23,39; –15,25)	(–19,83; –11,64)	(–8,97; 1,80)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–20,10 (1,967)	–19,87 (1,981)	–0,23 (2,582)
	95 %-KI	(–23,98; –16,23)	(–23,77; –15,97)	(–5,32; 4,86)
p-Wert Interaktion Behandlung X Screening-LDH-Spiegel = 0,9017				
p-Wert Interaktion Behandlung X Screening-LDH-Spiegel X Studienvisite = 0,4359				
Übelkeit und Erbrechen				
1,5-fach ULN < LDH < 3-fach ULN	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,90 (2,389)	0,50 (2,559)	2,40 (3,384)
	95 %-KI	(–1,96; 7,76)	(–4,70; 5,70)	(–4,49; 9,30)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,81 (2,276)	–0,54 (2,441)	–0,28 (3,215)
	95 %-KI	(–5,45; 3,82)	(–5,50; 4,43)	(–6,84; 6,28)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,96 (2,567)	–0,54 (2,746)	2,50 (3,651)
	95 %-KI	(–3,26; 7,19)	(–6,13; 5,05)	(–4,95; 9,95)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,97 (2,113)	–2,76 (2,318)	4,73 (3,008)
	95 %-KI	(–2,33; 6,27)	(–7,48; 1,95)	(–1,40; 10,87)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,11 (2,443)	0,55 (2,672)	–0,43 (3,508)
	95 %-KI	(–4,87; 5,10)	(–4,89; 5,99)	(–7,60; 6,73)
LDH ≥ 3-fach ULN	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,34 (1,092)	–1,17 (1,082)	–3,17 (1,506)
	95 %-KI	(–6,50; –2,19)	(–3,30; 0,96)	(–6,14; –0,21)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–6,69 (0,705)	–4,93 (0,712)	–1,75 (0,953)
	95 %-KI	(–8,08; –5,30)	(–6,34; –3,53)	(–3,63; 0,12)

LDH-Gruppe	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–6,84 (0,529)	–5,60 (0,531)	–1,24 (0,682)
	95 %-KI	(–7,88; –5,80)	(–6,65; –4,56)	(–2,58; 0,10)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,82 (0,952)	–5,59 (0,964)	0,77 (1,319)
	95 %-KI	(–6,69; –2,94)	(–7,49; –3,69)	(–1,83; 3,37)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–6,06 (0,780)	–4,72 (0,789)	–1,34 (1,065)
	95 %-KI	(–7,60; –4,53)	(–6,27; –3,17)	(–3,44; 0,76)
p-Wert Interaktion Behandlung X Screening-LDH-Spiegel = 0,0554				
p-Wert Interaktion Behandlung X Screening-LDH-Spiegel X Studienvisite = 0,7457				
Schmerzen				
1,5-fach ULN < LDH < 3-fach ULN	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,36 (4,747)	–1,95 (5,066)	2,31 (6,694)
	95 %-KI	(–9,32; 10,04)	(–12,28; 8,37)	(–11,36; 15,98)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–6,12 (4,264)	–4,05 (4,557)	–2,08 (5,963)
	95 %-KI	(–14,82; 2,57)	(–13,34; 5,25)	(–14,26; 10,10)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,21 (4,510)	–4,05 (4,816)	6,26 (6,336)
	95 %-KI	(–7,00; 11,43)	(–13,88; 5,79)	(–6,71; 19,23)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–6,12 (5,516)	2,50 (5,973)	–8,62 (7,919)
	95 %-KI	(–17,34; 5,10)	(–9,64; 14,64)	(–24,75; 7,51)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–7,05 (5,235)	–1,87 (5,682)	–5,18 (7,503)
	95 %-KI	(–17,75; 3,66)	(–13,47; 9,74)	(–20,54; 10,18)
LDH ≥ 3-fach ULN	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,24 (1,948)	–1,73 (1,928)	2,97 (2,606)

LDH-Gruppe	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	95 %-KI	(–2,60; 5,08)	(–5,53; 2,07)	(–2,17; 8,11)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–8,36 (1,525)	–6,15 (1,533)	–2,21 (1,987)
	95 %-KI	(–11,37; –5,36)	(–9,17; –3,13)	(–6,13; 1,71)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–9,92 (1,704)	–7,76 (1,720)	–2,16 (2,266)
	95 %-KI	(–13,28; –6,57)	(–11,15; –4,37)	(–6,63; 2,31)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–8,36 (1,705)	–7,61 (1,726)	–0,75 (2,273)
	95 %-KI	(–11,72; –5,01)	(–11,01; –4,21)	(–5,23; 3,73)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–10,54 (1,549)	–9,36 (1,562)	–1,19 (2,030)
	95 %-KI	(–13,60; –7,49)	(–12,43; –6,28)	(–5,19; 2,82)
p-Wert Interaktion Behandlung X Screening-LDH-Spiegel = 0,8317				
p-Wert Interaktion Behandlung X Screening-LDH-Spiegel X Studienvisite = 0,1030				
Dyspnoe				
1,5-fach ULN < LDH < 3-fach ULN	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,07 (4,247)	–3,97 (4,579)	6,04 (6,048)
	95 %-KI	(–6,59; 10,73)	(–13,30; 5,36)	(–6,31; 18,39)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,22 (3,601)	–8,14 (3,906)	8,36 (5,079)
	95 %-KI	(–7,14; 7,57)	(–16,11; –0,16)	(–2,03; 18,74)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	5,78 (7,041)	2,27 (7,513)	3,50 (10,178)
	95 %-KI	(–8,54; 20,10)	(–13,00; 17,55)	(–17,22; 24,23)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–5,33 (4,242)	–11,39 (4,667)	6,05 (6,120)
	95 %-KI	(–14,00; 3,33)	(–20,90; –1,87)	(–6,45; 18,56)
	Tag 183			

LDH-Gruppe	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	LS-Mittelwert (SEM)	–7,18 (4,648)	–9,33 (5,146)	2,14 (6,770)
	95 %-KI	(–16,85; 2,48)	(–19,99; 1,34)	(–11,94; 16,22)
LDH ≥ 3-fach ULN	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–8,65 (1,770)	–8,65 (1,756)	0,00 (2,293)
	95 %-KI	(–12,14; –5,16)	(–12,11; –5,18)	(–4,52; 4,52)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–12,68 (1,969)	–11,40 (1,985)	–1,27 (2,615)
	95 %-KI	(–16,55; –8,80)	(–15,31; –7,49)	(–6,43; 3,88)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–15,79 (2,012)	–10,52 (2,029)	–5,27 (2,680)
	95 %-KI	(–19,75; –11,83)	(–14,51; –6,52)	(–10,56; 0,01)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–16,10 (2,181)	–12,83 (2,201)	–3,27 (2,936)
	95 %-KI	(–20,40; –11,80)	(–17,17; –8,49)	(–9,06; 2,52)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–15,79 (1,971)	–17,32 (1,987)	1,53 (2,618)
	95 %-KI	(–19,68; –11,91)	(–21,24; –13,41)	(–3,63; 6,69)
p-Wert Interaktion Behandlung X Screening-LDH-Spiegel = 0,3374				
p-Wert Interaktion Behandlung X Screening-LDH-Spiegel X Studienvisite = 0,1257				
Schlaflosigkeit				
1,5-fach ULN < LDH < 3-fach ULN	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–6,41 (3,826)	–7,12 (4,138)	0,71 (5,354)
	95 %-KI	(–14,21; 1,39)	(–15,55; 1,31)	(–10,23; 11,65)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–10,11 (3,263)	–5,03 (3,555)	–5,08 (4,493)
	95 %-KI	(–16,79; –3,44)	(–12,30; 2,24)	(–14,28; 4,12)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–2,70 (6,120)	3,30 (6,542)	–6,00 (8,784)
	95 %-KI	(–15,16; 9,76)	(–10,00; 16,61)	(–23,91; 11,90)

LDH-Gruppe	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–6,41 (4,619)	2,22 (5,040)	–8,63 (6,604)
	95 %-KI	(–15,84; 3,01)	(–8,05; 12,49)	(–22,13; 4,87)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,56 (5,137)	1,07 (5,639)	–5,63 (7,423)
	95 %-KI	(–15,05; 5,94)	(–10,43; 12,57)	(–20,82; 9,56)
LDH ≥ 3-fach ULN	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–6,86 (2,242)	–10,04 (2,221)	3,18 (2,963)
	95 %-KI	(–11,28; –2,45)	(–14,42; –5,67)	(–2,66; 9,02)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–10,56 (2,000)	–13,54 (2,014)	2,98 (2,620)
	95 %-KI	(–14,50; –6,62)	(–17,51; –9,57)	(–2,18; 8,14)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–13,68 (2,040)	–13,53 (2,055)	–0,14 (2,681)
	95 %-KI	(–17,70; –9,66)	(–17,58; –9,48)	(–5,43; 5,14)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–13,68 (2,055)	–13,89 (2,071)	0,22 (2,705)
	95 %-KI	(–17,72; –9,63)	(–17,98; –9,81)	(–5,11; 5,55)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–13,68 (2,002)	–15,19 (2,017)	1,52 (2,624)
	95 %-KI	(–17,62; –9,73)	(–19,17; –11,22)	(–3,66; 6,69)
p-Wert Interaktion Behandlung X Screening-LDH-Spiegel = 0,2282				
p-Wert Interaktion Behandlung X Screening-LDH-Spiegel X Studienvisite = 0,0662				
Appetitverlust				
1,5-fach ULN < LDH < 3-fach ULN	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,12 (3,254)	–8,78 (3,483)	5,66 (4,657)
	95 %-KI	(–9,84; 3,59)	(–15,96; –1,60)	(–3,97; 15,29)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–6,83 (2,182)	–12,95 (2,360)	6,12 (3,050)

LDH-Gruppe	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	95 %-KI	(–11,29; –2,37)	(–17,77; –8,13)	(–0,13; 12,37)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,27 (5,719)	1,63 (6,084)	–2,90 (8,288)
	95 %-KI	(–12,92; 10,38)	(–10,76; 14,02)	(–19,79; 13,99)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,98 (2,990)	–3,51 (3,295)	–1,46 (4,334)
	95 %-KI	(–11,09; 1,13)	(–10,24; 3,21)	(–10,33; 7,41)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–8,68 (3,338)	–1,07 (3,669)	–7,61 (4,859)
	95 %-KI	(–15,52; –1,84)	(–8,57; 6,43)	(–17,57; 2,36)
LDH ≥ 3-fach ULN	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–7,07 (1,632)	–5,18 (1,614)	–1,90 (2,181)
	95 %-KI	(–10,29; –3,86)	(–8,36; –2,00)	(–6,20; 2,41)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–8,48 (1,352)	–9,78 (1,368)	1,30 (1,784)
	95 %-KI	(–11,15; –5,82)	(–12,47; –7,08)	(–2,22; 4,81)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–11,27 (1,375)	–9,29 (1,386)	–1,98 (1,815)
	95 %-KI	(–13,98; –8,56)	(–12,02; –6,56)	(–5,56; 1,60)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–7,55 (1,604)	–9,13 (1,624)	1,58 (2,167)
	95 %-KI	(–10,71; –4,39)	(–12,33; –5,93)	(–2,69; 5,85)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–9,11 (1,653)	–8,21 (1,674)	–0,90 (2,240)
	95 %-KI	(–12,36; –5,85)	(–11,50; –4,91)	(–5,32; 3,52)
p-Wert Interaktion Behandlung X Screening-LDH-Spiegel = 0,9477				
p-Wert Interaktion Behandlung X Screening-LDH-Spiegel X Studienvisite = 0,0125				
Verstopfung				
1,5-fach ULN	**Tag 8**			

LDH-Gruppe	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
< LDH < 3-fach ULN	LS-Mittelwert (SEM)	–1,91 (2,354)	–0,75 (2,517)	–1,16 (3,321)
	95 %-KI	(–6,70; 2,89)	(–5,88; 4,38)	(–7,94; 5,63)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,91 (2,098)	–0,75 (2,248)	–1,16 (2,934)
	95 %-KI	(–6,21; 2,39)	(–5,36; 3,86)	(–7,19; 4,87)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,91 (2,517)	1,33 (2,689)	–3,24 (3,566)
	95 %-KI	(–7,06; 3,23)	(–4,16; 6,83)	(–10,55; 4,07)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,91 (1,762)	1,49 (1,915)	–3,40 (2,437)
	95 %-KI	(–5,52; 1,70)	(–2,43; 5,41)	(–8,40; 1,60)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,91 (3,031)	1,49 (3,289)	–3,40 (4,378)
	95 %-KI	(–8,13; 4,31)	(–5,25; 8,23)	(–12,40; 5,60)
LDH ≥ 3-fach ULN	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,75 (1,382)	–4,20 (1,373)	0,45 (1,834)
	95 %-KI	(–6,48; –1,03)	(–6,91; –1,50)	(–3,17; 4,07)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,15 (1,594)	–1,65 (1,614)	–1,50 (2,169)
	95 %-KI	(–6,29; –0,01)	(–4,83; 1,53)	(–5,78; 2,78)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,71 (1,326)	–5,16 (1,342)	0,45 (1,766)
	95 %-KI	(–7,32; –2,10)	(–7,80; –2,51)	(–3,04; 3,93)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–5,95 (1,284)	–5,42 (1,303)	–0,53 (1,705)
	95 %-KI	(–8,48; –3,42)	(–7,99; –2,85)	(–3,89; 2,83)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,40 (1,478)	–6,03 (1,500)	1,63 (1,998)

LDH-Gruppe	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	95 %-KI	(–7,31; –1,49)	(–8,99; –3,07)	(–2,31; 5,57)
p-Wert Interaktion Behandlung X Screening-LDH-Spiegel = 0,5934				
p-Wert Interaktion Behandlung X Screening-LDH-Spiegel X Studienvisite = 0,9387				
Diarrhö				
1,5-fach ULN < LDH < 3-fach ULN	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–7,19 (3,040)	–5,26 (3,323)	–1,92 (4,337)
	95 %-KI	(–13,41; –0,97)	(–12,05; 1,52)	(–10,81; 6,96)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–7,19 (3,810)	–1,09 (4,120)	–6,10 (5,478)
	95 %-KI	(–14,95; 0,56)	(–9,47; 7,28)	(–17,26; 5,06)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–10,89 (3,558)	–9,43 (3,858)	–1,46 (5,106)
	95 %-KI	(–18,18; –3,60)	(–17,32; –1,54)	(–11,93; 9,01)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–5,34 (4,449)	–5,37 (4,903)	0,03 (6,510)
	95 %-KI	(–14,42; 3,74)	(–15,35; 4,62)	(–13,26; 13,32)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–5,34 (3,493)	–9,62 (3,867)	4,28 (5,074)
	95 %-KI	(–12,48; 1,80)	(–17,50; –1,73)	(–6,10; 14,65)
LDH ≥ 3-fach ULN	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,27 (1,265)	–0,23 (1,253)	–4,04 (1,654)
	95 %-KI	(–6,76; –1,77)	(–2,70; 2,24)	(–7,30; –0,78)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,36 (1,248)	–3,24 (1,259)	–1,13 (1,644)
	95 %-KI	(–6,82; –1,90)	(–5,72; –0,76)	(–4,37; 2,11)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,67 (1,358)	–3,40 (1,374)	–1,28 (1,814)
	95 %-KI	(–7,35; –2,00)	(–6,11; –0,69)	(–4,85; 2,30)
	Tag 127			

LDH-Gruppe	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,12 (1,547)	–2,20 (1,572)	–0,91 (2,103)
	95 %-KI	(–6,17; –0,07)	(–5,30; 0,89)	(–5,06; 3,23)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–5,59 (1,386)	–1,82 (1,398)	–3,77 (1,853)
	95 %-KI	(–8,32; –2,86)	(–4,57; 0,94)	(–7,43; –0,12)
p-Wert Interaktion Behandlung X Screening-LDH-Spiegel = 0,4608				
p-Wert Interaktion Behandlung X Screening-LDH-Spiegel X Studienvisite = 0,2178				
Finanzielle Schwierigkeiten				
1,5-fach ULN < LDH < 3-fach ULN	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,68 (3,397)	–0,80 (3,641)	–2,89 (4,798)
	95 %-KI	(–10,70; 3,33)	(–8,31; 6,71)	(–12,83; 7,06)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,68 (3,457)	–2,88 (3,705)	–0,80 (4,889)
	95 %-KI	(–10,75; 3,38)	(–10,44; 4,68)	(–10,82; 9,21)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–9,24 (2,567)	–9,14 (2,774)	–0,10 (3,537)
	95 %-KI	(–14,52; –3,96)	(–14,84; –3,43)	(–7,41; 7,20)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,68 (3,544)	–9,12 (3,856)	5,43 (5,063)
	95 %-KI	(–10,98; 3,61)	(–17,04; –1,20)	(–5,01; 15,88)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,83 (4,461)	–12,95 (4,832)	11,11 (6,438)
	95 %-KI	(–11,12; 7,46)	(–22,98; –2,91)	(–2,32; 24,54)
LDH ≥ 3-fach ULN	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–7,74 (2,213)	–8,34 (2,205)	0,60 (2,895)
	95 %-KI	(–12,10; –3,38)	(–12,69; –3,99)	(–5,11; 6,31)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–13,08 (1,996)	–9,79 (2,017)	–3,29 (2,582)
	95 %-KI	(–17,02; –9,15)	(–13,77; –5,82)	(–8,38; 1,80)

LDH-Gruppe	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–14,64 (2,076)	–13,81 (2,101)	–0,83 (2,708)
	95 %-KI	(–18,73; –10,55)	(–17,95; –9,67)	(–6,17; 4,51)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–15,26 (2,120)	–12,24 (2,150)	–3,02 (2,780)
	95 %-KI	(–19,44; –11,08)	(–16,48; –8,00)	(–8,50; 2,46)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–15,58 (2,132)	–13,57 (2,156)	–2,01 (2,794)
	95 %-KI	(–19,78; –11,38)	(–17,81; –9,32)	(–7,52; 3,50)
p-Wert Interaktion Behandlung X Screening-LDH-Spiegel = 0,5234				
p-Wert Interaktion Behandlung X Screening-LDH-Spiegel X Studienvisite = 0,7029				
Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation. Die Schätzer basieren auf einem MMRM, das die Behandlungsgruppe, die beobachtete Transfusionsvorgeschichte, den Wert der jeweiligen Subskala des EORTC QLQ-C30 zur Baseline, die Studienvisite und die Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe beinhaltet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet. Die p-Werte resultieren aus der MMRM-Analyse mit den zusätzlichen Interaktionstermen Behandlung X Screening-LDH-Spiegel und Behandlung X Screening-LDH-Spiegel X Studienvisite. Die Werte jeder Subskala des EORTC QLQ-C30 reichen von 0 bis 100 %, wobei höhere Werte einen höheren Grad einer Response anzeigen. Somit zeigt ein hoher Wert in einer Funktionsskala einen höheren Funktionsgrad an, gleichzeitig zeigt ein hoher Wert in einer Symptomskala auch einen höheren Grad der Symptomatik bzw. der Schwierigkeit an.				

Tabelle 4-271 zeigt die Ergebnisse der für die Studie ALXN1210-PNH-301 explorativ, post-hoc anhand des MMRM durchgeführten Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere, gemessen am LDH-Spiegel zum Zeitpunkt des Screenings, hinsichtlich einer Veränderung der Werte der Subskalen des EORTC QLQ-C30 bis Tag 183 (Woche 26) relativ zur Baseline.

Die Interaktion zwischen der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) und der Krankheitsschwere (1,5-fach ULN < LDH < 3-fach ULN vs. LDH ≥ 3-fach ULN) war in allen Subskalen des EORTC QLQ-C30 statistisch nicht signifikant ($p \geq 0{,}0554$). Auch die Dreifachinteraktion von Behandlung, Krankheitsschwere und Studienvisite war in fast allen Subskalen statistisch nicht signifikant ($p \geq 0{,}0662$). Lediglich in der Subskala *Appetitverlust* erreichte die Dreifachinteraktion von Behandlung, Krankheitsschwere und Studienvisite nominelle Signifikanz ($p = 0{,}0125$). Bei der Interpretation dieser Ergebnisse sind jedoch die große Zahl an post-hoc durchgeführten Subgruppenanalysen sowie deren explorative Natur zu berücksichtigen, sodass insgesamt keine Effektmodifikation durch die Krankheitsschwere, gemessen am LDH-Spiegel zum Zeitpunkt des Screenings, angenommen werden kann.

Somit lag in Studie ALXN1210-PNH-301 in keiner der Subskalen des EORTC QLQ-C30 eine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsschwere vor.

Subgruppenanalyse nach Region

In den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 wurde post-hoc und ohne Korrektur für multiples Testen eine explorative Subgruppenanalyse für die PEP nach Region durchgeführt. Im Rahmen dieser Subgruppenanalyse wurde für die Regionen Nordamerika, Europa, Japan, Restliche Region Asien-Pazifik und Lateinamerika (nur Studie ALXN1210-PNH-301) und für jede Studienvisite die mittlere Veränderung der Werte der einzelnen Subskalen des EORTC QLQ-C30 bis Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM geschätzt (LS-Mittelwerte und 95 %-KI). Außerdem wurde für jede Studienvisite eine Schätzung der Differenz der Veränderung der Werte der einzelnen Subskalen des EORTC QLQ-C30 zwischen den Behandlungsarmen vorgenommen (LS-Mittelwerte und 95 %-KI). Um eine potenzielle Effektmodifikation durch das Merkmal Region statistisch zu testen, wurden dem Modell zusätzlich Terme für die Interaktion der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) mit dem Merkmal Region (Nordamerika, Europa, Japan, Restliche Region Asien-Pazifik, Lateinamerika) hinzugefügt (Behandlung X Region, Behandlung X Region X Studienvisite).

ALXN1210-PNH-301

Tabelle 4-272: Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Veränderung der Werte in den einzelnen Subskalen des EORTC QLQ-C30 zur Baseline bis Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM nach Region aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Region	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität				
Nord-amerika	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-9,06 (5,125)	9,11 (5,366)	-18,16 (7,771)
	95 %-KI	(-20,51, 2,40)	(-2,71, 20,92)	(-35,57, -0,75)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-5,72 (5,125)	21,58 (5,366)	-27,30 (7,771)
	95 %-KI	(-17,17, 5,74)	(9,77, 33,39)	(-44,71, -9,89)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-2,38 (5,125)	17,43 (5,366)	-19,81 (7,771)
	95 %-KI	(-13,83, 9,08)	(5,62, 29,24)	(-37,22, -2,40)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-0,72 (5,125)	13,28 (5,366)	-14,00 (7,771)
	95 %-KI	(-12,17, 10,74)	(1,47, 25,09)	(-31,41, 3,41)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-5,72 (5,125)	17,43 (5,366)	-23,15 (7,771)
	95 %-KI	(-17,17, 5,74)	(5,62, 29,24)	(-40,56, -5,74)

Region	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Europa	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	5,52 (2,421)	1,72 (2,551)	3,80 (2,907)
	95 %-KI	(0,71, 10,33)	(-3,35, 6,79)	(-1,99, 9,58)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	14,36 (2,771)	10,58 (2,883)	3,77 (3,464)
	95 %-KI	(8,86, 19,85)	(4,87, 16,30)	(-3,11, 10,66)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	8,49 (2,865)	10,44 (2,995)	-1,94 (3,633)
	95 %-KI	(2,81, 14,18)	(4,50, 16,37)	(-9,17, 5,28)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	13,79 (2,912)	11,80 (3,034)	2,00 (3,701)
	95 %-KI	(8,02, 19,57)	(5,78, 17,81)	(-5,36, 9,36)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	14,90 (2,768)	11,63 (2,879)	3,27 (3,462)
	95 %-KI	(9,41, 20,40)	(5,92, 17,34)	(-3,61, 10,15)
Japan	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,60 (4,472)	5,02 (4,759)	-3,42 (5,814)
	95 %-KI	(-7,49, 10,69)	(-4,68, 14,72)	(-15,34, 8,50)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	10,80 (3,930)	2,66 (4,156)	8,13 (4,928)
	95 %-KI	(2,79, 18,81)	(-5,83, 11,16)	(-1,98, 18,25)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	8,61 (4,258)	0,02 (4,502)	8,59 (5,436)
	95 %-KI	(-0,03, 17,24)	(-9,13, 9,17)	(-2,51, 19,69)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	6,41 (4,660)	-0,88 (5,088)	7,29 (6,265)
	95 %-KI	(-3,06, 15,89)	(-11,26, 9,50)	(-5,55, 20,13)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	10,81 (4,630)	10,30 (5,040)	0,51 (6,185)
	95 %-KI	(1,41, 20,21)	(0,04, 20,56)	(-12,13, 13,16)
Restliche Region Asien-Pazifik	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	6,46 (2,932)	5,11 (2,845)	1,35 (3,229)
	95 %-KI	(0,64, 12,28)	(-0,54, 10,76)	(-5,08, 7,77)
	Tag 29			

Region	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	LS-Mittelwert (SEM)	7,14 (3,037)	8,88 (2,993)	-1,74 (3,445)
	95 %-KI	(1,11, 13,16)	(2,94, 14,82)	(-8,59, 5,11)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	8,71 (3,032)	8,88 (2,987)	-0,17 (3,434)
	95 %-KI	(2,70, 14,73)	(2,95, 14,81)	(-7,00, 6,66)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	9,57 (3,129)	6,95 (3,116)	2,62 (3,625)
	95 %-KI	(3,37, 15,78)	(0,77, 13,13)	(-4,59, 9,83)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	10,09 (3,284)	7,60 (3,291)	2,49 (3,912)
	95 %-KI	(3,58, 16,60)	(1,08, 14,13)	(-5,29, 10,27)
Latein-amerika	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-5,88 (10,139)	-0,48 (9,865)	-5,40 (7,142)
	95 %-KI	(-26,87, 15,11)	(-20,96, 20,01)	(-20,35, 9,54)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,52 (9,738)	7,84 (9,582)	-6,33 (6,126)
	95 %-KI	(-18,81, 21,85)	(-12,20, 27,89)	(-19,17, 6,52)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	5,21 (10,462)	5,27 (10,096)	-0,06 (7,892)
	95 %-KI	(-16,35, 26,76)	(-15,60, 26,13)	(-16,52, 16,40)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	11,69 (9,677)	6,55 (9,539)	5,13 (5,959)
	95 %-KI	(-8,55, 31,92)	(-13,43, 26,53)	(-7,35, 17,62)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,50 (9,735)	13,60 (9,580)	-12,10 (6,117)
	95 %-KI	(-18,83, 21,82)	(-6,44, 33,64)	(-24,93, 0,73)
p-Wert Interaktion Behandlung X Region = 0,4391				
p-Wert Interaktion Behandlung X Region X Studienvisite = 0,0587				
Körperliche Funktion				
Nord-amerika	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-2,76 (4,029)	0,74 (4,440)	-3,50 (6,167)
	95 %-KI	(-11,24, 5,72)	(-8,58, 10,06)	(-16,52, 9,52)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	6,58 (4,029)	5,74 (4,440)	0,84 (6,167)

Region	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	95 %-KI	(-1,90, 15,06)	(-3,58, 15,06)	(-12,18, 13,86)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	9,24 (4,029)	4,06 (4,440)	5,17 (6,167)
	95 %-KI	(0,76, 17,72)	(-5,25, 13,38)	(-7,85, 18,19)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	3,92 (4,029)	-0,94 (4,440)	4,85 (6,167)
	95 %-KI	(-4,56, 12,40)	(-10,25, 8,38)	(-8,17, 17,87)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	6,56 (4,029)	7,39 (4,440)	-0,83 (6,167)
	95 %-KI	(-1,92, 15,04)	(-1,93, 16,71)	(-13,85, 12,19)
Europa	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	6,28 (2,066)	4,28 (2,158)	2,00 (2,531)
	95 %-KI	(2,18, 10,38)	(0,00, 8,57)	(-3,04, 7,03)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	13,14 (2,198)	8,26 (2,289)	4,88 (2,741)
	95 %-KI	(8,78, 17,50)	(3,72, 12,80)	(-0,57, 10,33)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	11,48 (1,940)	9,89 (2,062)	1,58 (2,337)
	95 %-KI	(7,63, 15,33)	(5,80, 13,99)	(-3,06, 6,23)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	13,15 (2,343)	11,38 (2,420)	1,77 (2,965)
	95 %-KI	(8,50, 17,79)	(6,58, 16,17)	(-4,12, 7,66)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	13,45 (2,144)	10,81 (2,241)	2,64 (2,657)
	95 %-KI	(9,20, 17,71)	(6,37, 15,26)	(-2,65, 7,93)
Japan	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-0,38 (2,505)	0,59 (2,694)	-0,96 (3,363)
	95 %-KI	(-5,46, 4,71)	(-4,89, 6,07)	(-7,83, 5,90)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	3,13 (2,197)	3,66 (2,357)	-0,53 (2,861)
	95 %-KI	(-1,45, 7,70)	(-1,27, 8,59)	(-6,57, 5,52)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	5,60 (1,951)	3,70 (2,034)	1,90 (2,391)
	95 %-KI	(1,63, 9,58)	(-0,44, 7,84)	(-2,98, 6,79)

Region	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	6,30 (1,884)	4,57 (1,962)	1,73 (2,281)
	95 %-KI	(2,43, 10,18)	(0,53, 8,61)	(-2,98, 6,44)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	5,94 (2,138)	4,61 (2,295)	1,34 (2,766)
	95 %-KI	(1,52, 10,36)	(-0,15, 9,36)	(-4,44, 7,11)
Restliche Region Asien-Pazifik	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	7,09 (2,070)	4,18 (1,998)	2,91 (2,263)
	95 %-KI	(2,98, 11,19)	(0,21, 8,14)	(-1,59, 7,41)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	11,23 (2,215)	7,83 (2,186)	3,40 (2,549)
	95 %-KI	(6,84, 15,62)	(3,49, 12,16)	(-1,67, 8,46)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	13,59 (2,435)	6,55 (2,440)	7,04 (2,949)
	95 %-KI	(8,76, 18,42)	(1,71, 11,39)	(1,17, 12,90)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	14,98 (2,271)	7,98 (2,267)	6,99 (2,659)
	95 %-KI	(10,47, 19,48)	(3,49, 12,48)	(1,70, 12,28)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	13,58 (2,344)	8,14 (2,347)	5,44 (2,794)
	95 %-KI	(8,93, 18,23)	(3,48, 12,80)	(-0,12, 11,00)
Latein-amerika	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	13,66 (7,755)	7,75 (7,629)	5,92 (6,054)
	95 %-KI	(-2,31, 29,63)	(-8,02, 23,51)	(-6,69, 18,52)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	13,67 (7,936)	12,36 (7,757)	1,31 (6,439)
	95 %-KI	(-2,63, 29,98)	(-3,62, 28,35)	(-12,09, 14,72)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	17,36 (7,685)	14,92 (7,579)	2,44 (5,900)
	95 %-KI	(1,52, 33,20)	(-0,76, 30,60)	(-9,84, 14,71)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	18,85 (7,720)	13,90 (7,604)	4,95 (5,978)
	95 %-KI	(2,95, 34,76)	(-1,82, 29,62)	(-7,48, 17,39)
	Tag 183			

Region	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	LS-Mittelwert (SEM)	16,64 (7,021)	20,06 (7,120)	-3,41 (4,276)
	95 %-KI	(1,90, 31,38)	(5,09, 35,02)	(-12,39, 5,56)
p-Wert Interaktion Behandlung X Region = 0,5551				
p-Wert Interaktion Behandlung X Region X Studienvisite = 0,9074				
Rollenfunktion				
Nord-amerika	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-0,44 (10,158)	18,93 (10,421)	-19,36 (14,558)
	95 %-KI	(-25,15, 24,27)	(-5,92, 43,78)	(-54,41, 15,69)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	12,88 (10,158)	23,10 (10,421)	-10,22 (14,558)
	95 %-KI	(-11,83, 37,59)	(-1,75, 47,95)	(-45,27, 24,83)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	22,90 (10,158)	23,10 (10,421)	-0,20 (14,558)
	95 %-KI	(-1,81, 47,61)	(-1,75, 47,95)	(-35,25, 34,85)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	22,88 (10,158)	14,78 (10,421)	8,11 (14,558)
	95 %-KI	(-1,83, 47,59)	(-10,07, 39,63)	(-26,94, 43,16)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	6,22 (10,158)	23,10 (10,421)	-16,88 (14,558)
	95 %-KI	(-18,49, 30,93)	(-1,75, 47,95)	(-51,93, 18,17)
Europa	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	6,41 (3,389)	2,73 (3,464)	3,68 (4,266)
	95 %-KI	(-0,33, 13,14)	(-4,15, 9,60)	(-4,82, 12,17)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	14,82 (3,169)	9,47 (3,308)	5,35 (3,951)
	95 %-KI	(8,53, 21,10)	(2,91, 16,02)	(-2,50, 13,20)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	16,71 (3,091)	10,55 (3,252)	6,16 (3,843)
	95 %-KI	(10,58, 22,85)	(4,10, 17,00)	(-1,48, 13,80)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	14,44 (3,445)	9,47 (3,557)	4,97 (4,375)
	95 %-KI	(7,61, 21,28)	(2,42, 16,52)	(-3,73, 13,67)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	17,47 (3,076)	15,14 (3,225)	2,33 (3,806)

Region	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	95 %-KI	(11,36, 23,58)	(8,74, 21,54)	(-5,24, 9,91)
Japan	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-5,16 (5,024)	6,49 (5,344)	-11,65 (6,753)
	95 %-KI	(-15,38, 5,06)	(-4,42, 17,40)	(-25,50, 2,20)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	6,23 (4,147)	8,60 (4,356)	-2,37 (5,308)
	95 %-KI	(-2,22, 14,68)	(-0,29, 17,49)	(-13,24, 8,51)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	14,13 (4,325)	5,38 (4,504)	8,75 (5,549)
	95 %-KI	(5,29, 22,97)	(-3,87, 14,62)	(-2,72, 20,22)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	9,74 (3,856)	9,79 (3,955)	-0,06 (4,745)
	95 %-KI	(1,86, 17,62)	(1,70, 17,89)	(-9,80, 9,69)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	12,37 (4,414)	9,14 (4,639)	3,23 (5,731)
	95 %-KI	(3,39, 21,36)	(-0,33, 18,61)	(-8,52, 14,99)
Restliche Region Asien-Pazifik	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	8,57 (3,218)	1,92 (3,187)	6,65 (3,957)
	95 %-KI	(2,18, 14,96)	(-4,42, 8,25)	(-1,24, 14,55)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	15,61 (2,867)	11,83 (2,853)	3,78 (3,387)
	95 %-KI	(9,93, 21,29)	(6,17, 17,49)	(-2,95, 10,51)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	21,51 (2,895)	10,24 (2,885)	11,28 (3,437)
	95 %-KI	(15,78, 27,25)	(4,52, 15,96)	(4,44, 18,11)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	18,74 (3,003)	9,43 (3,032)	9,31 (3,644)
	95 %-KI	(12,79, 24,68)	(3,42, 15,44)	(2,06, 16,55)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	16,65 (2,830)	14,66 (2,849)	2,00 (3,334)
	95 %-KI	(11,04, 22,26)	(9,01, 20,30)	(-4,63, 8,63)
Latein-amerika	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	30,60 (9,139)	27,91 (8,854)	2,69 (6,970)
	95 %-KI	(11,81, 49,39)	(9,65, 46,17)	(-11,85, 17,23)

Region	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	37,99 (10,284)	20,23 (9,684)	17,77 (9,284)
	95 %-KI	(16,98, 59,01)	(0,43, 40,02)	(-1,67, 37,20)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	39,86 (10,696)	27,91 (9,988)	11,95 (10,041)
	95 %-KI	(18,03, 61,69)	(7,53, 48,29)	(-9,03, 32,93)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	36,16 (11,780)	27,90 (10,799)	8,26 (11,918)
	95 %-KI	(12,07, 60,25)	(5,88, 49,92)	(-16,71, 33,22)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	38,01 (8,757)	35,60 (8,582)	2,42 (6,084)
	95 %-KI	(19,89, 56,14)	(17,78, 53,41)	(-10,36, 15,20)
p-Wert Interaktion Behandlung X Region = 0,5461				
p-Wert Interaktion Behandlung X Region X Studienvisite = 0,7407				
Emotionale Funktion				
Nord-amerika	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-4,16 (6,382)	9,15 (6,769)	-13,31 (9,308)
	95 %-KI	(-18,22, 9,90)	(-5,56, 23,87)	(-33,67, 7,04)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,52 (6,382)	13,30 (6,769)	-10,78 (9,308)
	95 %-KI	(-11,54, 16,58)	(-1,41, 28,02)	(-31,14, 9,57)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	5,86 (6,382)	7,05 (6,769)	-1,19 (9,308)
	95 %-KI	(-8,20, 19,92)	(-7,66, 21,77)	(-21,55, 19,16)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	5,84 (6,382)	4,98 (6,769)	0,86 (9,308)
	95 %-KI	(-8,22, 19,90)	(-9,73, 19,69)	(-19,50, 21,22)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	9,18 (6,382)	9,13 (6,769)	0,05 (9,308)
	95 %-KI	(-4,88, 23,24)	(-5,58, 23,84)	(-20,31, 20,41)
Europa	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	8,31 (2,456)	6,29 (2,510)	2,02 (3,093)
	95 %-KI	(3,43, 13,18)	(1,31, 11,26)	(-4,13, 8,17)
	Tag 29			

Region	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	LS-Mittelwert (SEM)	18,99 (2,171)	12,14 (2,282)	6,85 (2,665)
	95 %-KI	(14,69, 23,30)	(7,61, 16,67)	(1,56, 12,15)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	14,26 (2,651)	12,43 (2,749)	1,83 (3,434)
	95 %-KI	(9,00, 19,52)	(6,98, 17,88)	(-4,99, 8,66)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	16,54 (2,681)	12,91 (2,766)	3,62 (3,465)
	95 %-KI	(11,22, 21,86)	(7,43, 18,39)	(-3,26, 10,51)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	17,26 (2,555)	14,09 (2,627)	3,18 (3,264)
	95 %-KI	(12,18, 22,35)	(8,86, 19,31)	(-3,33, 9,69)
Japan	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	4,17 (2,453)	6,93 (2,527)	-2,75 (3,156)
	95 %-KI	(-0,82, 9,17)	(1,76, 12,10)	(-9,24, 3,74)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	6,80 (3,025)	10,43 (3,293)	-3,63 (4,201)
	95 %-KI	(0,67, 12,94)	(3,74, 17,13)	(-12,20, 4,94)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	9,44 (2,470)	6,92 (2,547)	2,52 (3,185)
	95 %-KI	(4,42, 14,45)	(1,73, 12,11)	(-3,99, 9,03)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	11,20 (3,023)	3,87 (3,312)	7,33 (4,215)
	95 %-KI	(5,05, 17,35)	(-2,90, 10,64)	(-1,31, 15,97)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	10,75 (2,881)	6,53 (3,118)	4,22 (3,952)
	95 %-KI	(4,89, 16,61)	(0,16, 12,89)	(-3,88, 12,32)
Restliche Region Asien-Pazifik	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	9,55 (3,001)	4,30 (2,952)	5,24 (3,510)
	95 %-KI	(3,60, 15,50)	(-1,56, 10,16)	(-1,74, 12,23)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	10,94 (2,874)	9,06 (2,842)	1,88 (3,302)
	95 %-KI	(5,24, 16,64)	(3,42, 14,70)	(-4,69, 8,45)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	14,41 (2,958)	9,26 (2,938)	5,15 (3,457)

Region	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	95 %-KI	(8,55, 20,28)	(3,43, 15,09)	(-1,72, 12,02)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	15,80 (2,893)	9,47 (2,876)	6,34 (3,341)
	95 %-KI	(10,06, 21,54)	(3,76, 15,17)	(-0,32, 12,99)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	15,10 (2,879)	11,38 (2,870)	3,73 (3,322)
	95 %-KI	(9,39, 20,82)	(5,68, 17,07)	(-2,89, 10,34)
Latein-amerika	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-5,86 (7,788)	0,12 (7,580)	-5,98 (5,748)
	95 %-KI	(-21,91, 10,19)	(-15,54, 15,79)	(-18,06, 6,10)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-2,15 (9,802)	-3,71 (9,054)	1,56 (9,643)
	95 %-KI	(-22,15, 17,85)	(-22,15, 14,73)	(-18,56, 21,68)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,48 (8,580)	-1,15 (8,150)	3,63 (7,415)
	95 %-KI	(-15,08, 20,03)	(-17,84, 15,54)	(-11,91, 19,17)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	5,26 (8,075)	2,06 (7,785)	3,20 (6,382)
	95 %-KI	(-11,35, 21,88)	(-13,98, 18,10)	(-10,32, 16,73)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,62 (8,647)	-0,50 (8,199)	1,12 (7,545)
	95 %-KI	(-17,09, 18,33)	(-17,30, 16,30)	(-14,76, 17,00)
p-Wert Interaktion Behandlung X Region = 0,6415				
p-Wert Interaktion Behandlung X Region X Studienvisite = 0,7892				
Kognitive Funktion				
Nord-amerika	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-5,76 (10,648)	-0,90 (11,128)	-4,86 (15,438)
	95 %-KI	(-29,86, 18,33)	(-25,67, 23,87)	(-39,50, 29,78)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	7,58 (10,648)	7,43 (11,128)	0,15 (15,438)
	95 %-KI	(-16,52, 31,67)	(-17,34, 32,20)	(-34,49, 34,79)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,90 (10,648)	3,25 (11,128)	-2,35 (15,438)
	95 %-KI	(-23,20, 24,99)	(-21,52, 28,02)	(-36,99, 32,29)

Region	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	10,90 (10,648)	15,75 (11,128)	-4,85 (15,438)
	95 %-KI	(-13,20, 34,99)	(-9,02, 40,52)	(-39,49, 29,79)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,92 (10,648)	19,93 (11,128)	-19,01 (15,438)
	95 %-KI	(-23,18, 25,01)	(-4,84, 44,70)	(-53,65, 15,63)
Europa	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	5,55 (2,439)	6,89 (2,513)	-1,35 (3,036)
	95 %-KI	(0,70, 10,39)	(1,91, 11,88)	(-7,39, 4,69)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	8,95 (2,684)	12,57 (2,761)	-3,63 (3,421)
	95 %-KI	(3,62, 14,27)	(7,10, 18,05)	(-10,43, 3,18)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	8,95 (2,226)	9,65 (2,364)	-0,70 (2,728)
	95 %-KI	(4,53, 13,37)	(4,96, 14,34)	(-6,12, 4,72)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	10,85 (2,526)	10,50 (2,637)	0,35 (3,196)
	95 %-KI	(5,84, 15,86)	(5,28, 15,73)	(-6,01, 6,70)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	12,66 (2,442)	11,28 (2,542)	1,38 (3,056)
	95 %-KI	(7,81, 17,52)	(6,24, 16,33)	(-4,70, 7,47)
Japan	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	4,59 (3,287)	4,13 (3,390)	0,47 (4,213)
	95 %-KI	(-2,11, 11,29)	(-2,80, 11,05)	(-8,17, 9,10)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	9,85 (3,186)	4,54 (3,309)	5,31 (4,089)
	95 %-KI	(3,35, 16,35)	(-2,23, 11,31)	(-3,08, 13,71)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	12,48 (3,761)	6,35 (3,965)	6,13 (5,031)
	95 %-KI	(4,83, 20,13)	(-1,74, 14,44)	(-4,17, 16,43)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	13,36 (3,634)	5,67 (3,854)	7,69 (4,850)
	95 %-KI	(5,95, 20,77)	(-2,21, 13,56)	(-2,28, 17,65)
	Tag 183			

Region	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	LS-Mittelwert (SEM)	11,61 (3,943)	7,87 (4,241)	3,73 (5,386)
	95 %-KI	(3,56, 19,66)	(-0,82, 16,56)	(-7,35, 14,81)
Restliche Region Asien-Pazifik	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	3,69 (2,734)	3,94 (2,668)	-0,25 (3,130)
	95 %-KI	(-1,73, 9,12)	(-1,36, 9,24)	(-6,48, 5,99)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	6,50 (2,561)	7,91 (2,502)	-1,42 (2,830)
	95 %-KI	(1,41, 11,58)	(2,95, 12,88)	(-7,04, 4,21)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	8,93 (2,530)	10,30 (2,465)	-1,37 (2,769)
	95 %-KI	(3,90, 13,95)	(5,40, 15,19)	(-6,88, 4,14)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	7,88 (2,778)	9,87 (2,775)	-1,99 (3,250)
	95 %-KI	(2,37, 13,39)	(4,37, 15,38)	(-8,46, 4,48)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	6,84 (2,789)	9,89 (2,784)	-3,05 (3,269)
	95 %-KI	(1,31, 12,37)	(4,38, 15,41)	(-9,55, 3,45)
Latein-amerika	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	4,18 (9,502)	11,95 (8,996)	-7,77 (7,333)
	95 %-KI	(-15,34, 23,71)	(-6,57, 30,48)	(-23,10, 7,56)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	4,18 (10,315)	13,25 (9,596)	-9,06 (9,003)
	95 %-KI	(-16,96, 25,33)	(-6,42, 32,91)	(-28,06, 9,94)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	6,04 (11,221)	9,40 (10,275)	-3,36 (10,679)
	95 %-KI	(-16,84, 28,92)	(-11,53, 30,33)	(-25,62, 18,90)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	11,60 (10,307)	9,40 (9,589)	2,20 (8,986)
	95 %-KI	(-9,47, 32,66)	(-10,21, 29,01)	(-16,59, 20,98)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	9,74 (8,620)	15,81 (8,358)	-6,07 (5,170)
	95 %-KI	(-8,26, 27,74)	(-1,68, 33,30)	(-16,87, 4,74)
p-Wert Interaktion Behandlung X Region = 0,6126				
p-Wert Interaktion Behandlung X Region X Studienvisite = 0,7906				

Region	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Soziale Funktion				
Nord-amerika	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-7,12 (8,252)	8,87 (8,758)	-15,99 (12,041)
	95 %-KI	(-25,07, 10,84)	(-9,96, 27,70)	(-42,02, 10,05)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	6,22 (8,252)	13,05 (8,758)	-6,82 (12,041)
	95 %-KI	(-11,73, 24,18)	(-5,78, 31,87)	(-32,86, 19,21)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	9,54 (8,252)	13,05 (8,758)	-3,50 (12,041)
	95 %-KI	(-8,41, 27,50)	(-5,78, 31,87)	(-29,54, 22,53)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	6,20 (8,252)	8,87 (8,758)	-2,67 (12,041)
	95 %-KI	(-11,75, 24,16)	(-9,96, 27,70)	(-28,70, 23,37)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-0,44 (8,252)	21,37 (8,758)	-21,81 (12,041)
	95 %-KI	(-18,39, 17,52)	(2,54, 40,20)	(-47,84, 4,23)
Europa	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	11,10 (3,284)	6,23 (3,368)	4,87 (4,105)
	95 %-KI	(4,59, 17,62)	(-0,45, 12,91)	(-3,29, 13,03)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	17,21 (3,008)	10,49 (3,154)	6,72 (3,701)
	95 %-KI	(11,23, 23,18)	(4,23, 16,74)	(-0,64, 14,07)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	15,68 (2,870)	13,50 (3,051)	2,19 (3,504)
	95 %-KI	(9,98, 21,38)	(7,44, 19,55)	(-4,78, 9,15)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	16,44 (2,817)	12,47 (3,001)	3,98 (3,415)
	95 %-KI	(10,85, 22,04)	(6,51, 18,42)	(-2,81, 10,76)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	16,54 (3,058)	11,50 (3,198)	5,04 (3,783)
	95 %-KI	(10,47, 22,61)	(5,16, 17,84)	(-2,48, 12,56)
Japan	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	3,92 (3,071)	3,47 (3,235)	0,45 (4,064)
	95 %-KI	(-2,33, 10,17)	(-3,14, 10,08)	(-7,90, 8,80)

Region	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	9,19 (2,599)	4,01 (2,699)	5,18 (3,278)
	95 %-KI	(3,88, 14,49)	(-1,52, 9,53)	(-1,56, 11,91)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	8,31 (3,111)	3,48 (3,283)	4,83 (4,132)
	95 %-KI	(2,00, 14,61)	(-3,19, 10,15)	(-3,60, 13,26)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	9,18 (3,528)	1,49 (3,848)	7,69 (4,896)
	95 %-KI	(1,98, 16,38)	(-6,38, 9,36)	(-2,36, 17,75)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	7,43 (4,146)	4,40 (4,571)	3,02 (5,888)
	95 %-KI	(-1,02, 15,88)	(-4,93, 13,74)	(-9,05, 15,10)
Restliche Region Asien-Pazifik	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	7,53 (3,236)	2,89 (3,177)	4,65 (3,864)
	95 %-KI	(1,11, 13,95)	(-3,43, 9,20)	(-3,05, 12,34)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	10,83 (3,114)	10,03 (3,086)	0,80 (3,682)
	95 %-KI	(4,66, 17,00)	(3,91, 16,15)	(-6,52, 8,12)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	15,33 (2,787)	11,61 (2,705)	3,73 (3,070)
	95 %-KI	(9,80, 20,86)	(6,24, 16,98)	(-2,38, 9,83)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	15,68 (2,818)	10,94 (2,774)	4,74 (3,139)
	95 %-KI	(10,09, 21,27)	(5,44, 16,44)	(-1,50, 10,99)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	16,03 (3,233)	9,13 (3,230)	6,89 (3,906)
	95 %-KI	(9,62, 22,43)	(2,73, 15,54)	(-0,87, 14,66)
Latein-amerika	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	13,67 (10,758)	-0,88 (10,473)	14,54 (8,368)
	95 %-KI	(-8,52, 35,86)	(-22,51, 20,76)	(-3,22, 32,31)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	15,52 (11,860)	0,94 (11,349)	14,59 (10,656)
	95 %-KI	(-8,69, 39,74)	(-22,23, 24,10)	(-7,66, 36,84)
	Tag 71			

Region	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	LS-Mittelwert (SEM)	19,22 (9,811)	4,24 (9,808)	14,98 (6,087)
	95 %-KI	(-1,25, 39,70)	(-16,27, 24,75)	(2,04, 27,93)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	17,37 (9,812)	5,54 (9,808)	11,83 (6,089)
	95 %-KI	(-3,09, 37,82)	(-14,96, 26,04)	(-0,96, 24,62)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	13,66 (9,796)	6,82 (9,797)	6,84 (6,045)
	95 %-KI	(-6,79, 34,11)	(-13,68, 27,31)	(-6,03, 19,71)
p-Wert Interaktion Behandlung X Region = 0,4898				
p-Wert Interaktion Behandlung X Region X Studienvisite = 0,9322				
Fatigue				
Nord-amerika	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	4,13 (4,542)	-14,97 (5,043)	19,10 (6,796)
	95 %-KI	(-5,38, 13,63)	(-25,53, -4,41)	(4,87, 33,33)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-6,99 (4,542)	-15,00 (5,043)	8,00 (6,796)
	95 %-KI	(-16,50, 2,51)	(-25,56, -4,44)	(-6,22, 22,23)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-11,43 (4,542)	-23,32 (5,043)	11,89 (6,796)
	95 %-KI	(-20,94, -1,93)	(-33,88, -12,76)	(-2,34, 26,12)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-13,65 (4,542)	-14,97 (5,043)	1,32 (6,796)
	95 %-KI	(-23,16, -4,15)	(-25,53, -4,41)	(-12,91, 15,55)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-15,87 (4,542)	-26,10 (5,043)	10,22 (6,796)
	95 %-KI	(-25,38, -6,37)	(-36,66, -15,54)	(-4,00, 24,45)
Europa	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-10,74 (2,797)	-9,90 (2,951)	-0,84 (3,350)
	95 %-KI	(-16,29, -5,18)	(-15,76, -4,04)	(-7,50, 5,83)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-20,80 (3,000)	-13,21 (3,151)	-7,59 (3,677)
	95 %-KI	(-26,75, -14,84)	(-19,46, -6,96)	(-14,90, -0,28)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-15,74 (3,345)	-15,34 (3,474)	-0,40 (4,226)

Region	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	95 %-KI	(-22,38, -9,11)	(-22,23, -8,46)	(-8,80, 8,00)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-19,28 (3,585)	-16,28 (3,680)	-3,00 (4,581)
	95 %-KI	(-26,39, -12,17)	(-23,57, -8,98)	(-12,11, 6,10)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-23,19 (3,437)	-20,77 (3,545)	-2,42 (4,355)
	95 %-KI	(-30,02, -16,37)	(-27,80, -13,74)	(-11,09, 6,25)
Japan	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-4,59 (4,582)	-2,73 (4,934)	-1,86 (6,291)
	95 %-KI	(-13,87, 4,69)	(-12,75, 7,28)	(-14,67, 10,95)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-12,78 (3,694)	-3,81 (3,941)	-8,97 (4,860)
	95 %-KI	(-20,30, -5,26)	(-11,86, 4,23)	(-18,93, 0,99)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-15,11 (3,716)	-4,96 (3,904)	-10,15 (4,824)
	95 %-KI	(-22,65, -7,58)	(-12,90, 2,97)	(-19,99, -0,31)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-16,29 (3,577)	-2,99 (3,803)	-13,30 (4,657)
	95 %-KI	(-23,56, -9,02)	(-10,73, 4,76)	(-22,81, -3,79)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-16,29 (3,481)	-5,47 (3,651)	-10,82 (4,449)
	95 %-KI	(-23,36, -9,21)	(-12,90, 1,96)	(-19,90, -1,74)
Restliche Region Asien-Pazifik	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-8,66 (3,242)	-7,59 (3,181)	-1,07 (3,639)
	95 %-KI	(-15,09, -2,22)	(-13,90, -1,27)	(-8,31, 6,17)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-12,47 (3,218)	-14,73 (3,186)	2,26 (3,613)
	95 %-KI	(-18,85, -6,08)	(-21,05, -8,41)	(-4,92, 9,45)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-17,34 (3,563)	-10,22 (3,582)	-7,11 (4,252)
	95 %-KI	(-24,40, -10,27)	(-17,32, -3,12)	(-15,56, 1,34)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-19,19 (3,528)	-13,07 (3,566)	-6,12 (4,200)
	95 %-KI	(-26,18, -12,19)	(-20,14, -5,99)	(-14,48, 2,24)

Region	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-17,10 (3,406)	-16,92 (3,430)	-0,18 (3,978)
	95 %-KI	(-23,86, -10,35)	(-23,72, -10,12)	(-8,10, 7,73)
Latein-amerika	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-16,39 (8,590)	-15,71 (8,098)	-0,68 (7,362)
	95 %-KI	(-33,99, 1,21)	(-32,31, 0,90)	(-16,13, 14,77)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-21,32 (8,729)	-15,71 (8,201)	-5,61 (7,634)
	95 %-KI	(-39,20, -3,44)	(-32,52, 1,09)	(-21,65, 10,43)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-20,09 (10,348)	-14,85 (9,415)	-5,24 (10,515)
	95 %-KI	(-41,23, 1,06)	(-34,04, 4,33)	(-27,22, 16,75)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-21,32 (8,237)	-23,40 (7,840)	2,08 (6,644)
	95 %-KI	(-38,22, -4,42)	(-39,52, -7,28)	(-11,81, 15,96)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-26,26 (7,451)	-28,52 (7,276)	2,27 (4,825)
	95 %-KI	(-41,77, -10,75)	(-43,70, -13,34)	(-7,86, 12,39)
p-Wert Interaktion Behandlung X Region = 0,7655				
p-Wert Interaktion Behandlung X Region X Studienvisite = 0,5336				
Übelkeit und Erbrechen				
Nord-amerika	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	10,65 (5,529)	10,19 (5,836)	0,46 (8,125)
	95 %-KI	(-2,00, 23,30)	(-2,94, 23,32)	(-18,02, 18,94)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,65 (5,529)	6,01 (5,836)	-5,37 (8,125)
	95 %-KI	(-12,00, 13,30)	(-7,12, 19,15)	(-23,85, 13,12)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,65 (5,529)	6,01 (5,836)	-5,37 (8,125)
	95 %-KI	(-12,00, 13,30)	(-7,12, 19,15)	(-23,85, 13,12)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	7,33 (5,529)	-2,31 (5,836)	9,64 (8,125)
	95 %-KI	(-5,32, 19,98)	(-15,44, 10,82)	(-8,84, 28,12)
	Tag 183			

Region	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	LS-Mittelwert (SEM)	7,33 (5,529)	6,01 (5,836)	1,31 (8,125)
	95 %-KI	(-5,32, 19,98)	(-7,12, 19,15)	(-17,17, 19,80)
Europa	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-3,04 (1,675)	-0,44 (1,638)	-2,61 (2,225)
	95 %-KI	(-6,37, 0,28)	(-3,69, 2,81)	(-7,03, 1,82)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-5,18 (1,337)	-1,50 (1,348)	-3,68 (1,749)
	95 %-KI	(-7,83, -2,53)	(-4,17, 1,17)	(-7,16, -0,20)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-4,05 (1,045)	-3,25 (1,085)	-0,79 (1,316)
	95 %-KI	(-6,12, -1,97)	(-5,41, -1,10)	(-3,41, 1,83)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-0,63 (1,799)	-3,28 (1,781)	2,64 (2,422)
	95 %-KI	(-4,20, 2,94)	(-6,81, 0,26)	(-2,17, 7,46)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-4,04 (1,395)	-1,51 (1,402)	-2,54 (1,836)
	95 %-KI	(-6,81, -1,28)	(-4,28, 1,27)	(-6,19, 1,11)
Japan	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,69 (1,548)	1,05 (1,674)	1,64 (2,086)
	95 %-KI	(-0,41, 5,79)	(-2,30, 4,40)	(-2,52, 5,80)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-1,70 (1,548)	-1,42 (1,703)	-0,28 (2,111)
	95 %-KI	(-4,80, 1,40)	(-4,82, 1,98)	(-4,49, 3,92)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,05 (1,548)	-2,28 (1,674)	2,34 (2,086)
	95 %-KI	(-3,05, 3,16)	(-5,63, 1,06)	(-1,82, 6,50)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,05 (1,548)	-1,12 (1,708)	1,18 (2,119)
	95 %-KI	(-3,05, 3,16)	(-4,53, 2,29)	(-3,04, 5,40)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,05 (1,548)	-2,33 (1,716)	2,38 (2,128)
	95 %-KI	(-3,05, 3,15)	(-5,76, 1,10)	(-1,86, 6,62)
Restliche Region	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-4,24 (1,960)	0,15 (1,979)	-4,39 (2,566)

Region	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Asien-Pazifik	95 %-KI	(-8,13, -0,35)	(-3,78, 4,07)	(-9,49, 0,72)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-5,81 (1,358)	-6,60 (1,338)	0,79 (1,567)
	95 %-KI	(-8,50, -3,11)	(-9,25, -3,94)	(-2,32, 3,91)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-6,85 (1,298)	-7,00 (1,261)	0,15 (1,447)
	95 %-KI	(-9,42, -4,28)	(-9,50, -4,49)	(-2,73, 3,02)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-6,50 (1,548)	-6,96 (1,570)	0,46 (1,916)
	95 %-KI	(-9,57, -3,44)	(-10,07, -3,85)	(-3,35, 4,27)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-6,85 (1,523)	-5,80 (1,542)	-1,04 (1,870)
	95 %-KI	(-9,86, -3,83)	(-8,86, -2,75)	(-4,76, 2,67)
Latein-amerika	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-2,62 (2,685)	-4,64 (2,379)	2,02 (2,583)
	95 %-KI	(-8,12, 2,88)	(-9,50, 0,23)	(-3,42, 7,45)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-4,47 (2,259)	-5,92 (2,050)	1,45 (1,762)
	95 %-KI	(-9,12, 0,17)	(-10,14, -1,70)	(-2,23, 5,12)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-4,47 (2,740)	-3,35 (2,422)	-1,12 (2,678)
	95 %-KI	(-10,07, 1,12)	(-8,29, 1,58)	(-6,71, 4,46)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-2,62 (2,725)	-4,64 (2,410)	2,02 (2,652)
	95 %-KI	(-8,17, 2,94)	(-9,55, 0,27)	(-3,50, 7,53)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-2,62 (2,450)	-5,92 (2,196)	3,30 (2,150)
	95 %-KI	(-7,63, 2,39)	(-10,41, -1,43)	(-1,18, 7,78)
p-Wert Interaktion Behandlung X Region = 0,7714				
p-Wert Interaktion Behandlung X Region X Studienvisite = 0,6654				
Schmerzen				
Nord-amerika	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	4,66 (6,506)	4,56 (7,354)	0,10 (9,898)
	95 %-KI	(-9,20, 18,51)	(-11,14, 20,26)	(-21,06, 21,25)

Region	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-5,34 (6,506)	0,38 (7,354)	-5,73 (9,898)
	95 %-KI	(-19,20, 8,51)	(-15,32, 16,09)	(-26,88, 15,43)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	4,66 (6,506)	-3,79 (7,354)	8,45 (9,898)
	95 %-KI	(-9,20, 18,51)	(-19,49, 11,91)	(-12,71, 29,60)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	4,66 (6,506)	4,56 (7,354)	0,10 (9,898)
	95 %-KI	(-9,20, 18,51)	(-11,14, 20,26)	(-21,06, 21,25)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	8,00 (6,506)	-7,94 (7,354)	15,94 (9,898)
	95 %-KI	(-5,86, 21,85)	(-23,64, 7,76)	(-5,22, 37,09)
Europa	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,28 (2,723)	-6,60 (2,725)	7,87 (3,525)
	95 %-KI	(-4,13, 6,68)	(-12,00, -1,20)	(0,86, 14,89)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-9,25 (2,286)	-7,31 (2,367)	-1,94 (2,895)
	95 %-KI	(-13,79, -4,72)	(-12,00, -2,62)	(-7,69, 3,81)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-6,23 (2,659)	-11,70 (2,745)	5,48 (3,488)
	95 %-KI	(-11,50, -0,95)	(-17,14, -6,26)	(-1,46, 12,41)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-8,12 (2,277)	-8,95 (2,385)	0,82 (2,906)
	95 %-KI	(-12,64, -3,61)	(-13,67, -4,22)	(-4,95, 6,60)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-12,78 (2,425)	-9,31 (2,493)	-3,47 (3,112)
	95 %-KI	(-17,60, -7,97)	(-14,25, -4,37)	(-9,66, 2,72)
Japan	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	6,37 (4,338)	1,76 (4,670)	4,62 (5,969)
	95 %-KI	(-2,45, 15,20)	(-7,77, 11,28)	(-7,61, 16,85)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-5,04 (3,670)	-0,33 (3,961)	-4,71 (4,921)
	95 %-KI	(-12,49, 2,42)	(-8,39, 7,73)	(-14,76, 5,35)
	Tag 71			

Region	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	LS-Mittelwert (SEM)	-8,54 (2,776)	-6,02 (2,781)	-2,52 (3,232)
	95 %-KI	(-14,22, -2,86)	(-11,72, -0,32)	(-9,16, 4,11)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-3,27 (4,622)	-2,20 (5,146)	-1,07 (6,546)
	95 %-KI	(-12,66, 6,12)	(-12,68, 8,28)	(-14,45, 12,30)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-7,67 (3,469)	-1,04 (3,716)	-6,63 (4,574)
	95 %-KI	(-14,78, -0,55)	(-8,69, 6,61)	(-16,11, 2,85)
Restliche Region Asien-Pazifik	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,57 (3,524)	3,08 (3,508)	-1,51 (4,325)
	95 %-KI	(-5,42, 8,55)	(-3,88, 10,03)	(-10,11, 7,09)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-5,41 (3,016)	-3,67 (2,984)	-1,74 (3,458)
	95 %-KI	(-11,39, 0,57)	(-9,59, 2,25)	(-8,62, 5,14)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-7,83 (3,261)	-1,29 (3,266)	-6,55 (3,907)
	95 %-KI	(-14,30, -1,37)	(-7,76, 5,19)	(-14,31, 1,22)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-8,53 (3,282)	-1,10 (3,327)	-7,43 (3,955)
	95 %-KI	(-15,03, -2,03)	(-7,69, 5,49)	(-15,29, 0,43)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-8,18 (2,959)	-5,21 (2,954)	-2,98 (3,359)
	95 %-KI	(-14,05, -2,32)	(-11,07, 0,65)	(-9,66, 3,70)
Latein-amerika	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	4,24 (12,841)	10,72 (12,468)	-6,48 (9,843)
	95 %-KI	(-22,17, 30,66)	(-15,00, 36,44)	(-27,06, 14,10)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-3,18 (11,546)	0,47 (11,557)	-3,65 (6,591)
	95 %-KI	(-27,43, 21,07)	(-23,84, 24,77)	(-17,56, 10,27)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-5,02 (12,049)	3,02 (11,908)	-8,04 (7,970)
	95 %-KI	(-30,06, 20,01)	(-21,79, 27,83)	(-24,76, 8,67)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-1,32 (11,796)	-3,39 (11,731)	2,06 (7,302)

Region	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	95 %-KI	(-25,97, 23,32)	(-27,94, 21,17)	(-13,42, 17,55)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-1,32 (12,466)	-8,79 (12,254)	7,47 (9,079)
	95 %-KI	(-27,08, 24,43)	(-34,16, 16,58)	(-11,70, 26,64)
p-Wert Interaktion Behandlung X Region = 0,4082				
p-Wert Interaktion Behandlung X Region X Studienvisite = 0,4735				
Dyspnoe				
Nord-amerika	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	10,81 (9,756)	-0,72 (10,643)	11,52 (14,449)
	95 %-KI	(-10,23, 31,84)	(-23,71, 22,28)	(-19,66, 42,71)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-2,53 (9,756)	-9,07 (10,643)	6,53 (14,449)
	95 %-KI	(-23,57, 18,50)	(-32,06, 13,93)	(-24,65, 37,72)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-9,19 (9,756)	-9,07 (10,643)	-0,13 (14,449)
	95 %-KI	(-30,23, 11,84)	(-32,06, 13,93)	(-31,31, 31,06)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-15,85 (9,756)	-25,72 (10,643)	9,86 (14,449)
	95 %-KI	(-36,89, 5,18)	(-48,71, -2,72)	(-21,32, 41,05)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-15,85 (9,756)	-17,39 (10,643)	1,54 (14,449)
	95 %-KI	(-36,89, 5,18)	(-40,39, 5,60)	(-29,64, 32,72)
Europa	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-7,19 (2,844)	-10,11 (2,918)	2,92 (3,541)
	95 %-KI	(-12,85, -1,53)	(-15,91, -4,32)	(-4,14, 9,99)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-11,06 (2,994)	-12,24 (3,085)	1,18 (3,783)
	95 %-KI	(-17,00, -5,12)	(-18,35, -6,12)	(-6,34, 8,70)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-8,03 (3,449)	-11,49 (3,525)	3,47 (4,490)
	95 %-KI	(-14,87, -1,18)	(-18,48, -4,50)	(-5,46, 12,39)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-10,30 (3,272)	-15,08 (3,339)	4,78 (4,205)
	95 %-KI	(-16,79, -3,80)	(-21,70, -8,46)	(-3,59, 13,15)

Region	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-11,06 (3,212)	-18,63 (3,284)	7,56 (4,114)
	95 %-KI	(-17,44, -4,68)	(-25,14, -12,11)	(-0,63, 15,76)
Japan	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-5,10 (5,839)	-10,36 (5,980)	5,27 (7,152)
	95 %-KI	(-16,98, 6,79)	(-22,55, 1,83)	(-9,36, 19,89)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-8,61 (6,240)	-11,64 (6,567)	3,03 (7,969)
	95 %-KI	(-21,30, 4,09)	(-25,03, 1,75)	(-13,28, 19,35)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-10,35 (5,998)	-14,81 (6,176)	4,45 (7,445)
	95 %-KI	(-22,55, 1,84)	(-27,38, -2,23)	(-10,75, 19,66)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-12,11 (6,351)	-9,80 (6,732)	-2,31 (8,204)
	95 %-KI	(-25,04, 0,81)	(-23,53, 3,93)	(-19,11, 14,49)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-10,36 (5,891)	-19,80 (6,083)	9,44 (7,297)
	95 %-KI	(-22,37, 1,65)	(-32,23, -7,37)	(-5,53, 24,40)
Restliche Region Asien-Pazifik	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-6,10 (3,163)	-3,37 (3,045)	-2,73 (3,489)
	95 %-KI	(-12,39, 0,18)	(-9,42, 2,68)	(-9,69, 4,22)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-10,80 (3,448)	-7,33 (3,407)	-3,47 (4,040)
	95 %-KI	(-17,63, -3,97)	(-14,09, -0,58)	(-11,50, 4,56)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-14,27 (3,745)	0,60 (3,749)	-14,88 (4,572)
	95 %-KI	(-21,69, -6,86)	(-6,83, 8,04)	(-23,97, -5,79)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-17,05 (3,754)	-4,42 (3,791)	-12,63 (4,601)
	95 %-KI	(-24,49, -9,61)	(-11,94, 3,11)	(-21,79, -3,47)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-15,66 (3,355)	-7,75 (3,338)	-7,92 (3,881)
	95 %-KI	(-22,32, -9,01)	(-14,37, -1,12)	(-15,65, -0,19)
Latein-	**Tag 8**			

Region	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
amerika	LS-Mittelwert (SEM)	-8,02 (6,926)	-0,23 (6,536)	-7,79 (6,406)
	95 %-KI	(-22,25, 6,22)	(-13,62, 13,17)	(-21,42, 5,83)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-0,62 (8,012)	-2,78 (7,346)	2,16 (8,277)
	95 %-KI	(-17,02, 15,78)	(-17,76, 12,20)	(-15,17, 19,50)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-15,42 (6,392)	-7,91 (6,148)	-7,51 (5,386)
	95 %-KI	(-28,56, -2,28)	(-20,55, 4,73)	(-18,96, 3,94)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-8,02 (6,482)	-10,47 (6,213)	2,45 (5,564)
	95 %-KI	(-21,27, 5,24)	(-23,19, 2,25)	(-9,18, 14,09)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-15,42 (5,540)	-13,03 (5,546)	-2,39 (3,435)
	95 %-KI	(-26,96, -3,87)	(-24,62, -1,45)	(-9,60, 4,83)
p-Wert Interaktion Behandlung X Region = 0,0317				
p-Wert Interaktion Behandlung X Region X Studienvisite = 0,7873				
Schlaflosigkeit				
Nord-amerika	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-10,58 (7,576)	-14,50 (8,121)	3,92 (11,116)
	95 %-KI	(-26,61, 5,44)	(-31,56, 2,55)	(-19,50, 27,34)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-10,58 (7,576)	-6,15 (8,121)	-4,43 (11,116)
	95 %-KI	(-26,61, 5,44)	(-23,21, 10,90)	(-27,85, 18,99)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-3,92 (7,576)	-14,48 (8,121)	10,55 (11,116)
	95 %-KI	(-19,95, 12,10)	(-31,53, 2,57)	(-12,87, 33,98)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-17,24 (7,576)	2,20 (8,121)	-19,44 (11,116)
	95 %-KI	(-33,27, -1,22)	(-14,86, 19,25)	(-42,86, 3,98)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-17,24 (7,576)	-6,15 (8,121)	-11,09 (11,116)
	95 %-KI	(-33,27, -1,22)	(-23,21, 10,90)	(-34,51, 12,33)
Europa	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-3,42 (3,632)	-0,48 (3,691)	-2,94 (4,620)

Region	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	95 %-KI	(-10,63, 3,78)	(-7,80, 6,84)	(-12,13, 6,24)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-8,51 (3,043)	-7,57 (3,211)	-0,94 (3,742)
	95 %-KI	(-14,55, -2,48)	(-13,94, -1,20)	(-8,38, 6,50)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-6,24 (3,452)	-8,33 (3,594)	2,09 (4,390)
	95 %-KI	(-13,09, 0,61)	(-15,45, -1,21)	(-6,63, 10,82)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-9,27 (3,081)	-7,57 (3,244)	-1,70 (3,801)
	95 %-KI	(-15,38, -3,16)	(-14,00, -1,14)	(-9,26, 5,85)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-7,00 (3,522)	-4,73 (3,640)	-2,27 (4,482)
	95 %-KI	(-13,99, -0,02)	(-11,95, 2,48)	(-11,18, 6,64)
Japan	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-8,34 (3,808)	-7,00 (3,929)	-1,34 (4,720)
	95 %-KI	(-16,11, -0,56)	(-15,06, 1,06)	(-11,10, 8,42)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-13,60 (3,268)	-9,19 (3,284)	-4,41 (3,744)
	95 %-KI	(-20,40, -6,80)	(-16,05, -2,33)	(-12,27, 3,45)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-8,33 (3,646)	-9,22 (3,730)	0,89 (4,421)
	95 %-KI	(-15,81, -0,85)	(-16,92, -1,52)	(-8,33, 10,12)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-6,59 (3,923)	-7,15 (4,162)	0,56 (5,032)
	95 %-KI	(-14,64, 1,46)	(-15,71, 1,42)	(-9,85, 10,96)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-6,58 (4,364)	-6,40 (4,715)	-0,18 (5,807)
	95 %-KI	(-15,70, 2,53)	(-16,32, 3,51)	(-12,54, 12,18)
Restliche Region Asien-Pazifik	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-1,03 (4,111)	-9,86 (4,070)	8,83 (4,935)
	95 %-KI	(-9,18, 7,12)	(-17,94, -1,79)	(-0,99, 18,65)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-2,03 (3,740)	-13,04 (3,695)	11,01 (4,298)
	95 %-KI	(-9,45, 5,39)	(-20,37, -5,71)	(2,46, 19,56)

Region	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-13,14 (3,850)	-8,28 (3,822)	-4,86 (4,501)
	95 %-KI	(-20,77, -5,51)	(-15,86, -0,70)	(-13,81, 4,09)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-10,36 (3,979)	-9,27 (4,008)	-1,09 (4,752)
	95 %-KI	(-18,24, -2,48)	(-17,21, -1,33)	(-10,53, 8,35)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-11,75 (3,500)	-15,57 (3,473)	3,82 (3,851)
	95 %-KI	(-18,69, -4,80)	(-22,46, -8,68)	(-3,84, 11,48)
Latein-amerika	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-21,93 (10,067)	-32,11 (9,641)	10,18 (8,804)
	95 %-KI	(-42,50, -1,36)	(-51,83, -12,38)	(-8,18, 28,54)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-33,04 (11,090)	-21,85 (10,389)	-11,19 (10,683)
	95 %-KI	(-55,65, -10,42)	(-43,01, -0,68)	(-33,44, 11,06)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-21,93 (10,557)	-21,85 (9,997)	-0,08 (9,727)
	95 %-KI	(-43,62, -0,23)	(-42,34, -1,35)	(-20,75, 20,59)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-25,63 (10,572)	-32,11 (10,008)	6,48 (9,755)
	95 %-KI	(-47,23, -4,02)	(-52,55, -11,66)	(-13,95, 26,91)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-25,63 (9,213)	-32,11 (9,030)	6,48 (7,045)
	95 %-KI	(-44,56, -6,69)	(-50,73, -13,48)	(-8,19, 21,16)
p-Wert Interaktion Behandlung X Region = 0,9427				
p-Wert Interaktion Behandlung X Region X Studienvisite = 0,0117				
Appetitverlust				
Nord-amerika	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	5,58 (6,562)	2,23 (7,050)	3,35 (9,513)
	95 %-KI	(-8,21, 19,37)	(-12,47, 16,94)	(-16,51, 23,21)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-1,08 (6,562)	-14,44 (7,050)	13,36 (9,513)
	95 %-KI	(-14,87, 12,71)	(-29,15, 0,26)	(-6,50, 33,22)
	Tag 71			

Region	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	LS-Mittelwert (SEM)	-1,08 (6,562)	2,23 (7,050)	-3,31 (9,513)
	95 %-KI	(-14,87, 12,71)	(-12,47, 16,94)	(-23,17, 16,55)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	5,58 (6,562)	-6,12 (7,050)	11,70 (9,513)
	95 %-KI	(-8,21, 19,37)	(-20,82, 8,59)	(-8,16, 31,56)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-1,08 (6,562)	2,23 (7,050)	-3,31 (9,513)
	95 %-KI	(-14,87, 12,71)	(-12,47, 16,94)	(-23,17, 16,55)
Europa	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-7,98 (2,476)	-6,02 (2,511)	-1,96 (3,127)
	95 %-KI	(-12,90, -3,07)	(-11,00, -1,04)	(-8,18, 4,26)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-9,02 (2,256)	-10,27 (2,361)	1,25 (2,814)
	95 %-KI	(-13,50, -4,55)	(-14,95, -5,59)	(-4,34, 6,84)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-7,50 (2,556)	-12,44 (2,643)	4,93 (3,283)
	95 %-KI	(-12,58, -2,43)	(-17,68, -7,19)	(-1,60, 11,46)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-5,99 (2,355)	-12,40 (2,450)	6,41 (2,967)
	95 %-KI	(-10,67, -1,32)	(-17,26, -7,55)	(0,51, 12,31)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-9,02 (2,369)	-11,69 (2,462)	2,67 (2,988)
	95 %-KI	(-13,73, -4,32)	(-16,58, -6,81)	(-3,27, 8,62)
Japan	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-1,73 (4,202)	-1,12 (4,603)	-0,60 (5,969)
	95 %-KI	(-10,28, 6,83)	(-10,51, 8,27)	(-12,82, 11,61)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-3,48 (3,378)	-3,04 (3,696)	-0,44 (4,683)
	95 %-KI	(-10,49, 3,53)	(-10,73, 4,65)	(-10,26, 9,38)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-3,48 (2,737)	-1,13 (2,883)	-2,35 (3,548)
	95 %-KI	(-9,04, 2,08)	(-7,00, 4,74)	(-9,61, 4,91)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,78 (3,928)	4,43 (4,434)	-2,65 (5,664)

Region	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	95 %-KI	(-6,21, 9,77)	(-4,62, 13,48)	(-14,24, 8,94)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-3,48 (2,736)	1,50 (2,961)	-4,98 (3,636)
	95 %-KI	(-9,07, 2,11)	(-4,57, 7,58)	(-12,48, 2,52)
Restliche Region Asien-Pazifik	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-4,20 (3,063)	-5,36 (3,046)	1,16 (3,801)
	95 %-KI	(-10,29, 1,88)	(-11,42, 0,69)	(-6,42, 8,74)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-6,79 (2,525)	-11,71 (2,495)	4,92 (2,891)
	95 %-KI	(-11,80, -1,79)	(-16,66, -6,76)	(-0,83, 10,67)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-12,36 (2,686)	-7,75 (2,665)	-4,61 (3,174)
	95 %-KI	(-17,68, -7,04)	(-13,03, -2,46)	(-10,92, 1,70)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-10,27 (3,007)	-6,25 (3,078)	-4,02 (3,769)
	95 %-KI	(-16,24, -4,29)	(-12,37, -0,13)	(-11,54, 3,51)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-10,27 (3,339)	-3,95 (3,462)	-6,31 (4,334)
	95 %-KI	(-16,89, -3,64)	(-10,83, 2,93)	(-14,95, 2,32)
Latein-amerika	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-4,96 (5,723)	-3,40 (5,679)	-1,57 (3,263)
	95 %-KI	(-16,99, 7,07)	(-15,34, 8,55)	(-8,44, 5,31)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-4,96 (5,856)	-0,83 (5,773)	-4,13 (3,643)
	95 %-KI	(-17,19, 7,27)	(-12,92, 11,25)	(-11,79, 3,53)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-4,96 (9,091)	6,86 (8,173)	-11,82 (9,751)
	95 %-KI	(-23,53, 13,61)	(-9,78, 23,50)	(-32,14, 8,50)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-1,26 (6,227)	-3,40 (6,035)	2,13 (4,565)
	95 %-KI	(-14,11, 11,59)	(-15,89, 9,10)	(-7,40, 11,67)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,44 (6,590)	-3,40 (6,296)	5,83 (5,359)
	95 %-KI	(-11,08, 15,95)	(-16,34, 9,55)	(-5,35, 17,02)

Region	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
p-Wert Interaktion Behandlung X Region = 0,6194				
p-Wert Interaktion Behandlung X Region X Studienvisite = 0,2737				
Verstopfung				
Nord-amerika	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-1,71 (4,772)	0,81 (5,009)	-2,51 (6,937)
	95 %-KI	(-11,89, 8,48)	(-9,71, 11,32)	(-17,19, 12,17)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-8,37 (4,772)	-7,52 (5,009)	-0,85 (6,937)
	95 %-KI	(-18,55, 1,82)	(-18,03, 3,00)	(-15,53, 13,83)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-1,71 (4,772)	0,81 (5,009)	-2,51 (6,937)
	95 %-KI	(-11,89, 8,48)	(-9,71, 11,32)	(-17,19, 12,17)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-8,37 (4,772)	-7,52 (5,009)	-0,85 (6,937)
	95 %-KI	(-18,55, 1,82)	(-18,03, 3,00)	(-15,53, 13,83)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-8,37 (4,772)	-7,52 (5,009)	-0,85 (6,937)
	95 %-KI	(-18,55, 1,82)	(-18,03, 3,00)	(-15,53, 13,83)
Europa	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-3,06 (1,536)	-2,79 (1,544)	-0,27 (2,000)
	95 %-KI	(-6,11, -0,01)	(-5,86, 0,27)	(-4,24, 3,71)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-2,88 (1,437)	-0,67 (1,472)	-2,21 (1,860)
	95 %-KI	(-5,73, -0,03)	(-3,59, 2,24)	(-5,91, 1,48)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,14 (1,677)	-1,37 (1,706)	1,52 (2,226)
	95 %-KI	(-3,18, 3,47)	(-4,75, 2,01)	(-2,91, 5,94)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-2,13 (1,721)	-0,66 (1,743)	-1,47 (2,286)
	95 %-KI	(-5,54, 1,29)	(-4,11, 2,80)	(-6,01, 3,07)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-0,61 (1,579)	-0,66 (1,609)	0,04 (2,077)
	95 %-KI	(-3,75, 2,52)	(-3,85, 2,53)	(-4,08, 4,17)
Japan	**Tag 8**			

Region	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	LS-Mittelwert (SEM)	-3,72 (4,297)	5,77 (4,704)	-9,48 (6,095)
	95 %-KI	(-12,44, 5,00)	(-3,80, 15,33)	(-21,91, 2,95)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-3,72 (3,069)	3,23 (3,322)	-6,95 (4,132)
	95 %-KI	(-9,98, 2,54)	(-3,56, 10,02)	(-15,45, 1,55)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-3,72 (2,984)	1,32 (3,165)	-5,04 (3,933)
	95 %-KI	(-9,77, 2,32)	(-5,11, 7,75)	(-13,07, 2,98)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-7,23 (2,584)	2,80 (2,735)	-10,03 (3,297)
	95 %-KI	(-12,52, -1,93)	(-2,82, 8,42)	(-16,85, -3,21)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-7,23 (4,022)	2,41 (4,524)	-9,64 (5,770)
	95 %-KI	(-15,42, 0,96)	(-6,83, 11,65)	(-21,46, 2,18)
Restliche Region Asien-Pazifik	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-4,67 (2,463)	-6,93 (2,374)	2,26 (2,811)
	95 %-KI	(-9,56, 0,22)	(-11,65, -2,21)	(-3,35, 7,86)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-3,78 (2,960)	-2,96 (2,979)	-0,82 (3,712)
	95 %-KI	(-9,65, 2,08)	(-8,87, 2,94)	(-8,20, 6,56)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-8,64 (2,686)	-8,52 (2,665)	-0,12 (3,234)
	95 %-KI	(-13,97, -3,32)	(-13,81, -3,23)	(-6,56, 6,31)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-7,26 (2,576)	-10,19 (2,575)	2,93 (3,049)
	95 %-KI	(-12,36, -2,15)	(-15,29, -5,08)	(-3,13, 8,99)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-5,87 (3,004)	-12,61 (3,060)	6,74 (3,805)
	95 %-KI	(-11,82, 0,08)	(-18,68, -6,54)	(-0,83, 14,31)
Latein-amerika	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-1,95 (7,234)	-5,69 (6,944)	3,74 (6,208)
	95 %-KI	(-16,71, 12,81)	(-19,96, 8,58)	(-8,65, 16,13)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	5,46 (7,234)	-0,56 (6,944)	6,02 (6,208)

Region	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	95 %-KI	(-9,30, 20,22)	(-14,83, 13,71)	(-6,37, 18,41)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-5,65 (7,234)	-5,69 (6,944)	0,04 (6,208)
	95 %-KI	(-20,41, 9,11)	(-19,96, 8,58)	(-12,35, 12,43)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-5,65 (7,234)	-3,13 (6,944)	-2,52 (6,208)
	95 %-KI	(-20,41, 9,11)	(-17,40, 11,14)	(-14,91, 9,87)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-1,95 (7,234)	-0,57 (6,944)	-1,38 (6,208)
	95 %-KI	(-16,71, 12,81)	(-14,84, 13,70)	(-13,77, 11,01)
p-Wert Interaktion Behandlung X Region = 0,0933				
p-Wert Interaktion Behandlung X Region X Studienvisite = 0,5854				
Diarrhö				
Nord-amerika	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-3,04 (8,037)	-10,08 (8,895)	7,04 (11,981)
	95 %-KI	(-19,42, 13,34)	(-28,22, 8,05)	(-17,38, 31,46)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-9,72 (8,037)	-18,41 (8,895)	8,69 (11,981)
	95 %-KI	(-26,10, 6,66)	(-36,54, -0,28)	(-15,73, 33,11)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-16,38 (8,037)	-26,76 (8,895)	10,38 (11,981)
	95 %-KI	(-32,76, -0,00)	(-44,89, -8,63)	(-14,04, 34,80)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-3,04 (8,037)	-18,43 (8,895)	15,39 (11,981)
	95 %-KI	(-19,42, 13,34)	(-36,57, -0,30)	(-9,03, 39,81)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-23,04 (8,037)	-18,43 (8,895)	-4,61 (11,981)
	95 %-KI	(-39,42, -6,66)	(-36,57, -0,30)	(-29,03, 19,81)
Europa	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-7,45 (1,881)	2,39 (1,860)	-9,83 (2,466)
	95 %-KI	(-11,18, -3,71)	(-1,30, 6,07)	(-14,73, -4,93)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-5,06 (2,107)	-1,86 (2,103)	-3,20 (2,812)
	95 %-KI	(-9,24, -0,88)	(-6,03, 2,31)	(-8,79, 2,39)

Region	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-4,31 (1,855)	-3,26 (1,898)	-1,05 (2,470)
	95 %-KI	(-7,99, -0,62)	(-7,02, 0,50)	(-5,96, 3,86)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-5,06 (2,131)	-1,71 (2,160)	-3,36 (2,874)
	95 %-KI	(-9,29, -0,83)	(-5,99, 2,58)	(-9,07, 2,36)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-7,32 (1,380)	-3,23 (1,431)	-4,09 (1,736)
	95 %-KI	(-10,06, -4,58)	(-6,07, -0,40)	(-7,54, -0,64)
Japan	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-5,29 (3,514)	-1,70 (3,596)	-3,59 (4,186)
	95 %-KI	(-12,48, 1,90)	(-9,06, 5,66)	(-12,16, 4,98)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-5,29 (4,413)	0,67 (4,750)	-5,97 (5,854)
	95 %-KI	(-14,27, 3,68)	(-9,00, 10,35)	(-17,94, 6,01)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-7,05 (4,248)	-1,70 (4,489)	-5,35 (5,517)
	95 %-KI	(-15,66, 1,57)	(-10,82, 7,42)	(-16,59, 5,90)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-3,54 (4,225)	-4,03 (4,507)	0,49 (5,513)
	95 %-KI	(-12,16, 5,08)	(-13,24, 5,19)	(-10,85, 11,82)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-5,29 (4,513)	0,80 (4,872)	-6,10 (6,025)
	95 %-KI	(-14,49, 3,91)	(-9,15, 10,76)	(-18,48, 6,28)
Restliche Region Asien-Pazifik	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-1,25 (2,190)	-1,15 (2,164)	-0,11 (2,626)
	95 %-KI	(-5,59, 3,09)	(-5,44, 3,15)	(-5,33, 5,11)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-2,73 (1,933)	-2,73 (1,907)	-0,00 (2,184)
	95 %-KI	(-6,56, 1,10)	(-6,51, 1,05)	(-4,34, 4,34)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-4,12 (2,430)	-1,94 (2,473)	-2,18 (3,068)
	95 %-KI	(-8,93, 0,70)	(-6,84, 2,97)	(-8,28, 3,92)
	Tag 127			

Region	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	LS-Mittelwert (SEM)	-0,65 (2,836)	-1,15 (2,940)	0,51 (3,757)
	95 %-KI	(-6,27, 4,97)	(-6,98, 4,67)	(-6,96, 7,98)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-1,34 (2,546)	-1,90 (2,629)	0,55 (3,277)
	95 %-KI	(-6,39, 3,70)	(-7,11, 3,31)	(-5,96, 7,07)
Latein-amerika	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-3,16 (6,198)	-2,66 (5,987)	-0,50 (4,633)
	95 %-KI	(-16,10, 9,78)	(-15,22, 9,90)	(-9,90, 8,90)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-3,16 (6,198)	-0,10 (5,987)	-3,06 (4,633)
	95 %-KI	(-16,10, 9,78)	(-12,66, 12,46)	(-12,46, 6,34)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-3,16 (6,198)	-5,22 (5,987)	2,06 (4,633)
	95 %-KI	(-16,10, 9,78)	(-17,78, 7,34)	(-7,34, 11,47)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-3,16 (6,198)	2,46 (5,987)	-5,62 (4,633)
	95 %-KI	(-16,10, 9,78)	(-10,09, 15,02)	(-15,03, 3,78)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-3,16 (6,198)	2,47 (5,987)	-5,63 (4,633)
	95 %-KI	(-16,10, 9,78)	(-10,09, 15,03)	(-15,03, 3,77)
p-Wert Interaktion Behandlung X Region = 0,4680				
p-Wert Interaktion Behandlung X Region X Studienvisite = 0,5057				
Finanzielle Schwierigkeiten				
Nord-amerika	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,87 (6,148)	-8,92 (6,837)	9,79 (9,195)
	95 %-KI	(-11,86, 13,60)	(-23,08, 5,25)	(-9,26, 28,83)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,87 (6,148)	-8,92 (6,837)	9,79 (9,195)
	95 %-KI	(-11,86, 13,60)	(-23,08, 5,25)	(-9,26, 28,83)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-12,45 (6,148)	-17,27 (6,837)	4,82 (9,195)
	95 %-KI	(-25,18, 0,28)	(-31,43, -3,10)	(-14,23, 23,86)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,87 (6,148)	-17,27 (6,837)	18,14 (9,195)

Region	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	95 %-KI	(-11,86, 13,60)	(-31,43, -3,10)	(-0,91, 37,18)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,87 (6,148)	-25,59 (6,837)	26,46 (9,195)
	95 %-KI	(-11,86, 13,60)	(-39,76, -11,43)	(7,42, 45,51)
Europa	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-4,83 (3,120)	-10,04 (3,199)	5,21 (3,921)
	95 %-KI	(-11,03, 1,36)	(-16,39, -3,70)	(-2,59, 13,00)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-11,71 (2,915)	-9,33 (3,041)	-2,38 (3,621)
	95 %-KI	(-17,49, -5,93)	(-15,36, -3,30)	(-9,57, 4,82)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-9,44 (2,803)	-13,11 (2,964)	3,67 (3,467)
	95 %-KI	(-15,00, -3,88)	(-18,99, -7,23)	(-3,22, 10,56)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-10,95 (2,880)	-9,25 (3,034)	-1,70 (3,589)
	95 %-KI	(-16,66, -5,24)	(-15,26, -3,23)	(-8,83, 5,43)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-8,61 (3,079)	-12,20 (3,189)	3,59 (3,881)
	95 %-KI	(-14,72, -2,51)	(-18,52, -5,88)	(-4,12, 11,30)
Japan	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,19 (3,415)	0,16 (3,363)	1,03 (3,946)
	95 %-KI	(-5,80, 8,18)	(-6,72, 7,04)	(-7,05, 9,11)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-0,56 (3,993)	3,17 (4,134)	-3,74 (5,057)
	95 %-KI	(-8,69, 7,57)	(-5,27, 11,61)	(-14,11, 6,63)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-0,56 (4,410)	-2,06 (4,601)	1,50 (5,763)
	95 %-KI	(-9,55, 8,42)	(-11,48, 7,36)	(-10,36, 13,36)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-2,32 (4,407)	4,19 (4,655)	-6,50 (5,804)
	95 %-KI	(-11,30, 6,67)	(-5,33, 13,71)	(-18,44, 5,43)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-2,32 (4,210)	1,73 (4,402)	-4,05 (5,450)
	95 %-KI	(-10,90, 6,27)	(-7,28, 10,75)	(-15,27, 7,17)

Region	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Restliche Region Asien-Pazifik	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-11,56 (3,856)	-5,34 (3,718)	-6,22 (4,173)
	95 %-KI	(-19,23, -3,90)	(-12,73, 2,05)	(-14,54, 2,09)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-11,82 (3,979)	-10,10 (3,887)	-1,72 (4,427)
	95 %-KI	(-19,72, -3,92)	(-17,82, -2,38)	(-10,53, 7,09)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-17,37 (4,018)	-14,07 (3,933)	-3,30 (4,502)
	95 %-KI	(-25,35, -9,40)	(-21,88, -6,26)	(-12,26, 5,65)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-16,68 (4,055)	-12,94 (3,994)	-3,74 (4,579)
	95 %-KI	(-24,72, -8,64)	(-20,86, -5,01)	(-12,85, 5,37)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-18,76 (3,986)	-12,82 (3,933)	-5,94 (4,450)
	95 %-KI	(-26,67, -10,85)	(-20,63, -5,02)	(-14,80, 2,92)
Latein-amerika	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-2,56 (13,921)	-7,84 (12,991)	5,28 (13,429)
	95 %-KI	(-30,96, 25,83)	(-34,31, 18,63)	(-22,70, 33,25)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-24,80 (10,914)	-12,97 (10,819)	-11,82 (7,344)
	95 %-KI	(-47,46, -2,14)	(-35,50, 9,56)	(-27,21, 3,56)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-28,49 (12,523)	-18,10 (11,965)	-10,39 (10,852)
	95 %-KI	(-54,09, -2,88)	(-42,60, 6,40)	(-33,01, 12,23)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-24,79 (13,405)	-28,36 (12,609)	3,57 (12,508)
	95 %-KI	(-52,33, 2,76)	(-54,21, -2,51)	(-23,00, 30,14)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-24,80 (12,928)	-25,78 (12,260)	0,98 (11,628)
	95 %-KI	(-51,33, 1,73)	(-50,92, -0,65)	(-23,62, 25,59)
p-Wert Interaktion Behandlung X Region = 0,4091				
p-Wert Interaktion Behandlung X Region X Studienvisite = 0,0750				
Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation, Die Schätzer basieren auf einem MMRM, das die Behandlungsgruppe, die beobachteten Stratifizierungsmerkmale zur Randomisierung (Transfusionsvorgeschichte und Screening-LDH-Spiegel), den				

Region	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Wert der jeweiligen Subskala des EORTC QLQ-C30 zur Baseline, die Studienvisite und die Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe beinhaltet, Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet, Die p-Werte resultieren aus der MMRM-Analyse mit den zusätzlichen Interaktionstermen Behandlung X Region und Behandlung X Region X Studienvisite, Die Werte jeder Subskala des EORTC QLQ-C30 reichen von 0 bis 100 %, wobei höhere Werte einen höheren Grad einer Response anzeigen, Somit zeigt ein hoher Wert in einer Funktionsskala einen höheren Funktionsgrad an, gleichzeitig zeigt ein hoher Wert in einer Symptomskala auch einen höheren Grad der Symptomatik bzw, der Schwierigkeit an,				

Tabelle 4-272 zeigt die Ergebnisse der für die Studie ALXN1210-PNH-301 explorativ, post-hoc anhand des MMRM durchgeführten Subgruppenanalyse nach Region hinsichtlich einer Veränderung der Werte der Subskalen des EORTC QLQ-C30 bis Tag 183 (Woche 26) relativ zur Baseline.

Die Interaktion zwischen der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) und der Region (Nordamerika, Europa, Japan, Restliche Region Asien-Pazifik, Lateinamerika) war in fast allen Subskalen des EORTC QLQ-C30 statistisch nicht signifikant ($p \geq 0{,}0933$). Nur in der Subskala *Dyspnoe* ($p = 0{,}0317$) erreichte die Interaktion zwischen der Behandlung und der Region nominelle Signifikanz. Auch die Dreifachinteraktion von Behandlung, Region und Studienvisite war in fast allen Subskalen statistisch nicht signifikant ($p \geq 0{,}0587$). Lediglich in der Subskala *Schlaflosigkeit* erreichte die Dreifachinteraktion von Behandlung, Region und Studienvisite nominelle Signifikanz ($p = 0{,}0117$). Bei der Interpretation dieser Ergebnisse sind jedoch die große Zahl an post-hoc durchgeführten Subgruppenanalysen sowie deren explorative Natur zu berücksichtigen. Zudem liegt keine medizinische Rationale vor für eine voneinander abweichende Reaktion der Patienten aus unterschiedlichen Regionen. Auch waren die Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach Region zwischen den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 nicht konsistent, sodass insgesamt keine Effektmodifikation durch die Region angenommen werden kann.

Somit lag in Studie ALXN1210-PNH-301 in keiner der Subskalen des EORTC QLQ-C30 eine Effektmodifikation durch das Merkmal Region vor.

ALXN1210-PNH-302

Tabelle 4-273: Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Veränderung der Werte in den einzelnen Subskalen des EORTC QLQ-C30 zur Baseline bis Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM nach Region aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab

Region	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität				
Nord-amerika	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,54 (3,412)	–2,37 (3,598)	0,83 (4,326)

Region	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	95 %-KI	(–8,56; 5,48)	(–9,75; 5,01)	(–8,15; 9,81)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	4,01 (3,873)	7,74 (4,166)	–3,73 (5,150)
	95 %-KI	(–3,99; 12,00)	(–0,85; 16,32)	(–14,46; 7,00)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,23 (5,042)	3,18 (5,369)	–1,95 (6,957)
	95 %-KI	(–9,24; 11,70)	(–7,95; 14,31)	(–16,50; 12,60)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,54 (3,576)	4,78 (3,849)	–6,32 (4,666)
	95 %-KI	(–8,92; 5,84)	(–3,15; 12,70)	(–16,04; 3,40)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,92 (5,700)	3,97 (6,046)	–2,04 (7,951)
	95 %-KI	(–9,91; 13,75)	(–8,56; 16,50)	(–18,64; 14,55)
Europa	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,19 (2,007)	–3,50 (1,988)	2,31 (2,522)
	95 %-KI	(–5,15; 2,78)	(–7,43; 0,43)	(–2,68; 7,31)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,81 (1,706)	–2,29 (1,593)	3,10 (1,970)
	95 %-KI	(–2,56; 4,18)	(–5,44; 0,86)	(–0,80; 7,00)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,09 (1,948)	–4,04 (1,840)	2,95 (2,362)
	95 %-KI	(–4,94; 2,76)	(–7,68; –0,41)	(–1,72; 7,63)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,99 (2,097)	–3,43 (1,979)	2,44 (2,592)
	95 %-KI	(–5,13; 3,16)	(–7,34; 0,48)	(–2,69; 7,57)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,55 (2,057)	–3,32 (1,955)	5,87 (2,545)
	95 %-KI	(–1,52; 6,61)	(–7,19; 0,54)	(0,83; 10,91)
Japan	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	4,61 (4,905)	5,14 (4,600)	–0,53 (5,545)
	95 %-KI	(–6,18; 15,41)	(–4,98; 15,26)	(–13,00; 11,95)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,94 (5,585)	–0,80 (5,223)	–0,13 (6,633)
	95 %-KI	(–13,20; 11,33)	(–12,25; 10,65)	(–15,01; 14,74)
	Tag 71			

Region	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	LS-Mittelwert (SEM)	1,83 (4,606)	–0,79 (4,328)	2,62 (5,047)
	95 %-KI	(–8,48; 12,14)	(–10,46; 8,88)	(–9,00; 14,23)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–5,10 (9,274)	–11,52 (8,618)	6,41 (12,074)
	95 %-KI	(–25,64; 15,44)	(–30,59; 7,56)	(–20,62; 33,45)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–5,09 (8,654)	–10,32 (8,046)	5,23 (11,187)
	95 %-KI	(–23,98; 13,81)	(–27,87; 7,24)	(–19,46; 29,92)
Restliche Region Asien-Pazifik	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	10,25 (2,545)	9,10 (3,566)	1,15 (3,634)
	95 %-KI	(5,05; 15,45)	(1,83; 16,36)	(–6,29; 8,59)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	10,25 (3,916)	7,17 (4,930)	3,08 (5,801)
	95 %-KI	(2,23; 18,26)	(–2,85; 17,19)	(–8,83; 14,98)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	7,32 (3,015)	12,30 (4,016)	–4,98 (4,386)
	95 %-KI	(1,13; 13,50)	(4,12; 20,47)	(–14,01; 4,05)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	5,85 (3,853)	8,43 (4,863)	–2,59 (5,702)
	95 %-KI	(–2,10; 13,80)	(–1,51; 18,37)	(–14,39; 9,21)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,41 (4,251)	2,03 (5,279)	0,37 (6,321)
	95 %-KI	(–6,28; 11,09)	(–8,69; 12,76)	(–12,57; 13,32)
p-Wert Interaktion Behandlung X Region = 0,7467				
p-Wert Interaktion Behandlung X Region X Studienvisite = 0,1821				
Körperliche Funktion				
Nord-amerika	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,96 (1,848)	1,52 (1,994)	–0,56 (2,269)
	95 %-KI	(–2,85; 4,77)	(–2,58; 5,62)	(–5,28; 4,16)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	3,19 (1,895)	2,64 (2,088)	0,56 (2,398)
	95 %-KI	(–0,72; 7,10)	(–1,66; 6,93)	(–4,43; 5,54)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,26 (4,040)	–0,37 (4,280)	–0,90 (5,694)
	95 %-KI	(–9,63; 7,10)	(–9,21; 8,48)	(–12,73; 10,94)

Region	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,95 (1,755)	2,58 (1,962)	–1,63 (2,179)
	95 %-KI	(–2,68; 4,58)	(–1,47; 6,63)	(–6,17; 2,91)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,64 (2,202)	1,98 (2,406)	0,66 (2,907)
	95 %-KI	(–1,91; 7,19)	(–2,97; 6,94)	(–5,41; 6,72)
Europa	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,88 (1,586)	0,78 (1,566)	0,10 (2,014)
	95 %-KI	(–2,26; 4,01)	(–2,32; 3,87)	(–3,89; 4,09)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,32 (1,238)	1,87 (1,153)	0,45 (1,399)
	95 %-KI	(–0,13; 4,77)	(–0,41; 4,15)	(–2,31; 3,22)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,81 (1,436)	0,20 (1,353)	2,61 (1,725)
	95 %-KI	(–0,03; 5,64)	(–2,47; 2,87)	(–0,81; 6,02)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,50 (1,387)	–0,03 (1,295)	1,53 (1,640)
	95 %-KI	(–1,24; 4,24)	(–2,59; 2,53)	(–1,72; 4,78)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,83 (1,282)	0,95 (1,207)	1,88 (1,480)
	95 %-KI	(0,30; 5,37)	(–1,43; 3,34)	(–1,05; 4,81)
Japan	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	7,03 (1,942)	1,02 (1,733)	6,01 (2,240)
	95 %-KI	(2,81; 11,25)	(–2,75; 4,79)	(1,08; 10,94)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	8,14 (3,894)	–1,84 (3,572)	9,98 (5,115)
	95 %-KI	(–0,41; 16,70)	(–9,70; 6,03)	(–1,35; 21,31)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	7,03 (4,885)	–0,89 (4,497)	7,92 (6,506)
	95 %-KI	(–3,65; 17,71)	(–10,74; 8,95)	(–6,38; 22,22)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	9,26 (7,780)	–7,55 (7,187)	16,81 (10,508)
	95 %-KI	(–7,81; 26,34)	(–23,33; 8,23)	(–6,30; 39,93)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	9,26 (4,230)	0,06 (3,887)	9,20 (5,590)

Region	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	95 %-KI	(–0,08; 18,61)	(–8,54; 8,66)	(–3,24; 21,64)
Restliche Region Asien-Pazifik	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	6,25 (2,111)	5,49 (2,862)	0,76 (2,969)
	95 %-KI	(1,94; 10,56)	(–0,33; 11,31)	(–5,31; 6,84)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	9,39 (2,086)	7,53 (2,837)	1,86 (2,927)
	95 %-KI	(5,13; 13,65)	(1,76; 13,30)	(–4,13; 7,86)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	8,21 (1,946)	6,51 (2,704)	1,70 (2,695)
	95 %-KI	(4,24; 12,19)	(1,00; 12,02)	(–3,81; 7,22)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	8,21 (2,518)	8,04 (3,263)	0,17 (3,627)
	95 %-KI	(3,08; 13,35)	(1,43; 14,66)	(–7,25; 7,60)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	7,82 (2,255)	7,53 (3,002)	0,29 (3,204)
	95 %-KI	(3,22; 12,42)	(1,44; 13,63)	(–6,28; 6,85)
p-Wert Interaktion Behandlung X Region = 0,2631				
p-Wert Interaktion Behandlung X Region X Studienvisite = 0,9717				
Rollenfunktion				
Nord-amerika	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,07 (3,777)	2,26 (4,229)	–1,19 (4,526)
	95 %-KI	(–6,75; 8,89)	(–6,48; 11,00)	(–10,62; 8,24)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,09 (4,140)	4,29 (4,613)	–7,38 (5,188)
	95 %-KI	(–11,65; 5,47)	(–5,21; 13,79)	(–18,19; 3,44)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,11 (6,033)	–2,21 (6,450)	–0,90 (8,147)
	95 %-KI	(–15,57; 9,36)	(–15,49; 11,08)	(–17,86; 16,06)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,49 (5,176)	3,06 (5,585)	–7,55 (6,838)
	95 %-KI	(–15,19; 6,21)	(–8,46; 14,57)	(–21,82; 6,72)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,71 (6,415)	–0,21 (6,857)	–1,50 (8,764)
	95 %-KI	(–15,01; 11,58)	(–14,39; 13,97)	(–19,81; 16,80)
Europa	**Tag 8**			

Region	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,55 (2,198)	–0,49 (2,180)	–0,07 (2,755)
	95 %-KI	(–4,90; 3,79)	(–4,79; 3,82)	(–5,52; 5,39)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	3,01 (1,887)	0,75 (1,759)	2,26 (2,161)
	95 %-KI	(–0,71; 6,74)	(–2,73; 4,23)	(–2,01; 6,54)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,20 (2,568)	–1,34 (2,438)	1,54 (3,244)
	95 %-KI	(–4,87; 5,27)	(–6,15; 3,48)	(–4,88; 7,96)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,42 (2,373)	–0,25 (2,226)	0,67 (2,931)
	95 %-KI	(–4,27; 5,11)	(–4,65; 4,15)	(–5,13; 6,47)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	3,97 (2,287)	–1,11 (2,187)	5,08 (2,833)
	95 %-KI	(–0,55; 8,49)	(–5,43; 3,21)	(–0,53; 10,69)
Japan	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,15 (3,984)	3,65 (3,720)	–2,49 (5,144)
	95 %-KI	(–7,86; 10,17)	(–4,76; 12,05)	(–14,28; 9,29)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,15 (9,368)	–5,87 (8,686)	7,02 (12,647)
	95 %-KI	(–19,65; 21,96)	(–25,15; 13,41)	(–21,11; 35,16)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	6,70 (6,263)	–1,11 (5,819)	7,82 (8,357)
	95 %-KI	(–7,03; 20,44)	(–13,86; 11,64)	(–10,58; 26,21)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,40 (15,248)	–8,25 (14,125)	3,86 (20,707)
	95 %-KI	(–37,96; 29,17)	(–39,34; 22,83)	(–41,75; 49,47)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	3,92 (6,666)	–1,13 (6,190)	5,05 (8,917)
	95 %-KI	(–10,81; 18,65)	(–14,80; 12,55)	(–14,73; 24,82)
Restliche Region Asien-Pazifik	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	8,25 (2,808)	5,42 (3,834)	2,83 (4,032)
	95 %-KI	(2,53; 13,98)	(–2,36; 13,21)	(–5,41; 11,07)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	10,21 (2,939)	9,28 (3,959)	0,94 (4,240)
	95 %-KI	(4,22; 16,21)	(1,24; 17,32)	(–7,75; 9,62)

Region	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	14,13 (2,912)	2,86 (3,933)	11,27 (4,197)
	95 %-KI	(8,20; 20,06)	(–5,11; 10,84)	(2,69; 19,84)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	14,13 (3,602)	7,99 (4,621)	6,14 (5,291)
	95 %-KI	(6,78; 21,48)	(–1,37; 17,36)	(–4,69; 16,97)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	10,21 (4,295)	5,43 (5,339)	4,78 (6,374)
	95 %-KI	(1,45; 18,98)	(–5,39; 16,26)	(–8,25; 17,81)
p-Wert Interaktion Behandlung X Region = 0,5402				
p-Wert Interaktion Behandlung X Region X Studienvisite = 0,9237				
Emotionale Funktion				
Nord-amerika	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,54 (2,881)	5,23 (3,124)	–4,69 (3,245)
	95 %-KI	(–5,43; 6,52)	(–1,25; 11,70)	(–11,44; 2,07)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,16 (3,720)	3,21 (4,007)	–3,36 (4,724)
	95 %-KI	(–7,86; 7,55)	(–5,05; 11,47)	(–13,26; 6,53)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,17 (3,342)	6,07 (3,605)	–6,23 (4,075)
	95 %-KI	(–7,08; 6,74)	(–1,35; 13,49)	(–14,74; 2,27)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,16 (3,353)	8,44 (3,626)	–8,60 (4,102)
	95 %-KI	(–7,10; 6,78)	(0,97; 15,92)	(–17,17; –0,03)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	3,30 (3,041)	5,37 (3,305)	–2,07 (3,551)
	95 %-KI	(–3,02; 9,62)	(–1,47; 12,22)	(–9,52; 5,37)
Europa	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	4,72 (2,068)	5,54 (1,982)	–0,82 (2,370)
	95 %-KI	(0,63; 8,81)	(1,62; 9,46)	(–5,52; 3,87)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	5,95 (2,138)	4,68 (1,987)	1,27 (2,445)
	95 %-KI	(1,73; 10,18)	(0,76; 8,61)	(–3,57; 6,11)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	6,12 (2,104)	5,50 (1,959)	0,62 (2,388)

Region	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	95 %-KI	(1,96; 10,28)	(1,62; 9,37)	(–4,10; 5,35)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	6,75 (2,439)	4,91 (2,287)	1,84 (2,932)
	95 %-KI	(1,93; 11,57)	(0,39; 9,43)	(–3,97; 7,64)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	4,37 (2,295)	5,03 (2,157)	–0,67 (2,714)
	95 %-KI	(–0,17; 8,90)	(0,77; 9,29)	(–6,04; 4,70)
Japan	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	3,67 (5,483)	–1,14 (5,040)	4,81 (7,348)
	95 %-KI	(–8,63; 15,97)	(–12,47; 10,18)	(–11,73; 21,35)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	3,67 (6,005)	1,23 (5,526)	2,44 (8,069)
	95 %-KI	(–9,82; 17,15)	(–11,19; 13,65)	(–15,73; 20,60)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	9,22 (3,822)	1,23 (3,486)	7,99 (5,028)
	95 %-KI	(0,44; 18,00)	(–6,81; 9,26)	(–3,65; 19,63)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,50 (6,975)	–2,33 (6,429)	1,83 (9,408)
	95 %-KI	(–16,06; 15,06)	(–16,68; 12,03)	(–19,20; 22,86)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	5,05 (7,056)	–4,70 (6,505)	9,75 (9,520)
	95 %-KI	(–10,71; 20,81)	(–19,24; 9,84)	(–11,55; 31,05)
Restliche Region Asien-Pazifik	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	9,46 (3,127)	1,12 (3,917)	8,34 (4,519)
	95 %-KI	(3,10; 15,83)	(–6,81; 9,06)	(–0,89; 17,57)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	7,50 (3,863)	0,49 (4,698)	7,01 (5,683)
	95 %-KI	(–0,38; 15,38)	(–9,05; 10,03)	(–4,62; 18,64)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	8,98 (2,133)	3,06 (2,916)	5,92 (2,889)
	95 %-KI	(4,60; 13,35)	(–2,92; 9,03)	(–0,02; 11,86)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	4,56 (3,550)	4,33 (4,363)	0,23 (5,190)
	95 %-KI	(–2,70; 11,82)	(–4,54; 13,20)	(–10,43; 10,88)
	Tag 183			

Region	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	LS-Mittelwert (SEM)	6,03 (3,568)	3,69 (4,381)	2,33 (5,218)
	95 %-KI	(–1,25; 13,31)	(–5,21; 12,59)	(–8,35; 13,02)
p-Wert Interaktion Behandlung X Region = 0,5989				
p-Wert Interaktion Behandlung X Region X Studienvisite =0,9041				
Kognitive Funktion				
Nord-amerika	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,52 (3,574)	4,69 (3,815)	–9,21 (4,441)
	95 %-KI	(–11,90; 2,86)	(–3,16; 12,54)	(–18,48; 0,06)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,35 (2,991)	6,35 (3,309)	–6,71 (3,520)
	95 %-KI	(–6,59; 5,89)	(–0,52; 13,22)	(–14,13; 0,72)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,36 (3,437)	3,40 (3,785)	–3,76 (4,322)
	95 %-KI	(–7,45; 6,73)	(–4,37; 11,17)	(–12,74; 5,21)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,42 (2,779)	8,02 (3,158)	–5,59 (3,207)
	95 %-KI	(–3,36; 8,21)	(1,46; 14,58)	(–12,28; 1,09)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,34 (3,179)	8,00 (3,544)	–8,34 (3,905)
	95 %-KI	(–6,95; 6,27)	(0,66; 15,33)	(–16,55; –0,14)
Europa	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,83 (2,140)	0,73 (2,092)	–1,57 (2,538)
	95 %-KI	(–5,07; 3,40)	(–3,40; 4,87)	(–6,59; 3,46)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,15 (2,165)	0,54 (2,009)	0,61 (2,504)
	95 %-KI	(–3,13; 5,42)	(–3,43; 4,51)	(–4,35; 5,56)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,28 (2,162)	–0,56 (2,023)	1,84 (2,507)
	95 %-KI	(–2,99; 5,56)	(–4,55; 3,44)	(–3,12; 6,80)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,28 (2,382)	3,72 (2,233)	–2,43 (2,858)
	95 %-KI	(–3,42; 5,99)	(–0,70; 8,13)	(–8,10; 3,23)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	4,27 (2,088)	0,28 (1,948)	3,99 (2,385)
	95 %-KI	(0,14; 8,40)	(–3,57; 4,13)	(–0,73; 8,71)

Region	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Japan	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	3,40 (3,182)	–3,38 (3,001)	6,77 (4,280)
	95 %-KI	(–3,65; 10,44)	(–9,99; 3,24)	(–2,73; 16,28)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	8,95 (6,891)	–0,99 (6,405)	9,94 (9,365)
	95 %-KI	(–6,23; 24,13)	(–15,09; 13,11)	(–10,71; 30,58)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	14,50 (7,401)	–5,76 (6,876)	20,26 (10,062)
	95 %-KI	(–1,83; 30,82)	(–20,92; 9,39)	(–1,95; 42,46)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–2,17 (5,375)	–0,99 (5,009)	–1,18 (7,292)
	95 %-KI	(–13,99; 9,65)	(–11,99; 10,01)	(–17,23; 14,87)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	6,16 (5,560)	–3,38 (5,179)	9,54 (7,545)
	95 %-KI	(–6,08; 18,41)	(–14,77; 8,02)	(–7,10; 26,17)
Restliche Region Asien-Pazifik	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	4,55 (3,282)	–0,39 (4,179)	4,94 (4,801)
	95 %-KI	(–2,15; 11,25)	(–8,87; 8,09)	(–4,89; 14,77)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	4,55 (2,399)	0,90 (3,302)	3,64 (3,387)
	95 %-KI	(–0,35; 9,45)	(–5,83; 7,64)	(–3,29; 10,57)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	4,55 (3,472)	6,03 (4,375)	–1,48 (5,100)
	95 %-KI	(–2,53; 11,63)	(–2,83; 14,90)	(–11,90; 8,94)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,61 (4,578)	2,19 (5,548)	–0,58 (6,822)
	95 %-KI	(–7,74; 10,96)	(–9,09; 13,46)	(–14,54; 13,38)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,59 (3,252)	–0,39 (4,148)	2,98 (4,753)
	95 %-KI	(–4,03; 9,22)	(–8,80; 8,02)	(–6,73; 12,69)
p-Wert Interaktion Behandlung X Region = 0,5157				
p-Wert Interaktion Behandlung X Region X Studienvisite = 0,2677				
Soziale Funktion				
Nord-amerika	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	10,89 (4,616)	8,53 (4,874)	2,36 (5,941)

Region	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	95 %-KI	(1,26; 20,52)	(–1,58; 18,65)	(–10,20; 14,92)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,56 (6,676)	8,27 (6,978)	–5,71 (9,135)
	95 %-KI	(–11,33; 16,44)	(–6,16; 22,70)	(–24,81; 13,38)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	9,51 (4,796)	9,64 (5,193)	–0,13 (6,356)
	95 %-KI	(–0,41; 19,42)	(–1,06; 20,35)	(–13,40; 13,13)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	12,28 (4,346)	15,62 (4,736)	–3,34 (5,633)
	95 %-KI	(3,27; 21,30)	(5,83; 25,41)	(–15,16; 8,48)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	9,51 (5,370)	25,82 (5,716)	–16,31 (7,220)
	95 %-KI	(–1,71; 20,73)	(13,92; 37,71)	(–31,54; –1,07)
Europa	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	5,70 (1,783)	5,15 (1,739)	0,54 (2,096)
	95 %-KI	(2,17; 9,22)	(1,72; 8,59)	(–3,61; 4,69)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	6,61 (1,926)	4,66 (1,796)	1,95 (2,276)
	95 %-KI	(2,81; 10,42)	(1,12; 8,21)	(–2,56; 6,45)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	6,71 (2,119)	4,22 (2,004)	2,49 (2,596)
	95 %-KI	(2,53; 10,90)	(0,26; 8,18)	(–2,65; 7,63)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	7,04 (2,253)	4,02 (2,120)	3,03 (2,792)
	95 %-KI	(2,59; 11,50)	(–0,17; 8,21)	(–2,50; 8,56)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	6,41 (1,815)	7,42 (1,702)	–1,02 (2,107)
	95 %-KI	(2,82; 9,99)	(4,06; 10,79)	(–5,19; 3,15)
Japan	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,60 (4,280)	0,60 (4,099)	2,00 (5,359)
	95 %-KI	(–6,92; 12,13)	(–8,47; 9,66)	(–10,15; 14,16)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,60 (3,583)	7,73 (3,479)	–5,12 (4,305)
	95 %-KI	(–5,20; 10,40)	(0,19; 15,26)	(–14,65; 4,40)
	Tag 71			

Region	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	LS-Mittelwert (SEM)	2,60 (4,047)	2,97 (3,890)	–0,37 (5,010)
	95 %-KI	(–6,25; 11,46)	(–5,50; 11,44)	(–11,51; 10,78)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–14,06 (11,269)	7,73 (10,486)	–21,79 (15,183)
	95 %-KI	(–38,83; 10,70)	(–15,29; 30,74)	(–55,25; 11,66)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	5,37 (3,375)	0,58 (3,296)	4,79 (3,981)
	95 %-KI	(–1,99; 12,73)	(–6,57; 7,74)	(–4,04; 13,61)
Restliche Region Asien-Pazifik	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	8,49 (4,916)	0,92 (6,665)	7,57 (6,955)
	95 %-KI	(–1,56; 18,53)	(–12,65; 14,49)	(–6,68; 21,82)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	11,43 (5,117)	0,91 (6,860)	10,52 (7,281)
	95 %-KI	(0,99; 21,87)	(–13,04; 14,86)	(–4,39; 25,43)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	13,39 (4,780)	0,92 (6,534)	12,47 (6,731)
	95 %-KI	(3,63; 23,15)	(–12,39; 14,22)	(–1,30; 26,24)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	10,45 (5,377)	4,77 (7,115)	5,68 (7,701)
	95 %-KI	(–0,53; 21,42)	(–9,68; 19,23)	(–10,10; 21,45)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	14,37 (5,390)	–0,35 (7,128)	14,72 (7,723)
	95 %-KI	(3,38; 25,36)	(–14,82; 14,12)	(–1,06; 30,51)
p-Wert Interaktion Behandlung X Region = 0,1824				
p-Wert Interaktion Behandlung X Region X Studienvisite = 0,0590				
Fatigue				
Nord-amerika	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–2,18 (4,055)	2,20 (4,384)	–4,39 (4,674)
	95 %-KI	(–10,58; 6,22)	(–6,87; 11,28)	(–14,11; 5,34)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,96 (3,948)	–6,76 (4,341)	1,80 (4,578)
	95 %-KI	(–13,16; 3,24)	(–15,76; 2,24)	(–7,72; 11,32)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,52 (6,051)	2,19 (6,423)	–0,66 (7,999)
	95 %-KI	(–10,93; 13,98)	(–10,98; 15,36)	(–17,24; 15,91)

Region	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,53 (4,853)	–1,79 (5,219)	3,33 (6,091)
	95 %-KI	(–8,47; 11,54)	(–12,51; 8,93)	(–9,32; 15,97)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–2,18 (5,658)	–5,76 (6,070)	3,59 (7,439)
	95 %-KI	(–13,86; 9,51)	(–18,25; 6,73)	(–11,90; 19,07)
Europa	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,95 (2,471)	–0,17 (2,416)	1,12 (3,060)
	95 %-KI	(–3,93; 5,83)	(–4,95; 4,60)	(–4,94; 7,18)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,50 (2,179)	–0,61 (2,033)	–2,89 (2,512)
	95 %-KI	(–7,80; 0,81)	(–4,63; 3,41)	(–7,86; 2,08)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,32 (2,345)	2,73 (2,192)	–1,41 (2,774)
	95 %-KI	(–3,31; 5,95)	(–1,60; 7,06)	(–6,90; 4,08)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,50 (2,705)	1,27 (2,539)	–1,77 (3,343)
	95 %-KI	(–5,85; 4,84)	(–3,75; 6,29)	(–8,39; 4,84)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,54 (2,259)	1,22 (2,130)	–4,77 (2,659)
	95 %-KI	(–8,01; 0,92)	(–2,99; 5,43)	(–10,03; 0,50)
Japan	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–9,76 (3,965)	1,93 (3,823)	–11,70 (4,582)
	95 %-KI	(–18,67; –0,85)	(–6,61; 10,48)	(–22,31; –1,08)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–15,31 (7,202)	1,95 (6,753)	–17,26 (9,388)
	95 %-KI	(–31,07; 0,44)	(–12,79; 16,68)	(–38,00; 3,47)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–11,61 (8,857)	1,95 (8,269)	–13,56 (11,725)
	95 %-KI	(–31,01; 7,78)	(–16,13; 20,02)	(–39,41; 12,29)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,20 (12,704)	8,31 (11,810)	–12,50 (17,075)
	95 %-KI	(–32,07; 23,67)	(–17,58; 34,19)	(–50,09; 25,08)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–9,76 (7,895)	0,36 (7,386)	–10,13 (10,370)

Region	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	95 %-KI	(–27,01; 7,48)	(–15,74; 16,46)	(–32,97; 12,71)
Restliche Region Asien-Pazifik	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–10,92 (2,733)	–6,99 (3,843)	–3,93 (3,817)
	95 %-KI	(–16,50; –5,33)	(–14,83; 0,86)	(–11,75; 3,89)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–11,58 (3,169)	–7,84 (4,259)	–3,73 (4,529)
	95 %-KI	(–18,04; –5,11)	(–16,49; 0,81)	(–13,00; 5,53)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–10,92 (3,740)	–4,42 (4,826)	–6,50 (5,441)
	95 %-KI	(–18,54; –3,29)	(–14,20; 5,36)	(–17,63; 4,63)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–11,57 (3,937)	–5,29 (5,028)	–6,28 (5,754)
	95 %-KI	(–19,62; –3,52)	(–15,50; 4,92)	(–18,09; 5,53)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–8,96 (3,426)	–2,71 (4,511)	–6,25 (4,942)
	95 %-KI	(–15,94; –1,98)	(–11,86; 6,43)	(–16,35; 3,85)
p-Wert Interaktion Behandlung X Region = 0,3717				
p-Wert Interaktion Behandlung X Region X Studienvisite = 0,9239				
Übelkeit und Erbrechen				
Nord-amerika	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,51 (0,884)	3,29 (0,924)	–1,77 (1,145)
	95 %-KI	(–0,30; 3,33)	(1,39; 5,18)	(–4,15; 0,61)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	4,30 (1,687)	3,42 (1,779)	0,88 (2,386)
	95 %-KI	(0,80; 7,79)	(–0,26; 7,10)	(–4,08; 5,84)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	4,29 (3,172)	9,48 (3,331)	–5,19 (4,565)
	95 %-KI	(–2,30; 10,88)	(2,57; 16,40)	(–14,69; 4,30)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,91 (1,665)	4,96 (1,751)	–2,05 (2,350)
	95 %-KI	(–0,54; 6,35)	(1,34; 8,58)	(–6,93; 2,83)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,91 (1,589)	3,39 (1,681)	–0,48 (2,244)
	95 %-KI	(–0,39; 6,20)	(–0,10; 6,87)	(–5,16; 4,19)
Europa	**Tag 8**			

Region	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	LS-Mittelwert (SEM)	2,55 (1,113)	–0,21 (1,119)	2,76 (1,489)
	95 %-KI	(0,35; 4,75)	(–2,42; 2,01)	(–0,19; 5,71)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,66 (0,673)	–0,84 (0,623)	0,18 (0,755)
	95 %-KI	(–1,99; 0,67)	(–2,07; 0,39)	(–1,31; 1,68)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,11 (0,842)	–0,35 (0,791)	0,24 (1,027)
	95 %-KI	(–1,78; 1,55)	(–1,91; 1,21)	(–1,80; 2,27)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,10 (1,930)	3,41 (1,832)	–3,51 (2,609)
	95 %-KI	(–3,92; 3,72)	(–0,21; 7,04)	(–8,68; 1,65)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,25 (1,382)	0,20 (1,346)	1,05 (1,858)
	95 %-KI	(–1,48; 3,98)	(–2,46; 2,87)	(–2,63; 4,73)
Japan	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,58 (2,284)	–1,89 (2,126)	0,32 (3,003)
	95 %-KI	(–6,16; 3,01)	(–6,16; 2,38)	(–5,71; 6,34)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,58 (2,284)	2,88 (2,126)	–4,45 (3,003)
	95 %-KI	(–6,16; 3,01)	(–1,39; 7,15)	(–10,48; 1,57)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,58 (2,284)	–1,89 (2,126)	0,32 (3,003)
	95 %-KI	(–6,16; 3,01)	(–6,16; 2,38)	(–5,71; 6,34)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	3,97 (2,284)	0,49 (2,126)	3,48 (3,003)
	95 %-KI	(–0,61; 8,56)	(–3,78; 4,76)	(–2,54; 9,51)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,58 (2,284)	–1,89 (2,126)	0,32 (3,003)
	95 %-KI	(–6,16; 3,01)	(–6,16; 2,38)	(–5,71; 6,34)
Restliche Region Asien-Pazifik	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,94 (1,877)	1,50 (2,213)	–5,44 (2,819)
	95 %-KI	(–7,81; –0,07)	(–3,04; 6,04)	(–11,26; 0,38)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,92 (0,834)	–3,63 (1,094)	–1,29 (1,191)
	95 %-KI	(–6,63; –3,22)	(–5,85; –1,41)	(–3,73; 1,15)

Region	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–2,96 (1,884)	–1,06 (2,220)	–1,90 (2,829)
	95 %-KI	(–6,85; 0,92)	(–5,62; 3,50)	(–7,75; 3,94)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–2,96 (1,316)	–3,63 (1,597)	0,67 (1,952)
	95 %-KI	(–5,65; –0,27)	(–6,88; –0,38)	(–3,33; 4,67)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–2,96 (2,768)	4,06 (3,211)	–7,02 (4,183)
	95 %-KI	(–8,63; 2,71)	(–2,50; 10,63)	(–15,59; 1,55)
p-Wert Interaktion Behandlung X Region = 0,5399				
p-Wert Interaktion Behandlung X Region X Studienvisite = 0,0893				
Schmerzen				
Nord-amerika	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,68 (4,327)	4,76 (4,603)	–4,08 (5,503)
	95 %-KI	(–8,65; 10,02)	(–5,06; 14,59)	(–16,22; 8,06)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	4,85 (3,589)	–5,08 (3,983)	9,94 (4,380)
	95 %-KI	(–2,61; 12,31)	(–13,33; 3,16)	(0,74; 19,13)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	7,62 (8,512)	–0,00 (8,980)	7,62 (11,985)
	95 %-KI	(–10,22; 25,46)	(–18,79; 18,79)	(–17,60; 32,83)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	11,79 (5,075)	–5,60 (5,469)	17,39 (6,794)
	95 %-KI	(1,01; 22,58)	(–17,17; 5,97)	(2,77; 32,02)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,71 (5,116)	–7,36 (5,486)	6,66 (6,840)
	95 %-KI	(–11,86; 10,45)	(–19,26; 4,54)	(–8,55; 21,87)
Europa	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	4,78 (2,033)	0,49 (1,994)	4,29 (2,494)
	95 %-KI	(0,76; 8,80)	(–3,45; 4,43)	(–0,65; 9,23)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,67 (2,048)	0,70 (1,890)	1,97 (2,433)
	95 %-KI	(–1,38; 6,71)	(–3,04; 4,43)	(–2,84; 6,79)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,59 (2,035)	1,89 (1,901)	–1,30 (2,427)

Region	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	95 %-KI	(–3,43; 4,61)	(–1,86; 5,65)	(–6,11; 3,50)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,97 (2,442)	1,63 (2,285)	–0,66 (3,050)
	95 %-KI	(–3,86; 5,79)	(–2,89; 6,14)	(–6,70; 5,38)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,91 (2,271)	2,85 (2,160)	0,06 (2,825)
	95 %-KI	(–1,57; 7,40)	(–1,41; 7,12)	(–5,53; 5,65)
Japan	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–5,17 (6,048)	–2,74 (5,599)	–2,43 (8,230)
	95 %-KI	(–17,43; 7,08)	(–14,09; 8,60)	(–19,11; 14,25)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–5,17 (6,048)	–0,37 (5,599)	–4,80 (8,230)
	95 %-KI	(–17,43; 7,08)	(–11,72; 10,97)	(–21,48; 11,88)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–5,17 (6,048)	–0,36 (5,599)	–4,82 (8,230)
	95 %-KI	(–17,43; 7,08)	(–11,70; 10,99)	(–21,49; 11,86)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	3,16 (6,048)	9,16 (5,599)	–6,00 (8,230)
	95 %-KI	(–9,10; 15,42)	(–2,19; 20,50)	(–22,67; 10,68)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–2,39 (6,048)	–2,74 (5,599)	0,35 (8,230)
	95 %-KI	(–14,65; 9,87)	(–14,09; 8,60)	(–16,32; 17,03)
Restliche Region Asien-Pazifik	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–6,17 (2,539)	–2,85 (2,946)	–3,32 (3,834)
	95 %-KI	(–11,38; –0,97)	(–8,88; 3,17)	(–11,18; 4,54)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–8,14 (0,837)	–6,70 (1,079)	–1,44 (1,199)
	95 %-KI	(–9,85; –6,42)	(–8,89; –4,50)	(–3,91; 1,03)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–7,16 (2,227)	–1,58 (2,594)	–5,58 (3,356)
	95 %-KI	(–11,72; –2,59)	(–6,88; 3,73)	(–12,47; 1,31)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–7,16 (2,223)	–0,29 (2,590)	–6,86 (3,350)
	95 %-KI	(–11,70; –2,61)	(–5,58; 5,00)	(–13,72; –0,00)
	Tag 183			

Region	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	LS-Mittelwert (SEM)	–5,20 (4,305)	7,39 (4,948)	–12,59 (6,526)
	95 %-KI	(–14,01; 3,62)	(–2,73; 17,52)	(–25,96; 0,78)
p-Wert Interaktion Behandlung X Region = 0,1551				
p-Wert Interaktion Behandlung X Region X Studienvisite = 0,0907				
Dyspnoe				
Nord-amerika	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–10,39 (5,535)	–5,34 (5,556)	–5,05 (7,633)
	95 %-KI	(–21,90; 1,13)	(–16,89; 6,21)	(–20,99; 10,89)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–7,61 (2,221)	–5,67 (2,295)	–1,94 (2,702)
	95 %-KI	(–12,22; –3,01)	(–10,42; –0,93)	(–7,60; 3,72)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–7,62 (5,072)	–0,41 (5,267)	–7,21 (7,104)
	95 %-KI	(–18,22; 2,98)	(–11,39; 10,57)	(–22,10; 7,68)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–10,40 (4,579)	–9,25 (4,762)	–1,15 (6,377)
	95 %-KI	(–20,00; –0,79)	(–19,21; 0,72)	(–14,58; 12,29)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–7,61 (5,838)	–6,44 (6,080)	–1,17 (8,249)
	95 %-KI	(–19,80; 4,58)	(–19,11; 6,23)	(–18,43; 16,10)
Europa	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,74 (2,553)	–0,45 (2,526)	1,20 (3,203)
	95 %-KI	(–4,30; 5,79)	(–5,45; 4,54)	(–5,14; 7,54)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–2,67 (2,223)	–0,51 (2,082)	–2,17 (2,578)
	95 %-KI	(–7,07; 1,72)	(–4,62; 3,61)	(–7,27; 2,93)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,81 (2,392)	0,57 (2,251)	–2,37 (2,852)
	95 %-KI	(–6,53; 2,92)	(–3,88; 5,01)	(–8,02; 3,27)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,98 (2,676)	0,54 (2,514)	1,44 (3,292)
	95 %-KI	(–3,31; 7,27)	(–4,43; 5,50)	(–5,07; 7,96)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–2,46 (2,510)	2,70 (2,395)	–5,17 (3,069)
	95 %-KI	(–7,42; 2,50)	(–2,03; 7,44)	(–11,24; 0,91)

Region	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Japan	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,73 (11,590)	–0,32 (9,617)	–1,41 (15,292)
	95 %-KI	(–27,31; 23,86)	(–21,60; 20,96)	(–35,18; 32,36)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–12,83 (13,373)	4,47 (11,429)	–17,30 (17,790)
	95 %-KI	(–41,57; 15,91)	(–20,20; 29,14)	(–55,57; 20,98)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–7,28 (14,989)	–0,30 (13,035)	–6,97 (20,040)
	95 %-KI	(–39,49; 24,93)	(–28,50; 27,89)	(–50,11; 36,16)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,73 (12,937)	–9,82 (10,991)	8,09 (17,182)
	95 %-KI	(–29,68; 26,23)	(–33,67; 14,03)	(–29,08; 45,25)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–12,83 (12,736)	–9,82 (10,788)	–3,01 (16,900)
	95 %-KI	(–40,42; 14,76)	(–33,28; 13,65)	(–39,66; 33,64)
Restliche Region Asien-Pazifik	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–7,32 (3,684)	3,43 (4,905)	–10,75 (5,213)
	95 %-KI	(–14,84; 0,19)	(–6,54; 13,40)	(–21,42; –0,09)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,45 (3,753)	3,42 (4,972)	–4,87 (5,325)
	95 %-KI	(–9,10; 6,20)	(–6,67; 13,52)	(–15,76; 6,02)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–5,36 (3,295)	3,42 (4,528)	–8,79 (4,573)
	95 %-KI	(–12,10; 1,37)	(–5,81; 12,66)	(–18,16; 0,59)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–5,36 (3,842)	0,87 (5,061)	–6,23 (5,469)
	95 %-KI	(–13,20; 2,47)	(–9,41; 11,15)	(–17,43; 4,96)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,51 (4,917)	5,99 (6,158)	–5,48 (7,186)
	95 %-KI	(–9,53; 10,55)	(–6,51; 18,49)	(–20,21; 9,25)
p-Wert Interaktion Behandlung X Region = 0,5758				
p-Wert Interaktion Behandlung X Region X Studienvisite = 0,4098				
Schlaflosigkeit				
Nord-amerika	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,93 (7,783)	10,52 (8,090)	–12,45 (10,262)

Region	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	95 %-KI	(–17,95; 14,10)	(–6,08; 27,12)	(–33,72; 8,83)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	3,63 (7,353)	4,77 (7,891)	–1,14 (9,752)
	95 %-KI	(–11,65; 18,92)	(–11,58; 21,13)	(–21,65; 19,37)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	3,63 (9,123)	7,72 (9,712)	–4,08 (12,501)
	95 %-KI	(–15,22; 22,49)	(–12,32; 27,75)	(–30,10; 21,93)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,93 (6,974)	–2,06 (7,506)	0,12 (9,142)
	95 %-KI	(–16,50; 12,63)	(–17,70; 13,58)	(–19,22; 19,46)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,86 (7,739)	1,63 (8,287)	–0,78 (10,358)
	95 %-KI	(–15,12; 16,83)	(–15,43; 18,70)	(–22,34; 20,79)
Europa	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,32 (2,829)	–2,16 (2,791)	–1,15 (3,574)
	95 %-KI	(–8,91; 2,27)	(–7,68; 3,35)	(–8,23; 5,92)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–8,37 (2,554)	–6,47 (2,399)	–1,90 (3,048)
	95 %-KI	(–13,42; –3,32)	(–11,21; –1,73)	(–7,93; 4,13)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–7,34 (2,588)	–6,07 (2,428)	–1,27 (3,090)
	95 %-KI	(–12,45; –2,23)	(–10,87; –1,27)	(–7,39; 4,85)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,58 (2,627)	–4,55 (2,450)	–0,03 (3,143)
	95 %-KI	(–9,77; 0,61)	(–9,39; 0,29)	(–6,25; 6,20)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–7,41 (2,628)	–1,47 (2,500)	–5,94 (3,188)
	95 %-KI	(–12,60; –2,21)	(–6,41; 3,47)	(–12,25; 0,37)
Japan	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,38 (4,879)	–9,30 (4,556)	5,92 (6,291)
	95 %-KI	(–13,21; 6,46)	(–18,49; –0,11)	(–6,73; 18,57)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–8,93 (4,879)	–9,30 (4,556)	0,37 (6,291)
	95 %-KI	(–18,76; 0,91)	(–18,49; –0,11)	(–12,28; 13,02)
	Tag 71			

Region	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	LS-Mittelwert (SEM)	–8,93 (4,879)	0,22 (4,556)	–9,14 (6,291)
	95 %-KI	(–18,76; 0,91)	(–8,97; 9,41)	(–21,79; 3,51)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,38 (4,879)	0,22 (4,556)	–3,59 (6,291)
	95 %-KI	(–13,21; 6,46)	(–8,97; 9,41)	(–16,24; 9,06)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,38 (4,879)	–4,54 (4,556)	1,16 (6,291)
	95 %-KI	(–13,21; 6,46)	(–13,73; 4,65)	(–11,49; 13,82)
Restliche Region Asien-Pazifik	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–6,49 (4,020)	–1,53 (5,259)	–4,96 (5,742)
	95 %-KI	(–14,69; 1,71)	(–12,20; 9,14)	(–16,71; 6,79)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–10,42 (5,010)	1,03 (6,272)	–11,45 (7,321)
	95 %-KI	(–20,69; –0,15)	(–11,74; 13,80)	(–26,52; 3,61)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–10,42 (4,347)	1,03 (5,588)	–11,45 (6,267)
	95 %-KI	(–19,31; –1,53)	(–10,33; 12,39)	(–24,33; 1,42)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–8,45 (3,714)	–4,10 (4,956)	–4,36 (5,245)
	95 %-KI	(–16,05; –0,86)	(–14,18; 5,99)	(–15,13; 6,41)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–6,50 (3,376)	3,59 (4,629)	–10,09 (4,688)
	95 %-KI	(–13,40; 0,40)	(–5,84; 13,03)	(–19,71; –0,48)
p-Wert Interaktion Behandlung X Region = 0,7030				
p-Wert Interaktion Behandlung X Region X Studienvisite = 0,8991				
Appetitverlust				
Nord-amerika	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,29 (1,626)	2,41 (1,666)	–2,70 (2,196)
	95 %-KI	(–3,52; 2,93)	(–0,90; 5,71)	(–7,06; 1,65)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,29 (1,626)	–0,36 (1,727)	0,06 (2,245)
	95 %-KI	(–3,52; 2,93)	(–3,78; 3,07)	(–4,39; 4,52)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,29 (1,626)	2,67 (1,727)	–2,96 (2,245)
	95 %-KI	(–3,52; 2,93)	(–0,76; 6,10)	(–7,42; 1,49)

Region	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,29 (1,626)	–0,36 (1,727)	0,06 (2,245)
	95 %-KI	(–3,52; 2,93)	(–3,78; 3,07)	(–4,39; 4,52)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,48 (1,626)	–0,36 (1,727)	2,84 (2,245)
	95 %-KI	(–0,74; 5,71)	(–3,78; 3,07)	(–1,61; 7,29)
Europa	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,30 (2,435)	–0,40 (2,347)	1,70 (2,911)
	95 %-KI	(–3,51; 6,11)	(–5,04; 4,23)	(–4,06; 7,46)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–2,01 (2,203)	0,45 (2,055)	–2,46 (2,476)
	95 %-KI	(–6,37; 2,34)	(–3,62; 4,51)	(–7,36; 2,44)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,96 (2,248)	1,63 (2,099)	–3,59 (2,548)
	95 %-KI	(–6,40; 2,48)	(–2,52; 5,78)	(–8,63; 1,45)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,41 (2,385)	3,12 (2,222)	–4,52 (2,771)
	95 %-KI	(–6,12; 3,31)	(–1,27; 7,51)	(–10,01; 0,96)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,78 (2,317)	0,96 (2,185)	–0,19 (2,684)
	95 %-KI	(–3,80; 5,36)	(–3,35; 5,28)	(–5,50; 5,12)
Japan	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,45 (7,633)	–1,56 (7,205)	0,10 (9,779)
	95 %-KI	(–16,87; 13,97)	(–16,12; 13,01)	(–19,59; 19,80)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,45 (7,633)	3,20 (7,205)	–4,65 (9,779)
	95 %-KI	(–16,87; 13,97)	(–11,37; 17,77)	(–24,35; 15,05)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,45 (7,633)	–1,56 (7,205)	0,10 (9,779)
	95 %-KI	(–16,87; 13,97)	(–16,12; 13,01)	(–19,59; 19,80)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	9,66 (7,633)	12,73 (7,205)	–3,07 (9,779)
	95 %-KI	(–5,75; 25,08)	(–1,84; 27,30)	(–22,76; 16,63)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,45 (7,633)	7,97 (7,205)	–9,42 (9,779)

Region	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	95 %-KI	(–16,87; 13,97)	(–6,59; 22,54)	(–29,12; 10,27)
Restliche Region Asien-Pazifik	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–9,97 (2,714)	–9,27 (3,324)	–0,70 (3,978)
	95 %-KI	(–15,55; –4,40)	(–16,06; –2,49)	(–8,90; 7,50)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–13,90 (2,920)	–9,27 (3,545)	–4,62 (4,301)
	95 %-KI	(–19,87; –7,92)	(–16,49; –2,06)	(–13,45; 4,21)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–13,90 (3,283)	–6,71 (3,938)	–7,19 (4,867)
	95 %-KI	(–20,60; –7,20)	(–14,71; 1,30)	(–17,15; 2,77)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–13,90 (2,469)	–14,40 (3,064)	0,50 (3,590)
	95 %-KI	(–18,97; –8,82)	(–20,65; –8,14)	(–6,92; 7,92)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–11,94 (4,495)	–1,57 (5,277)	–10,36 (6,742)
	95 %-KI	(–21,13; –2,75)	(–12,33; 9,18)	(–24,17; 3,44)
p-Wert Interaktion Behandlung X Region = 0,6467				
p-Wert Interaktion Behandlung X Region X Studienvisite = 0,5394				
Verstopfung				
Nord-amerika	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,94 (2,649)	–1,01 (2,812)	–0,94 (3,540)
	95 %-KI	(–7,22; 3,33)	(–6,61; 4,60)	(–7,97; 6,10)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,72 (2,649)	–0,11 (2,868)	–4,61 (3,594)
	95 %-KI	(–9,99; 0,55)	(–5,82; 5,60)	(–11,75; 2,53)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,72 (2,649)	–5,94 (2,865)	1,22 (3,593)
	95 %-KI	(–9,99; 0,55)	(–11,64; –0,23)	(–5,92; 8,35)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,72 (2,649)	0,18 (2,863)	–4,90 (3,592)
	95 %-KI	(–9,99; 0,55)	(–5,53; 5,88)	(–12,03; 2,24)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,94 (2,649)	–2,84 (2,863)	0,89 (3,592)
	95 %-KI	(–7,22; 3,33)	(–8,54; 2,87)	(–6,24; 8,03)
Europa	**Tag 8**			

Region	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	LS-Mittelwert (SEM)	0,71 (2,107)	–2,35 (2,022)	3,07 (2,475)
	95 %-KI	(–3,45; 4,88)	(–6,35; 1,64)	(–1,83; 7,97)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,12 (2,038)	–3,31 (1,891)	3,19 (2,312)
	95 %-KI	(–4,15; 3,91)	(–7,05; 0,43)	(–1,39; 7,77)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,78 (2,322)	–1,75 (2,187)	3,53 (2,788)
	95 %-KI	(–2,80; 6,37)	(–6,07; 2,57)	(–1,99; 9,05)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,54 (2,031)	–1,26 (1,885)	–0,29 (2,297)
	95 %-KI	(–5,55; 2,47)	(–4,98; 2,47)	(–4,83; 4,26)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,31 (2,442)	–2,28 (2,327)	4,59 (2,998)
	95 %-KI	(–2,51; 7,13)	(–6,87; 2,32)	(–1,35; 10,52)
Japan	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–8,70 (6,316)	–3,71 (5,897)	–4,99 (7,801)
	95 %-KI	(–21,78; 4,38)	(–15,93; 8,52)	(–20,96; 10,98)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,15 (6,316)	1,06 (5,897)	–4,21 (7,801)
	95 %-KI	(–16,23; 9,93)	(–11,16; 13,29)	(–20,19; 11,76)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–8,70 (6,316)	–3,71 (5,897)	–4,99 (7,801)
	95 %-KI	(–21,78; 4,38)	(–15,93; 8,52)	(–20,96; 10,98)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–8,70 (6,316)	1,06 (5,897)	–9,76 (7,801)
	95 %-KI	(–21,78; 4,38)	(–11,16; 13,29)	(–25,74; 6,21)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–8,70 (6,316)	5,82 (5,897)	–14,52 (7,801)
	95 %-KI	(–21,78; 4,38)	(–6,40; 18,04)	(–30,49; 1,45)
Restliche Region Asien-Pazifik	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–5,35 (2,651)	–0,54 (3,292)	–4,81 (3,890)
	95 %-KI	(–10,75; 0,06)	(–7,21; 6,14)	(–12,77; 3,15)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–5,35 (2,737)	–3,10 (3,383)	–2,25 (4,026)
	95 %-KI	(–10,94; 0,24)	(–9,97; 3,77)	(–10,49; 6,00)

Region	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–5,35 (2,941)	2,02 (3,599)	–7,37 (4,344)
	95 %-KI	(–11,35; 0,66)	(–5,29; 9,33)	(–16,27; 1,52)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–5,34 (3,665)	–3,10 (4,383)	–2,24 (5,469)
	95 %-KI	(–12,83; 2,14)	(–12,01; 5,81)	(–13,43; 8,95)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–5,35 (2,121)	–8,22 (2,744)	2,87 (3,049)
	95 %-KI	(–9,67; –1,02)	(–13,79; –2,66)	(–3,36; 9,11)
p-Wert Interaktion Behandlung X Region = 0,3164				
p-Wert Interaktion Behandlung X Region X Studienvisite = 0,7853				
Diarrhö				
Nord-amerika	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,39 (2,765)	–2,13 (2,956)	4,52 (3,642)
	95 %-KI	(–3,34; 8,12)	(–8,22; 3,96)	(–3,08; 12,13)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	5,17 (3,248)	–2,13 (3,468)	7,30 (4,412)
	95 %-KI	(–1,53; 11,87)	(–9,24; 4,98)	(–1,84; 16,44)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,39 (3,668)	0,89 (3,947)	1,50 (5,093)
	95 %-KI	(–5,19; 9,98)	(–7,24; 9,03)	(–9,09; 12,09)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,39 (2,839)	–2,13 (3,113)	4,53 (3,830)
	95 %-KI	(–3,47; 8,26)	(–8,53; 4,26)	(–3,43; 12,49)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,38 (2,462)	–2,14 (2,743)	1,75 (3,245)
	95 %-KI	(–5,49; 4,73)	(–7,80; 3,53)	(–5,04; 8,54)
Europa	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,97 (1,923)	–0,13 (1,891)	–4,84 (2,453)
	95 %-KI	(–8,77; –1,18)	(–3,87; 3,60)	(–9,70; 0,02)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–5,96 (1,480)	–4,24 (1,361)	–1,72 (1,680)
	95 %-KI	(–8,89; –3,03)	(–6,93; –1,55)	(–5,05; 1,61)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,26 (1,798)	–3,03 (1,694)	–1,23 (2,204)

Region	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	95 %-KI	(–7,81; –0,71)	(–6,38; 0,32)	(–5,59; 3,14)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–5,13 (1,989)	–3,36 (1,869)	–1,76 (2,490)
	95 %-KI	(–9,06; –1,20)	(–7,06; 0,33)	(–6,69; 3,17)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,57 (1,677)	–3,82 (1,577)	–0,75 (2,018)
	95 %-KI	(–7,88; –1,26)	(–6,93; –0,70)	(–4,75; 3,24)
Japan	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–5,02 (5,079)	–2,23 (4,785)	–2,79 (6,440)
	95 %-KI	(–15,36; 5,32)	(–11,98; 7,53)	(–15,84; 10,25)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–5,02 (5,079)	–2,23 (4,785)	–2,79 (6,440)
	95 %-KI	(–15,36; 5,32)	(–11,98; 7,53)	(–15,84; 10,25)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,53 (5,079)	–6,98 (4,785)	7,51 (6,440)
	95 %-KI	(–9,81; 10,87)	(–16,74; 2,77)	(–5,53; 20,56)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–5,02 (5,079)	–11,74 (4,785)	6,72 (6,440)
	95 %-KI	(–15,36; 5,32)	(–21,49; –1,99)	(–6,32; 19,76)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,55 (5,079)	–11,74 (4,785)	12,29 (6,440)
	95 %-KI	(–9,79; 10,89)	(–21,49; –1,99)	(–0,76; 25,33)
Restliche Region Asien-Pazifik	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,50 (2,609)	–0,26 (3,366)	–1,24 (3,765)
	95 %-KI	(–6,82; 3,81)	(–7,08; 6,56)	(–8,94; 6,46)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,50 (2,558)	–2,82 (3,314)	1,32 (3,683)
	95 %-KI	(–6,72; 3,72)	(–9,55; 3,90)	(–6,22; 8,86)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,42 (2,552)	–2,82 (3,308)	5,24 (3,674)
	95 %-KI	(–2,81; 7,64)	(–9,55; 3,91)	(–2,32; 12,79)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,46 (2,833)	–5,38 (3,595)	5,84 (4,122)
	95 %-KI	(–5,35; 6,27)	(–12,70; 1,93)	(–2,65; 14,33)
	Tag 183			

Region	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,46 (2,532)	–0,26 (3,288)	–3,20 (3,642)
	95 %-KI	(–8,63; 1,71)	(–6,94; 6,42)	(–10,67; 4,27)
p-Wert Interaktion Behandlung X Region = 0,2383				
p-Wert Interaktion Behandlung X Region X Studienvisite = 0,8148				
Finanzielle Schwierigkeiten				
Nord-amerika	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–6,20 (5,699)	1,13 (5,855)	–7,33 (7,604)
	95 %-KI	(–18,30; 5,89)	(–11,24; 13,50)	(–23,65; 8,99)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,12 (7,602)	4,19 (7,864)	–2,07 (10,521)
	95 %-KI	(–13,72; 17,96)	(–12,13; 20,50)	(–24,06; 19,93)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–6,21 (6,027)	–8,41 (6,413)	2,20 (8,284)
	95 %-KI	(–18,66; 6,24)	(–21,64; 4,82)	(–15,02; 19,41)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–8,99 (5,866)	–20,82 (6,199)	11,84 (8,006)
	95 %-KI	(–21,53; 3,55)	(–34,03; –7,62)	(–5,46; 29,14)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–8,99 (5,713)	–17,82 (6,034)	8,83 (7,766)
	95 %-KI	(–21,13; 3,15)	(–30,59; –5,05)	(–7,83; 25,50)
Europa	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,33 (2,012)	0,35 (1,930)	–0,68 (2,424)
	95 %-KI	(–4,31; 3,65)	(–3,47; 4,17)	(–5,49; 4,13)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,07 (2,150)	–0,74 (2,010)	–0,33 (2,606)
	95 %-KI	(–5,31; 3,18)	(–4,71; 3,24)	(–5,49; 4,83)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–2,59 (1,955)	–0,40 (1,828)	–2,19 (2,296)
	95 %-KI	(–6,45; 1,28)	(–4,01; 3,21)	(–6,73; 2,36)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–2,92 (2,289)	–1,42 (2,152)	–1,50 (2,827)
	95 %-KI	(–7,44; 1,60)	(–5,67; 2,84)	(–7,10; 4,09)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,43 (1,716)	0,17 (1,593)	–3,60 (1,900)
	95 %-KI	(–6,83; –0,03)	(–2,99; 3,32)	(–7,36; 0,17)

Region	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Japan	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	5,06 (2,907)	–0,65 (2,716)	5,71 (3,864)
	95 %-KI	(–0,77; 10,89)	(–6,10; 4,80)	(–2,04; 13,46)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,49 (2,907)	–5,41 (2,716)	4,92 (3,864)
	95 %-KI	(–6,32; 5,34)	(–10,85; 0,04)	(–2,84; 12,67)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,49 (2,907)	–0,65 (2,716)	0,16 (3,864)
	95 %-KI	(–6,32; 5,34)	(–6,10; 4,80)	(–7,59; 7,91)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	5,06 (2,907)	–0,65 (2,716)	5,71 (3,864)
	95 %-KI	(–0,77; 10,89)	(–6,10; 4,80)	(–2,04; 13,46)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,49 (2,907)	–0,65 (2,716)	0,16 (3,864)
	95 %-KI	(–6,32; 5,34)	(–6,10; 4,80)	(–7,59; 7,91)
Restliche Region Asien-Pazifik	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,76 (5,044)	–0,91 (6,477)	1,68 (7,421)
	95 %-KI	(–9,54; 11,06)	(–14,07; 12,24)	(–13,51; 16,86)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,76 (4,843)	–3,48 (6,272)	4,24 (7,104)
	95 %-KI	(–9,10; 10,62)	(–16,20; 9,23)	(–10,25; 18,73)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,16 (4,496)	–8,61 (5,925)	5,45 (6,557)
	95 %-KI	(–12,32; 6,00)	(–20,65; 3,42)	(–7,93; 18,84)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,20 (5,978)	–8,61 (7,444)	7,42 (8,879)
	95 %-KI	(–13,41; 11,02)	(–23,74; 6,51)	(–10,76; 25,60)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,20 (4,365)	1,64 (5,796)	–2,84 (6,350)
	95 %-KI	(–10,09; 7,69)	(–10,13; 13,41)	(–15,80; 10,12)
p-Wert Interaktion Behandlung X Region = 0,3983				
p-Wert Interaktion Behandlung X Region X Studienvisite = 0,0256				
Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation. Die Schätzer basieren auf einem MMRM, das die Behandlungsgruppe, die beobachtete Transfusionsvorgeschichte, den Wert der jeweiligen Subskala des EORTC QLQ-C30 zur Baseline, die Studienvisite und die Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe beinhaltet. Es wurde eine				

Region	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet. Die p-Werte resultieren aus der MMRM-Analyse mit den zusätzlichen Interaktionstermen Behandlung X Region und Behandlung X Region X Studienvisite. Die Werte jeder Subskala des EORTC QLQ-C30 reichen von 0 bis 100 %, wobei höhere Werte einen höheren Grad einer Response anzeigen. Somit zeigt ein hoher Wert in einer Funktionsskala einen höheren Funktionsgrad an, gleichzeitig zeigt ein hoher Wert in einer Symptomskala auch einen höheren Grad der Symptomatik bzw. der Schwierigkeit an.				

Tabelle 4-273 zeigt die Ergebnisse der für die Studie ALXN1210-PNH-302 explorativ, post-hoc anhand des MMRM durchgeführten Subgruppenanalyse nach Region hinsichtlich einer Veränderung der Werte der Subskalen des EORTC QLQ-C30 bis Tag 183 (Woche 26) relativ zur Baseline.

Die Interaktion zwischen der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) und der Region (Nordamerika, Europa, Japan, Restliche Region Asien-Pazifik) war in allen Subskalen des EORTC QLQ-C30 statistisch nicht signifikant ($p \geq 0{,}1551$). Auch die Dreifachinteraktion von Behandlung, Region und Studienvisite war in fast allen Subskalen statistisch nicht signifikant ($p \geq 0{,}0590$). Lediglich in der Subskala *Finanzielle Schwierigkeiten* erreichte die Dreifachinteraktion von Behandlung, Region und Studienvisite nominelle Signifikanz ($p = 0{,}0256$). Bei der Interpretation dieser Ergebnisse sind jedoch die große Zahl an post-hoc durchgeführten Subgruppenanalysen sowie deren explorative Natur zu berücksichtigen. Zudem liegt keine medizinische Rationale vor für eine voneinander abweichende Reaktion der Patienten aus unterschiedlichen Regionen. Auch waren die Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach Region zwischen den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 nicht konsistent, sodass insgesamt keine Effektmodifikation durch die Region angenommen werden kann.

Somit lag auch in Studie ALXN1210-PNH-302 in keiner der Subskalen des EORTC QLQ-C30 eine Effektmodifikation durch das Merkmal Region vor.

Subgruppenanalyse nach Ethnizität

In den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 wurde post-hoc und ohne Korrektur für multiples Testen eine explorative Subgruppenanalyse für die PEP nach Ethnizität durchgeführt. Im Rahmen dieser Subgruppenanalyse wurde zwischen der asiatischen, der kaukasischen und sonstigen Ethnie unterschieden und für jede Studienvisite die mittlere Veränderung der Werte der einzelnen Subskalen des EORTC QLQ-C30 bis Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM geschätzt (LS-Mittelwerte und 95 %-KI). Außerdem wurde für jede Studienvisite eine Schätzung der Differenz der Veränderung der Werte der einzelnen Subskalen des EORTC QLQ-C30 zwischen den Behandlungsarmen vorgenommen (LS-Mittelwerte und 95 %-KI). Um eine potenzielle Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnizität statistisch zu testen, wurden dem Modell zusätzlich Terme für die Interaktion der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) mit dem Merkmal Ethnizität (asiatisch, kaukasisch, Sonstige) hinzugefügt (Behandlung X Ethnizität, Behandlung X Ethnizität X

Studienvisite).

ALXN1210-PNH-301

Tabelle 4-274: Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Veränderung der Werte in den einzelnen Subskalen des EORTC QLQ-C30 zur Baseline bis Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM nach Ethnizität aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Ethnizität	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität				
Asiatisch	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	5,41 (2,328)	5,25 (2,361)	0,16 (2,721)
	95 %-KI	(0,81; 10,01)	(0,58; 9,92)	(–5,22; 5,55)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	8,96 (2,334)	7,31 (2,393)	1,65 (2,753)
	95 %-KI	(4,35; 13,58)	(2,58; 12,05)	(–3,80; 7,10)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	9,43 (2,412)	6,56 (2,482)	2,87 (2,893)
	95 %-KI	(4,67; 14,20)	(1,66; 11,47)	(–2,85; 8,60)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	9,31 (2,510)	5,09 (2,626)	4,22 (3,093)
	95 %-KI	(4,36; 14,27)	(–0,09; 10,28)	(–1,90; 10,34)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	10,24 (2,587)	8,32 (2,717)	1,92 (3,234)
	95 %-KI	(5,13; 15,35)	(2,95; 13,69)	(–4,48; 8,32)
Kaukasisch	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	3,95 (2,386)	2,49 (2,483)	1,46 (2,936)
	95 %-KI	(–0,79; 8,69)	(–2,43; 7,42)	(–4,38; 7,29)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	11,63 (2,701)	11,97 (2,751)	–0,34 (3,405)
	95 %-KI	(6,27; 16,98)	(6,52; 17,42)	(–7,11; 6,42)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	7,18 (2,769)	12,68 (2,831)	–5,50 (3,526)
	95 %-KI	(1,68; 12,67)	(7,07; 18,29)	(–12,51; 1,50)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	11,82 (2,814)	12,07 (2,865)	–0,25 (3,588)
	95 %-KI	(6,24; 17,41)	(6,39; 17,75)	(–7,38; 6,88)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	13,35 (2,687)	14,26 (2,738)	–0,90 (3,388)

Ethnizität	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	95 %-KI	(8,02; 18,69)	(8,83; 19,68)	(–7,63; 5,83)
Sonstige	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,09 (6,778)	0,85 (5,098)	–4,94 (5,964)
	95 %-KI	(–18,12; 9,94)	(–9,72; 11,41)	(–17,40; 7,53)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	6,64 (6,506)	7,87 (4,981)	–1,23 (5,548)
	95 %-KI	(–6,82; 20,11)	(–2,44; 18,18)	(–12,85; 10,39)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	4,97 (7,069)	1,48 (5,540)	3,49 (6,656)
	95 %-KI	(–9,54; 19,48)	(–9,90; 12,86)	(–10,34; 17,33)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	15,81 (6,425)	8,52 (4,900)	7,29 (5,378)
	95 %-KI	(2,49; 29,13)	(–1,64; 18,67)	(–3,98; 18,57)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	6,63 (6,849)	7,88 (5,323)	–1,25 (6,236)
	95 %-KI	(–7,52; 20,78)	(–3,16; 18,92)	(–14,49; 11,99)
p-Wert Interaktion Behandlung X Ethnizität = 0,6651				
p-Wert Interaktion Behandlung X Ethnizität X Studienvisite = 0,0470				
Körperliche Funktion				
Asiatisch	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	4,83 (1,573)	3,32 (1,583)	1,51 (1,810)
	95 %-KI	(1,72; 7,94)	(0,19; 6,45)	(–2,07; 5,10)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	8,53 (1,640)	7,10 (1,683)	1,44 (1,953)
	95 %-KI	(5,29; 11,78)	(3,77; 10,43)	(–2,43; 5,30)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	10,95 (1,787)	5,89 (1,857)	5,06 (2,220)
	95 %-KI	(7,42; 14,48)	(2,22; 9,56)	(0,66; 9,45)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	12,06 (1,689)	6,37 (1,749)	5,68 (2,047)
	95 %-KI	(8,72; 15,39)	(2,92; 9,83)	(1,63; 9,74)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	11,22 (1,732)	7,46 (1,803)	3,76 (2,129)
	95 %-KI	(7,79; 14,64)	(3,89; 11,03)	(–0,46; 7,97)
Kaukasisch	**Tag 8**			

Ethnizität	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	LS-Mittelwert (SEM)	6,18 (2,100)	5,30 (2,160)	0,89 (2,614)
	95 %-KI	(2,01; 10,35)	(1,01; 9,58)	(–4,31; 6,08)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	12,99 (2,174)	9,61 (2,228)	3,37 (2,727)
	95 %-KI	(8,67; 17,30)	(5,20; 14,03)	(–2,05; 8,79)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	11,60 (1,906)	11,79 (2,014)	–0,20 (2,331)
	95 %-KI	(7,81; 15,38)	(7,80; 15,79)	(–4,83; 4,43)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	13,14 (2,278)	12,23 (2,314)	0,92 (2,878)
	95 %-KI	(8,63; 17,66)	(7,64; 16,81)	(–4,80; 6,64)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	13,46 (2,120)	12,10 (2,184)	1,37 (2,647)
	95 %-KI	(9,26; 17,67)	(7,77; 16,43)	(–3,89; 6,63)
Sonstige	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	7,64 (5,684)	3,68 (4,455)	3,96 (5,726)
	95 %-KI	(–3,99; 19,28)	(–5,47; 12,83)	(–7,96; 15,89)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	13,02 (4,757)	6,25 (3,714)	6,78 (4,129)
	95 %-KI	(3,16; 22,89)	(–1,47; 13,97)	(–2,03; 15,58)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	15,01 (5,260)	6,76 (4,204)	8,25 (5,095)
	95 %-KI	(4,25; 25,78)	(–1,85; 15,38)	(–2,34; 18,84)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	14,36 (5,157)	10,86 (4,104)	3,50 (4,905)
	95 %-KI	(3,78; 24,94)	(2,43; 19,30)	(–6,73; 13,74)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	12,35 (4,607)	13,94 (3,566)	–1,59 (3,815)
	95 %-KI	(2,80; 21,91)	(6,54; 21,35)	(–9,64; 6,47)
p-Wert Interaktion Behandlung X Ethnizität = 0,7602				
p-Wert Interaktion Behandlung X Ethnizität X Studienvisite = 0,5397				
Rollenfunktion				
Asiatisch	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	3,62 (2,662)	3,02 (2,756)	0,61 (3,365)
	95 %-KI	(–1,64; 8,88)	(–2,43; 8,47)	(–6,06; 7,28)

Ethnizität	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	11,92 (2,394)	10,32 (2,475)	1,60 (2,917)
	95 %-KI	(7,19; 16,64)	(5,43; 15,21)	(–4,18; 7,37)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	18,40 (2,313)	9,15 (2,365)	9,25 (2,752)
	95 %-KI	(13,83; 22,97)	(4,47; 13,82)	(3,80; 14,70)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	15,62 (2,441)	7,73 (2,543)	7,88 (3,008)
	95 %-KI	(10,79; 20,44)	(2,71; 12,76)	(1,93; 13,84)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	14,23 (2,354)	12,33 (2,441)	1,90 (2,848)
	95 %-KI	(9,58; 18,88)	(7,51; 17,16)	(–3,74; 7,54)
Kaukasisch	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	6,68 (3,156)	3,76 (3,161)	2,93 (4,018)
	95 %-KI	(0,41; 12,95)	(–2,51; 10,02)	(–5,07; 10,92)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	15,38 (3,028)	10,29 (3,074)	5,08 (3,844)
	95 %-KI	(9,37; 21,38)	(4,20; 16,39)	(–2,55; 12,72)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	18,09 (2,962)	13,31 (3,032)	4,78 (3,760)
	95 %-KI	(12,22; 23,97)	(7,30; 19,32)	(–2,69; 12,25)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	16,15 (3,326)	11,60 (3,324)	4,55 (4,273)
	95 %-KI	(9,55; 22,75)	(5,02; 18,19)	(–3,94; 13,04)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	18,09 (2,953)	16,83 (3,012)	1,27 (3,734)
	95 %-KI	(12,23; 23,95)	(10,85; 22,80)	(–6,16; 8,69)
Sonstige	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	33,37 (9,491)	25,29 (7,544)	8,08 (10,061)
	95 %-KI	(13,91; 52,82)	(9,72; 40,86)	(–12,99; 29,15)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	42,45 (9,209)	20,17 (7,441)	22,28 (9,716)
	95 %-KI	(23,55; 61,34)	(4,82; 35,51)	(1,91; 42,65)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	42,47 (9,907)	16,31 (8,101)	26,15 (10,864)

Ethnizität	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	95 %-KI	(22,13; 62,80)	(–0,41; 33,03)	(3,40; 48,91)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	35,80 (10,506)	24,00 (8,663)	11,79 (11,818)
	95 %-KI	(14,23; 57,36)	(6,13; 41,88)	(–12,92; 36,50)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	39,14 (7,415)	31,70 (5,695)	7,44 (6,454)
	95 %-KI	(23,81; 54,47)	(19,90; 43,49)	(–6,16; 21,04)
p-Wert Interaktion Behandlung X Ethnizität = 0,7458				
p-Wert Interaktion Behandlung X Ethnizität X Studienvisite = 0,3146				
Emotionale Funktion				
Asiatisch	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	7,64 (2,184)	5,13 (2,236)	2,51 (2,663)
	95 %-KI	(3,32; 11,95)	(0,70; 9,55)	(–2,76; 7,78)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	9,49 (2,138)	10,04 (2,208)	–0,55 (2,602)
	95 %-KI	(5,27; 13,72)	(5,68; 14,41)	(–5,70; 4,60)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	12,74 (2,147)	8,63 (2,211)	4,11 (2,610)
	95 %-KI	(8,49; 16,98)	(4,26; 13,00)	(–1,06; 9,27)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	14,24 (2,162)	7,82 (2,245)	6,42 (2,647)
	95 %-KI	(9,97; 18,51)	(3,38; 12,26)	(1,18; 11,67)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	13,66 (2,088)	10,91 (2,156)	2,75 (2,510)
	95 %-KI	(9,53; 17,79)	(6,64; 15,17)	(–2,22; 7,73)
Kaukasisch	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	6,88 (2,253)	6,69 (2,253)	0,18 (2,864)
	95 %-KI	(2,40; 11,35)	(2,23; 11,16)	(–5,51; 5,87)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	15,68 (2,108)	10,62 (2,146)	5,07 (2,659)
	95 %-KI	(11,50; 19,87)	(6,36; 14,87)	(–0,22; 10,35)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	12,19 (2,435)	10,86 (2,447)	1,33 (3,156)
	95 %-KI	(7,36; 17,02)	(6,01; 15,70)	(–4,94; 7,61)
	Tag 127			

Ethnizität	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	LS-Mittelwert (SEM)	13,55 (2,382)	12,76 (2,396)	0,79 (3,072)
	95 %-KI	(8,82; 18,28)	(8,01; 17,51)	(–5,31; 6,90)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	15,38 (2,364)	13,14 (2,357)	2,24 (3,034)
	95 %-KI	(10,67; 20,09)	(8,46; 17,83)	(–3,82; 8,30)
Sonstige	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,75 (9,324)	8,74 (6,943)	–7,99 (7,927)
	95 %-KI	(–18,60; 20,10)	(–5,74; 23,22)	(–24,81; 8,83)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	15,05 (10,121)	9,41 (7,913)	5,64 (9,628)
	95 %-KI	(–5,71; 35,80)	(–6,85; 25,67)	(–14,40; 25,68)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	13,38 (9,353)	13,24 (7,149)	0,14 (8,138)
	95 %-KI	(–5,92; 32,68)	(–1,52; 28,00)	(–16,84; 17,12)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	19,22 (9,015)	10,68 (6,808)	8,54 (7,434)
	95 %-KI	(0,50; 37,93)	(–3,46; 24,82)	(–7,10; 24,18)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	12,54 (9,187)	8,12 (6,981)	4,41 (7,796)
	95 %-KI	(–6,44; 31,52)	(–6,29; 22,54)	(–11,80; 20,63)
p-Wert Interaktion Behandlung X Ethnizität = 0,9637				
p-Wert Interaktion Behandlung X Ethnizität X Studienvisite = 0,1996				
Kognitive Funktion				
Asiatisch	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,84 (2,167)	3,47 (2,210)	–0,63 (2,612)
	95 %-KI	(–1,44; 7,12)	(–0,90; 7,84)	(–5,81; 4,54)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	6,56 (2,021)	7,44 (2,056)	–0,88 (2,358)
	95 %-KI	(2,56; 10,55)	(3,37; 11,51)	(–5,55; 3,79)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	8,87 (2,073)	9,33 (2,113)	–0,46 (2,449)
	95 %-KI	(4,77; 12,97)	(5,15; 13,50)	(–5,31; 4,39)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	8,87 (2,175)	9,68 (2,264)	–0,81 (2,660)
	95 %-KI	(4,57; 13,17)	(5,21; 14,16)	(–6,08; 4,46)

Ethnizität	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	7,94 (2,206)	10,00 (2,304)	–2,06 (2,718)
	95 %-KI	(3,59; 12,30)	(5,45; 14,55)	(–7,44; 3,33)
Kaukasisch	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	3,74 (2,304)	6,80 (2,346)	–3,07 (2,879)
	95 %-KI	(–0,84; 8,31)	(2,15; 11,46)	(–8,80; 2,66)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	7,17 (2,448)	10,40 (2,477)	–3,23 (3,095)
	95 %-KI	(2,31; 12,03)	(5,49; 15,31)	(–9,38; 2,92)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	6,40 (2,089)	8,41 (2,193)	–2,01 (2,576)
	95 %-KI	(2,25; 10,55)	(4,06; 12,76)	(–7,13; 3,11)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	9,12 (2,301)	8,13 (2,370)	0,99 (2,893)
	95 %-KI	(4,55; 13,69)	(3,43; 12,82)	(–4,75; 6,74)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	8,61 (2,429)	9,24 (2,459)	–0,63 (3,068)
	95 %-KI	(3,78; 13,44)	(4,36; 14,12)	(–6,74; 5,48)
Sonstige	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	18,64 (7,326)	14,88 (5,594)	3,76 (6,992)
	95 %-KI	(3,35; 33,93)	(3,10; 26,65)	(–11,38; 18,91)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	22,96 (9,452)	21,31 (7,804)	1,65 (10,688)
	95 %-KI	(3,55; 42,37)	(5,20; 37,41)	(–20,65; 23,96)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	24,63 (8,715)	14,88 (7,114)	9,75 (9,516)
	95 %-KI	(6,79; 42,47)	(0,26; 29,51)	(–10,05; 29,54)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	27,96 (8,583)	18,74 (6,989)	9,22 (9,301)
	95 %-KI	(10,40; 45,51)	(4,38; 33,09)	(–10,11; 28,56)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	29,63 (6,779)	26,43 (5,247)	3,20 (6,122)
	95 %-KI	(15,65; 43,60)	(15,59; 37,27)	(–9,69; 16,09)

Ethnizität	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
p-Wert Interaktion Behandlung X Ethnizität = 0,6637				
p-Wert Interaktion Behandlung X Ethnizität X Studienvisite = 0,4554				
Soziale Funktion				
Asiatisch	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	5,38 (2,421)	3,30 (2,488)	2,08 (2,991)
	95 %-KI	(0,59; 10,16)	(–1,63; 8,22)	(–3,85; 8,01)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	9,85 (2,262)	7,78 (2,328)	2,07 (2,726)
	95 %-KI	(5,38; 14,32)	(3,18; 12,38)	(–3,33; 7,46)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	12,62 (2,150)	9,14 (2,181)	3,48 (2,503)
	95 %-KI	(8,37; 16,87)	(4,83; 13,45)	(–1,48; 8,43)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	12,85 (2,224)	8,01 (2,298)	4,84 (2,662)
	95 %-KI	(8,46; 17,25)	(3,47; 12,55)	(–0,43; 10,11)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	13,08 (2,539)	8,54 (2,671)	4,55 (3,236)
	95 %-KI	(8,07; 18,10)	(3,26; 13,82)	(–1,86; 10,95)
Kaukasisch	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	12,84 (2,992)	5,90 (3,019)	6,94 (3,764)
	95 %-KI	(6,90; 18,78)	(–0,08; 11,89)	(–0,54; 14,41)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	16,86 (2,813)	12,09 (2,895)	4,77 (3,520)
	95 %-KI	(11,27; 22,44)	(6,35; 17,83)	(–2,23; 11,77)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	16,46 (2,605)	15,24 (2,731)	1,22 (3,219)
	95 %-KI	(11,29; 21,63)	(9,83; 20,66)	(–5,18; 7,62)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	17,24 (2,713)	13,31 (2,818)	3,93 (3,378)
	95 %-KI	(11,86; 22,62)	(7,72; 18,90)	(–2,78; 10,64)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	16,56 (3,009)	12,37 (3,045)	4,19 (3,800)
	95 %-KI	(10,59; 22,53)	(6,33; 18,40)	(–3,36; 11,74)
Sonstige	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	5,67 (10,534)	2,41 (8,227)	3,26 (10,446)

Ethnizität	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	95 %-KI	(–16,00; 27,34)	(–14,64; 19,46)	(–18,79; 25,31)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	16,91 (10,523)	–0,15 (8,429)	17,06 (10,599)
	95 %-KI	(–4,59; 38,42)	(–17,42; 17,13)	(–4,95; 39,08)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	16,91 (9,120)	1,13 (7,060)	15,79 (7,972)
	95 %-KI	(–1,97; 35,80)	(–13,55; 15,80)	(–1,19; 32,76)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	15,24 (8,233)	6,27 (6,165)	8,97 (6,027)
	95 %-KI	(–1,98; 32,46)	(–6,62; 19,17)	(–3,70; 21,63)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	8,56 (8,489)	6,27 (6,426)	2,30 (6,625)
	95 %-KI	(–9,07; 26,19)	(–7,07; 19,60)	(–11,51; 16,11)
p-Wert Interaktion Behandlung X Ethnizität = 0,5700				
p-Wert Interaktion Behandlung X Ethnizität X Studienvisite = 0,4900				
Fatigue				
Asiatisch	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–6,70 (2,564)	–6,11 (2,622)	–0,59 (3,076)
	95 %-KI	(–11,77; –1,63)	(–11,29; –0,92)	(–6,68; 5,50)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–11,94 (2,439)	–11,43 (2,497)	–0,51 (2,862)
	95 %-KI	(–16,76; –7,12)	(–16,37; –6,49)	(–6,18; 5,15)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–15,80 (2,596)	–9,22 (2,683)	–6,57 (3,151)
	95 %-KI	(–20,93; –10,67)	(–14,53; –3,92)	(–12,81; –0,34)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–17,50 (2,616)	–9,33 (2,731)	–8,17 (3,205)
	95 %-KI	(–22,66; –12,33)	(–14,73; –3,93)	(–14,51; –1,82)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–16,26 (2,573)	–13,26 (2,679)	–3,00 (3,126)
	95 %-KI	(–21,35; –11,18)	(–18,56; –7,97)	(–9,19; 3,19)
Kaukasisch	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–9,86 (2,504)	–13,21 (2,636)	3,35 (3,057)
	95 %-KI	(–14,83; –4,88)	(–18,45; –7,98)	(–2,72; 9,43)
	Tag 29			

Ethnizität	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	LS-Mittelwert (SEM)	–19,14 (2,854)	–16,04 (2,928)	–3,10 (3,578)
	95 %-KI	(–24,80; –13,48)	(–21,85; –10,24)	(–10,20; 4,01)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–15,00 (3,313)	–17,84 (3,322)	2,83 (4,255)
	95 %-KI	(–21,58; –8,43)	(–24,42; –11,25)	(–5,62; 11,29)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–18,62 (3,487)	–18,87 (3,458)	0,25 (4,493)
	95 %-KI	(–25,54; –11,70)	(–25,72; –12,02)	(–8,68; 9,18)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–23,14 (3,255)	–23,01 (3,262)	–0,13 (4,161)
	95 %-KI	(–29,60; –16,68)	(–29,48; –16,55)	(–8,40; 8,15)
Sonstige	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	5,81 (8,926)	10,14 (6,949)	–4,33 (8,585)
	95 %-KI	(–12,51; 24,12)	(–4,20; 24,47)	(–22,34; 13,68)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,94 (7,855)	8,42 (6,019)	–12,36 (6,611)
	95 %-KI	(–20,17; 12,30)	(–4,02; 20,86)	(–26,18; 1,46)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,60 (10,005)	9,28 (8,110)	–9,88 (10,567)
	95 %-KI	(–21,06; 19,86)	(–7,37; 25,93)	(–31,87; 12,11)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,72 (8,191)	–1,83 (6,355)	0,12 (7,298)
	95 %-KI	(–18,62; 15,19)	(–14,98; 11,31)	(–15,25; 15,49)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,93 (8,069)	–7,82 (6,233)	3,89 (7,052)
	95 %-KI	(–20,55; 12,70)	(–20,67; 5,03)	(–10,83; 18,61)
p-Wert Interaktion Behandlung X Ethnizität = 0,3664				
p-Wert Interaktion Behandlung X Ethnizität X Studienvisite = 0,0851				
Übelkeit und Erbrechen				
Asiatisch	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,48 (1,523)	1,75 (1,624)	–3,23 (2,082)
	95 %-KI	(–4,48; 1,53)	(–1,46; 4,96)	(–7,35; 0,90)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,16 (0,993)	–4,32 (1,017)	0,16 (1,185)
	95 %-KI	(–6,12; –2,20)	(–6,33; –2,31)	(–2,18; 2,51)

Ethnizität	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,39 (0,979)	–4,39 (0,992)	–0,00 (1,149)
	95 %-KI	(–6,33; –2,46)	(–6,35; –2,43)	(–2,28; 2,27)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,70 (1,142)	–4,66 (1,211)	0,96 (1,464)
	95 %-KI	(–5,95; –1,44)	(–7,05; –2,26)	(–1,94; 3,86)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,16 (1,154)	–3,33 (1,222)	–0,83 (1,483)
	95 %-KI	(–6,44; –1,88)	(–5,74; –0,91)	(–3,77; 2,10)
Kaukasisch	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–2,57 (1,619)	–1,16 (1,539)	–1,41 (2,134)
	95 %-KI	(–5,79; 0,64)	(–4,21; 1,88)	(–5,65; 2,83)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–5,52 (1,329)	–1,82 (1,296)	–3,70 (1,735)
	95 %-KI	(–8,16; –2,88)	(–4,39; 0,75)	(–7,15; –0,25)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,36 (0,984)	–3,76 (1,008)	–0,60 (1,246)
	95 %-KI	(–6,31; –2,40)	(–5,76; –1,76)	(–3,07; 1,88)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,86 (1,783)	–3,45 (1,695)	2,59 (2,370)
	95 %-KI	(–4,40; 2,67)	(–6,81; –0,09)	(–2,12; 7,30)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,35 (1,264)	–3,13 (1,240)	–1,23 (1,643)
	95 %-KI	(–6,86; –1,85)	(–5,59; –0,67)	(–4,49; 2,04)
Sonstige	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,48 (3,417)	1,40 (2,711)	–1,88 (3,901)
	95 %-KI	(–7,54; 6,58)	(–4,27; 7,06)	(–10,10; 6,35)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,46 (2,135)	–1,16 (1,572)	0,71 (1,797)
	95 %-KI	(–4,88; 3,96)	(–4,43; 2,11)	(–3,11; 4,52)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,46 (2,878)	1,41 (2,310)	–1,86 (3,133)
	95 %-KI	(–6,44; 5,52)	(–3,44; 6,25)	(–8,56; 4,83)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,21 (2,719)	–1,16 (2,157)	2,38 (2,871)

Ethnizität	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	95 %-KI	(–4,40; 6,82)	(–5,66; 3,33)	(–3,71; 8,46)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,88 (2,879)	2,68 (2,311)	0,20 (3,135)
	95 %-KI	(–3,03; 8,79)	(–2,09; 7,46)	(–6,36; 6,76)
p-Wert Interaktion Behandlung X Ethnizität = 0,9443				
p-Wert Interaktion Behandlung X Ethnizität X Studienvisite = 0,2959				
Schmerzen				
Asiatisch	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	3,60 (2,699)	3,74 (2,803)	–0,14 (3,453)
	95 %-KI	(–1,73; 8,93)	(–1,80; 9,28)	(–6,98; 6,69)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,62 (2,239)	–2,06 (2,287)	–2,56 (2,652)
	95 %-KI	(–9,05; –0,20)	(–6,58; 2,46)	(–7,81; 2,69)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–7,16 (2,357)	–1,81 (2,424)	–5,35 (2,864)
	95 %-KI	(–11,82; –2,51)	(–6,60; 2,98)	(–11,02; 0,32)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–6,01 (2,608)	0,01 (2,761)	–6,01 (3,342)
	95 %-KI	(–11,16; –0,86)	(–5,45; 5,46)	(–12,63; 0,60)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–6,70 (2,272)	–3,25 (2,344)	–3,45 (2,718)
	95 %-KI	(–11,19; –2,22)	(–7,89; 1,38)	(–8,83; 1,93)
Kaukasisch	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,50 (2,700)	–5,59 (2,616)	7,09 (3,519)
	95 %-KI	(–3,86; 6,86)	(–10,77; –0,40)	(0,09; 14,08)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–8,18 (2,278)	–7,22 (2,275)	–0,96 (2,934)
	95 %-KI	(–12,70; –3,66)	(–11,73; –2,71)	(–6,78; 4,87)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,69 (2,850)	–10,56 (2,805)	5,87 (3,773)
	95 %-KI	(–10,35; 0,96)	(–16,12; –5,01)	(–1,63; 13,37)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–7,02 (2,140)	–10,39 (2,182)	3,37 (2,756)
	95 %-KI	(–11,27; –2,78)	(–14,71; –6,07)	(–2,11; 8,84)
	Tag 183			

Ethnizität	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	LS-Mittelwert (SEM)	–12,17 (2,210)	–11,39 (2,227)	–0,78 (2,853)
	95 %-KI	(–16,56; –7,79)	(–15,81; –6,98)	(–6,45; 4,89)
Sonstige	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	6,39 (9,823)	7,04 (7,558)	–0,65 (9,887)
	95 %-KI	(–13,70; 26,48)	(–8,50; 22,59)	(–21,23; 19,92)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–6,06 (7,797)	0,62 (5,792)	–6,68 (6,202)
	95 %-KI	(–22,28; 10,16)	(–11,42; 12,66)	(–19,61; 6,26)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,39 (7,612)	–0,66 (5,600)	–3,72 (5,783)
	95 %-KI	(–20,31; 11,53)	(–12,37; 11,04)	(–15,83; 8,38)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,06 (8,725)	0,63 (6,734)	–1,69 (8,100)
	95 %-KI	(–19,00; 16,89)	(–13,25; 14,51)	(–18,61; 15,24)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,61 (8,976)	–1,94 (6,983)	2,55 (8,571)
	95 %-KI	(–17,79; 19,02)	(–16,29; 12,41)	(–15,28; 20,38)
p-Wert Interaktion Behandlung X Ethnizität = 0,1119				
p-Wert Interaktion Behandlung X Ethnizität X Studienvisite = 0,6346				
Dyspnoe				
Asiatisch	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,50 (2,650)	–4,90 (2,666)	0,39 (3,093)
	95 %-KI	(–9,74; 0,74)	(–10,17; 0,38)	(–5,74; 6,52)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–9,05 (2,848)	–8,20 (2,941)	–0,85 (3,490)
	95 %-KI	(–14,68; –3,43)	(–14,01; –2,39)	(–7,76; 6,05)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–11,83 (2,923)	–4,31 (3,022)	–7,52 (3,616)
	95 %-KI	(–17,60; –6,06)	(–10,28; 1,66)	(–14,68; –0,37)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–14,61 (3,032)	–7,00 (3,190)	–7,61 (3,839)
	95 %-KI	(–20,60; –8,62)	(–13,30; –0,69)	(–15,21; –0,01)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–12,76 (2,679)	–11,74 (2,750)	–1,02 (3,178)
	95 %-KI	(–18,05; –7,46)	(–17,18; –6,30)	(–7,32; 5,28)

Ethnizität	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Kaukasisch	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–6,72 (2,652)	–8,66 (2,702)	1,95 (3,314)
	95 %-KI	(–11,99; –1,44)	(–14,03; –3,30)	(–4,66; 8,55)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–9,53 (2,851)	–11,93 (2,881)	2,40 (3,610)
	95 %-KI	(–15,18; –3,87)	(–17,64; –6,22)	(–4,77; 9,57)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–7,20 (3,615)	–9,25 (3,551)	2,05 (4,720)
	95 %-KI	(–14,37; –0,03)	(–16,29; –2,21)	(–7,33; 11,43)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–8,75 (3,347)	–13,89 (3,300)	5,14 (4,323)
	95 %-KI	(–15,40; –2,10)	(–20,43; –7,34)	(–3,47; 13,74)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–11,08 (3,397)	–17,16 (3,343)	6,08 (4,394)
	95 %-KI	(–17,83; –4,33)	(–23,79; –10,53)	(–2,67; 14,82)
Sonstige	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–2,60 (9,164)	–2,99 (7,309)	0,39 (10,262)
	95 %-KI	(–21,68; 16,48)	(–18,33; 12,35)	(–21,43; 22,21)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,69 (8,142)	–2,98 (6,636)	–0,71 (8,842)
	95 %-KI	(–20,49; 13,11)	(–16,76; 10,80)	(–19,35; 17,92)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–17,01 (6,188)	–10,68 (4,743)	–6,33 (5,350)
	95 %-KI	(–29,78; –4,24)	(–20,50; –0,86)	(–17,65; 4,99)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–13,68 (6,785)	–13,25 (5,334)	–0,43 (6,507)
	95 %-KI	(–27,69; 0,33)	(–24,33; –2,17)	(–14,26; 13,40)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–17,01 (6,779)	–13,25 (5,328)	–3,76 (6,495)
	95 %-KI	(–31,02; –3,01)	(–24,33; –2,17)	(–17,59; 10,07)
p-Wert Interaktion Behandlung X Ethnizität = 0,1520				
p-Wert Interaktion Behandlung X Ethnizität X Studienvisite = 0,7548				
Schlaflosigkeit				
Asiatisch	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–5,52 (2,990)	–10,55 (3,075)	5,03 (3,682)

Ethnizität	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	95 %-KI	(–11,43; 0,39)	(–16,63; –4,47)	(–2,26; 12,32)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–7,48 (2,745)	–12,77 (2,808)	5,29 (3,254)
	95 %-KI	(–12,91; –2,06)	(–18,32; –7,22)	(–1,16; 11,73)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–13,50 (2,852)	–9,38 (2,932)	–4,12 (3,447)
	95 %-KI	(–19,13; –7,86)	(–15,18; –3,58)	(–10,94; 2,70)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–11,65 (2,975)	–9,37 (3,118)	–2,28 (3,700)
	95 %-KI	(–17,52; –5,77)	(–15,53; –3,21)	(–9,60; 5,05)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–12,57 (2,751)	–14,30 (2,850)	1,72 (3,281)
	95 %-KI	(–18,01; –7,14)	(–19,93; –8,66)	(–4,77; 8,22)
Kaukasisch	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–2,21 (3,489)	–1,29 (3,463)	–0,92 (4,473)
	95 %-KI	(–9,14; 4,71)	(–8,15; 5,57)	(–9,81; 7,97)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–8,01 (3,088)	–6,52 (3,151)	–1,49 (3,909)
	95 %-KI	(–14,14; –1,89)	(–12,76; –0,28)	(–9,26; 6,27)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–5,68 (3,156)	–7,86 (3,220)	2,18 (4,020)
	95 %-KI	(–11,94; 0,58)	(–14,24; –1,48)	(–5,81; 10,16)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–8,79 (2,982)	–7,17 (3,064)	–1,61 (3,755)
	95 %-KI	(–14,70; –2,87)	(–13,24; –1,10)	(–9,07; 5,84)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–7,24 (3,268)	–4,55 (3,301)	–2,68 (4,171)
	95 %-KI	(–13,72; –0,75)	(–11,09; 1,99)	(–10,97; 5,60)
Sonstige	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–5,66 (9,317)	–14,16 (7,272)	8,50 (9,891)
	95 %-KI	(–24,72; 13,40)	(–29,10; 0,79)	(–12,10; 29,10)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–12,74 (8,946)	–9,03 (7,260)	–3,71 (9,536)
	95 %-KI	(–31,05; 5,56)	(–23,95; 5,89)	(–23,59; 16,16)
	Tag 71			

Ethnizität	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	LS-Mittelwert (SEM)	0,59 (9,345)	–9,02 (7,637)	9,61 (10,191)
	95 %-KI	(–18,57; 19,74)	(–24,75; 6,71)	(–11,68; 30,90)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–6,07 (8,248)	–14,15 (6,594)	8,08 (8,349)
	95 %-KI	(–23,01; 10,87)	(–27,75; –0,55)	(–9,45; 25,61)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–2,74 (7,727)	–16,72 (6,089)	13,98 (7,415)
	95 %-KI	(–18,59; 13,11)	(–29,24; –4,20)	(–1,49; 29,45)
p-Wert Interaktion Behandlung X Ethnizität = 0,4915				
p-Wert Interaktion Behandlung X Ethnizität X Studienvisite = 0,0700				
Appetitverlust				
Asiatisch	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,51 (2,382)	–3,59 (2,504)	0,09 (3,146)
	95 %-KI	(–8,21; 1,20)	(–8,55; 1,36)	(–6,15; 6,32)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–6,26 (1,889)	–10,32 (1,957)	4,06 (2,314)
	95 %-KI	(–10,00; –2,53)	(–14,19; –6,45)	(–0,52; 8,64)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–10,43 (1,994)	–5,35 (2,066)	–5,07 (2,486)
	95 %-KI	(–14,36; –6,49)	(–9,43; –1,27)	(–10,00; –0,15)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–7,19 (2,293)	–3,66 (2,473)	–3,53 (3,047)
	95 %-KI	(–11,72; –2,66)	(–8,55; 1,23)	(–9,57; 2,51)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–8,58 (2,234)	–3,52 (2,399)	–5,06 (2,942)
	95 %-KI	(–12,99; –4,16)	(–8,27; 1,23)	(–10,89; 0,77)
Kaukasisch	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–5,85 (2,254)	–3,96 (2,262)	–1,89 (2,855)
	95 %-KI	(–10,33; –1,38)	(–8,45; 0,52)	(–7,57; 3,79)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–7,58 (2,046)	–7,88 (2,104)	0,30 (2,555)
	95 %-KI	(–11,64; –3,52)	(–12,05; –3,71)	(–4,77; 5,38)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–5,25 (2,387)	–9,89 (2,397)	4,64 (3,060)
	95 %-KI	(–9,99; –0,51)	(–14,64; –5,14)	(–1,45; 10,73)

Ethnizität	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–2,93 (2,255)	–9,19 (2,277)	6,26 (2,861)
	95 %-KI	(–7,40; 1,55)	(–13,70; –4,68)	(0,58; 11,95)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–6,80 (2,763)	–7,23 (2,708)	0,43 (3,590)
	95 %-KI	(–12,29; –1,31)	(–12,60; –1,86)	(–6,71; 7,56)
Sonstige	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–16,09 (5,093)	–11,04 (4,061)	–5,05 (4,267)
	95 %-KI	(–26,68; –5,51)	(–19,51; –2,58)	(–13,94; 3,84)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–11,75 (5,555)	–8,48 (4,574)	–3,27 (5,255)
	95 %-KI	(–23,18; –0,33)	(–17,89; 0,93)	(–14,19; 7,65)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–11,75 (8,329)	–0,79 (7,110)	–10,96 (9,786)
	95 %-KI	(–28,81; 5,30)	(–15,38; 13,80)	(–31,27; 9,34)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–11,75 (5,284)	–13,61 (4,321)	1,85 (4,736)
	95 %-KI	(–22,68; –0,83)	(–22,53; –4,68)	(–8,00; 11,71)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–8,42 (5,812)	–11,04 (4,813)	2,62 (5,725)
	95 %-KI	(–20,33; 3,48)	(–20,91; –1,18)	(–9,23; 14,48)
p-Wert Interaktion Behandlung X Ethnizität = 0,3732				
p-Wert Interaktion Behandlung X Ethnizität X Studienvisite = 0,0619				
Verstopfung				
Asiatisch	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–2,91 (2,090)	–2,82 (2,166)	–0,09 (2,660)
	95 %-KI	(–7,05; 1,22)	(–7,11; 1,46)	(–5,36; 5,18)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,02 (2,103)	–1,18 (2,219)	–1,83 (2,711)
	95 %-KI	(–7,17; 1,14)	(–5,57; 3,20)	(–7,20; 3,54)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–5,80 (2,000)	–4,58 (2,083)	–1,22 (2,517)
	95 %-KI	(–9,75; –1,85)	(–8,70; –0,46)	(–6,20; 3,77)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–6,26 (1,753)	–6,87 (1,810)	0,61 (2,076)

Ethnizität	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	95 %-KI	(–9,72; –2,79)	(–10,44; –3,29)	(–3,50; 4,72)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–5,33 (2,157)	–8,64 (2,307)	3,31 (2,820)
	95 %-KI	(–9,59; –1,07)	(–13,20; –4,09)	(–2,27; 8,89)
Kaukasisch	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,26 (1,634)	–2,31 (1,620)	–0,95 (2,087)
	95 %-KI	(–6,50; –0,02)	(–5,52; 0,90)	(–5,10; 3,19)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,14 (1,771)	–1,00 (1,744)	–2,13 (2,286)
	95 %-KI	(–6,65; 0,37)	(–4,46; 2,45)	(–6,67; 2,40)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,04 (1,591)	–2,97 (1,599)	2,93 (2,035)
	95 %-KI	(–3,19; 3,12)	(–6,14; 0,20)	(–1,11; 6,97)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–2,36 (2,033)	–1,00 (1,978)	–1,37 (2,662)
	95 %-KI	(–6,40; 1,67)	(–4,91; 2,92)	(–6,65; 3,92)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,81 (1,946)	–0,99 (1,901)	0,18 (2,539)
	95 %-KI	(–4,67; 3,05)	(–4,76; 2,77)	(–4,86; 5,23)
Sonstige	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,78 (3,162)	–2,63 (2,570)	3,41 (3,207)
	95 %-KI	(–5,69; 7,25)	(–7,91; 2,64)	(–3,27; 10,09)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	7,30 (8,707)	5,06 (7,575)	2,24 (11,265)
	95 %-KI	(–10,75; 25,35)	(–10,66; 20,78)	(–21,20; 25,68)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–2,70 (3,974)	2,49 (3,349)	–5,19 (4,552)
	95 %-KI	(–10,88; 5,48)	(–4,43; 9,41)	(–14,72; 4,34)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–2,70 (3,480)	2,49 (2,895)	–5,19 (3,769)
	95 %-KI	(–9,88; 4,48)	(–3,51; 8,49)	(–13,16; 2,78)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,63 (4,663)	5,05 (3,974)	–4,42 (5,590)
	95 %-KI	(–8,99; 10,25)	(–3,17; 13,28)	(–16,10; 7,26)

Ethnizität	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
p-Wert Interaktion Behandlung X Ethnizität = 0,9769				
p-Wert Interaktion Behandlung X Ethnizität X Studienvisite = 0,2145				
Diarrhö				
Asiatisch	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,53 (1,816)	–3,02 (1,836)	–0,51 (2,136)
	95 %-KI	(–7,12; 0,06)	(–6,65; 0,61)	(–4,73; 3,72)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,99 (1,824)	–3,85 (1,870)	–1,14 (2,171)
	95 %-KI	(–8,60; –1,39)	(–7,55; –0,16)	(–5,44; 3,16)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–6,38 (2,082)	–3,61 (2,177)	–2,77 (2,636)
	95 %-KI	(–10,49; –2,27)	(–7,91; 0,69)	(–7,99; 2,44)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,61 (2,342)	–4,18 (2,507)	0,58 (3,108)
	95 %-KI	(–8,23; 1,02)	(–9,14; 0,77)	(–5,58; 6,73)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,53 (2,197)	–3,11 (2,338)	–1,42 (2,857)
	95 %-KI	(–8,87; –0,19)	(–7,73; 1,51)	(–7,08; 4,23)
Kaukasisch	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–7,11 (1,969)	2,47 (1,883)	–9,58 (2,575)
	95 %-KI	(–11,02; –3,20)	(–1,26; 6,20)	(–14,70; –4,47)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,75 (2,065)	–3,40 (1,983)	–1,35 (2,719)
	95 %-KI	(–8,85; –0,65)	(–7,33; 0,53)	(–6,75; 4,06)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,75 (1,831)	–4,68 (1,804)	–0,07 (2,411)
	95 %-KI	(–8,38; –1,11)	(–8,25; –1,10)	(–4,86; 4,72)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,20 (2,479)	–2,04 (2,390)	–1,15 (3,326)
	95 %-KI	(–8,12; 1,73)	(–6,79; 2,70)	(–7,77; 5,46)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–7,95 (1,354)	–4,66 (1,370)	–3,30 (1,711)
	95 %-KI	(–10,64; –5,27)	(–7,37; –1,94)	(–6,70; 0,10)
Sonstige	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,92 (4,616)	–5,24 (3,773)	1,32 (4,782)

Ethnizität	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	95 %-KI	(–13,27; 5,42)	(–12,88; 2,39)	(–8,24; 10,88)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,92 (4,507)	2,44 (3,773)	–6,37 (4,677)
	95 %-KI	(–13,07; 5,22)	(–5,20; 10,08)	(–15,73; 2,99)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,92 (4,507)	–5,24 (3,773)	1,32 (4,677)
	95 %-KI	(–13,07; 5,22)	(–12,88; 2,39)	(–8,04; 10,68)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,92 (4,507)	2,44 (3,773)	–6,37 (4,677)
	95 %-KI	(–13,07; 5,22)	(–5,20; 10,08)	(–15,73; 2,99)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,92 (4,507)	5,01 (3,773)	–8,93 (4,677)
	95 %-KI	(–13,07; 5,22)	(–2,63; 12,65)	(–18,30; 0,43)
p-Wert Interaktion Behandlung X Ethnizität = 0,4739				
p-Wert Interaktion Behandlung X Ethnizität X Studienvisite = 0,0230				
Finanzielle Schwierigkeiten				
Asiatisch	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–8,15 (2,869)	–6,47 (2,880)	–1,68 (3,264)
	95 %-KI	(–13,83; –2,47)	(–12,18; –0,77)	(–8,15; 4,79)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–9,75 (2,933)	–8,00 (2,980)	–1,74 (3,404)
	95 %-KI	(–15,54; –3,95)	(–13,89; –2,11)	(–8,48; 5,00)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–13,91 (2,999)	–12,91 (3,055)	–1,00 (3,524)
	95 %-KI	(–19,84; –7,98)	(–18,95; –6,87)	(–7,98; 5,98)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–13,45 (3,053)	–10,35 (3,138)	–3,10 (3,641)
	95 %-KI	(–19,48; –7,41)	(–16,55; –4,14)	(–10,31; 4,11)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–15,76 (3,078)	–12,19 (3,179)	–3,57 (3,694)
	95 %-KI	(–21,85; –9,68)	(–18,48; –5,90)	(–10,89; 3,75)
Kaukasisch	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,50 (3,489)	–3,92 (3,413)	0,42 (4,502)
	95 %-KI	(–10,42; 3,42)	(–10,69; 2,84)	(–8,52; 9,36)
	Tag 29			

Ethnizität	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	LS-Mittelwert (SEM)	–9,12 (2,826)	–7,19 (2,875)	–1,93 (3,562)
	95 %-KI	(–14,73; –3,52)	(–12,89; –1,49)	(–9,00; 5,14)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–8,35 (2,792)	–10,64 (2,869)	2,29 (3,533)
	95 %-KI	(–13,89; –2,81)	(–16,33; –4,96)	(–4,72; 9,31)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–9,12 (2,828)	–7,82 (2,899)	–1,30 (3,587)
	95 %-KI	(–14,73; –3,51)	(–13,56; –2,07)	(–8,42; 5,82)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–6,76 (2,812)	–8,50 (2,863)	1,74 (3,549)
	95 %-KI	(–12,34; –1,18)	(–14,17; –2,83)	(–5,31; 8,79)
Sonstige	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–2,61 (7,693)	–16,31 (6,186)	13,70 (8,902)
	95 %-KI	(–18,39; 13,17)	(–29,07; –3,56)	(–4,83; 32,23)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–28,17 (5,561)	–11,18 (4,460)	–16,99 (5,714)
	95 %-KI	(–39,54; –16,80)	(–20,32; –2,04)	(–28,85; –5,13)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–28,15 (7,821)	–16,31 (6,569)	–11,84 (9,281)
	95 %-KI	(–44,21; –12,09)	(–29,86; –2,77)	(–31,15; 7,47)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–24,82 (9,888)	–24,01 (8,444)	–0,81 (12,285)
	95 %-KI	(–45,28; –4,36)	(–41,55; –6,48)	(–26,48; 24,87)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–18,17 (9,990)	–26,57 (8,536)	8,40 (12,430)
	95 %-KI	(–38,82; 2,48)	(–44,27; –8,86)	(–17,54; 34,33)
p-Wert Interaktion Behandlung X Ethnizität = 0,7904				
p-Wert Interaktion Behandlung X Ethnizität X Studienvisite = 0,0187				

Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

Die Schätzer basieren auf einem MMRM, das die Behandlungsgruppe, die beobachteten Stratifizierungsmerkmale zur Randomisierung (Transfusionsvorgeschichte und Screening-LDH-Spiegel), den Wert der jeweiligen Subskala des EORTC QLQ-C30 zur Baseline, die Studienvisite und die Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe beinhaltet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet.

Die p-Werte resultieren aus der MMRM-Analyse mit den zusätzlichen Interaktionstermen Behandlung X Ethnizität und Behandlung X Ethnizität X Studienvisite.

Die Werte jeder Subskala des EORTC QLQ-C30 reichen von 0 bis 100 %, wobei höhere Werte einen höheren Grad einer Response anzeigen. Somit zeigt ein hoher Wert in einer Funktionsskala einen höheren Funktionsgrad an, gleichzeitig zeigt ein hoher Wert in einer Symptomskala auch einen höheren Grad der Symptomatik bzw. der

Ethnizität	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Schwierigkeit an.				

Tabelle 4-274 zeigt die Ergebnisse der für die Studie ALXN1210-PNH-301 explorativ, post-hoc anhand des MMRM durchgeführten Subgruppenanalyse nach Ethnizität hinsichtlich einer Veränderung der Werte der Subskalen des EORTC QLQ-C30 bis Tag 183 (Woche 26) relativ zur Baseline.

Die Interaktion zwischen der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) und der Ethnizität (asiatisch, kaukasisch, Sonstige) war in allen Subskalen des EORTC QLQ-C30 statistisch nicht signifikant ($p \geq 0{,}1119$). Auch die Dreifachinteraktion von Behandlung, Ethnizität und Studienvisite war in fast allen Subskalen statistisch nicht signifikant ($p \geq 0{,}0619$). Lediglich in den Subskalen *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität* ($p = 0{,}0470$), *Diarrhö* ($p = 0{,}0230$) und *Finanzielle Schwierigkeiten* ($p = 0{,}0187$) erreichte die Dreifachinteraktion von Behandlung, Ethnizität und Studienvisite nominelle Signifikanz. Bei der Interpretation dieser Ergebnisse sind jedoch die große Zahl an post-hoc durchgeführten Subgruppenanalysen sowie deren explorative Natur zu berücksichtigen. Zudem liegt keine medizinische Rationale vor für eine voneinander abweichende Reaktion der Patienten unterschiedlicher Ethnizität. Auch waren die Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach Ethnizität zwischen den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 nicht konsistent, sodass insgesamt keine Effektmodifikation durch die Ethnizität angenommen werden kann.

Somit lag in Studie ALXN1210-PNH-301 in keiner der Subskalen des EORTC QLQ-C30 eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnizität vor.

ALXN1210-PNH-302

Tabelle 4-275: Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Veränderung der Werte in den einzelnen Subskalen des EORTC QLQ-C30 zur Baseline bis Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM nach Ethnizität aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab

Ethnizität	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität				
Asiatisch	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	8,02 (2,764)	4,13 (3,326)	3,89 (3,756)
	95 %-KI	(2,45; 13,58)	(–2,56; 10,82)	(–3,70; 11,47)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	7,66 (3,076)	1,50 (3,643)	6,16 (4,259)
	95 %-KI	(1,46; 13,85)	(–5,82; 8,82)	(–2,45; 14,76)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	4,77 (2,504)	5,45 (3,067)	–0,69 (3,329)

Ethnizität	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	95 %-KI	(–0,29; 9,82)	(–0,73; 11,63)	(–7,42; 6,04)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,50 (3,845)	–1,58 (4,439)	3,09 (5,467)
	95 %-KI	(–6,25; 9,26)	(–10,51; 7,34)	(–7,97; 14,15)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,77 (3,716)	–1,57 (4,304)	2,34 (5,267)
	95 %-KI	(–6,71; 8,25)	(–10,22; 7,07)	(–8,29; 12,98)
Kaukasisch	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,62 (2,215)	–1,05 (2,080)	1,67 (2,723)
	95 %-KI	(–3,76; 5,01)	(–5,16; 3,07)	(–3,73; 7,07)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	4,08 (1,848)	–0,08 (1,658)	4,16 (2,103)
	95 %-KI	(0,42; 7,73)	(–3,37; 3,20)	(–0,01; 8,33)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,32 (2,170)	–3,67 (1,959)	4,99 (2,609)
	95 %-KI	(–2,97; 5,61)	(–7,54; 0,21)	(–0,19; 10,16)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,01 (2,256)	–2,04 (2,044)	2,03 (2,737)
	95 %-KI	(–4,47; 4,45)	(–6,09; 2,00)	(–3,39; 7,46)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	5,15 (2,146)	–2,03 (1,949)	7,19 (2,582)
	95 %-KI	(0,91; 9,40)	(–5,89; 1,82)	(2,07; 12,31)
Sonstige	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,17 (2,439)	–8,19 (2,808)	4,02 (3,174)
	95 %-KI	(–9,09; 0,74)	(–13,85; –2,53)	(–2,41; 10,45)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,10 (2,746)	–1,27 (3,102)	–2,83 (3,638)
	95 %-KI	(–9,62; 1,42)	(–7,51; 4,97)	(–10,19; 4,52)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,75 (3,110)	1,73 (3,573)	–5,48 (4,289)
	95 %-KI	(–9,99; 2,49)	(–5,45; 8,91)	(–14,15; 3,18)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,92 (3,008)	–0,46 (3,378)	–1,46 (4,057)
	95 %-KI	(–7,96; 4,13)	(–7,25; 6,34)	(–9,67; 6,74)
	Tag 183			

Ethnizität	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,34 (3,968)	–4,63 (4,526)	1,29 (5,677)
	95 %-KI	(–11,32; 4,64)	(–13,74; 4,48)	(–10,18; 12,76)
p-Wert Interaktion Behandlung X Ethnizität = 0,4745				
p-Wert Interaktion Behandlung X Ethnizität X Studienvisite = 0,0514				
Körperliche Funktion				
Asiatisch	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	6,26 (1,711)	1,85 (2,060)	4,42 (2,347)
	95 %-KI	(2,82; 9,71)	(–2,30; 5,99)	(–0,33; 9,16)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	9,75 (1,861)	1,49 (2,212)	8,25 (2,587)
	95 %-KI	(6,00; 13,50)	(–2,95; 5,94)	(3,02; 13,48)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	7,72 (2,099)	2,19 (2,457)	5,52 (2,962)
	95 %-KI	(3,49; 11,95)	(–2,74; 7,13)	(–0,47; 11,51)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	8,30 (2,805)	1,49 (3,198)	6,80 (4,054)
	95 %-KI	(2,64; 13,95)	(–4,94; 7,93)	(–1,38; 14,99)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	8,88 (1,688)	4,30 (2,037)	4,58 (2,309)
	95 %-KI	(5,48; 12,28)	(0,20; 8,39)	(–0,08; 9,25)
Kaukasisch	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,37 (1,815)	0,43 (1,686)	–0,06 (2,245)
	95 %-KI	(–3,22; 3,96)	(–2,91; 3,77)	(–4,51; 4,39)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,05 (1,380)	2,43 (1,227)	–0,38 (1,529)
	95 %-KI	(–0,69; 4,78)	(–0,00; 4,86)	(–3,41; 2,65)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,39 (1,651)	–0,29 (1,481)	2,68 (1,958)
	95 %-KI	(–0,88; 5,65)	(–3,22; 2,64)	(–1,20; 6,56)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,57 (1,532)	0,09 (1,373)	1,48 (1,775)
	95 %-KI	(–1,46; 4,60)	(–2,63; 2,81)	(–2,04; 5,00)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,53 (1,472)	0,83 (1,331)	1,69 (1,692)
	95 %-KI	(–0,39; 5,44)	(–1,80; 3,47)	(–1,66; 5,05)

Ethnizität	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Sonstige	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,35 (1,310)	2,79 (1,504)	–1,44 (1,568)
	95 %-KI	(–1,30; 4,00)	(–0,25; 5,83)	(–4,61; 1,73)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,91 (1,458)	1,30 (1,676)	0,61 (1,843)
	95 %-KI	(–1,02; 4,85)	(–2,07; 4,67)	(–3,12; 4,34)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,00 (2,219)	1,77 (2,619)	–0,76 (3,200)
	95 %-KI	(–3,46; 5,47)	(–3,51; 7,04)	(–7,24; 5,71)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,30 (1,681)	0,57 (1,893)	–0,27 (2,204)
	95 %-KI	(–3,08; 3,68)	(–3,24; 4,38)	(–4,73; 4,20)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,90 (1,575)	0,94 (1,790)	0,96 (2,033)
	95 %-KI	(–1,26; 5,07)	(–2,66; 4,54)	(–3,15; 5,07)
p-Wert Interaktion Behandlung X Ethnizität = 0,0696				
p-Wert Interaktion Behandlung X Ethnizität X Studienvisite = 0,9166				
Rollenfunktion				
Asiatisch	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	6,75 (2,683)	3,97 (3,333)	2,78 (3,572)
	95 %-KI	(1,33; 12,17)	(–2,75; 10,69)	(–4,45; 10,01)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	8,20 (3,721)	–0,41 (4,377)	8,61 (5,240)
	95 %-KI	(0,70; 15,69)	(–9,21; 8,38)	(–1,98; 19,20)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	11,82 (3,060)	2,21 (3,705)	9,60 (4,189)
	95 %-KI	(5,65; 17,98)	(–5,24; 9,66)	(1,14; 18,07)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	8,19 (5,221)	–0,41 (5,950)	8,61 (7,558)
	95 %-KI	(–2,34; 18,73)	(–12,39; 11,56)	(–6,67; 23,89)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	9,65 (3,413)	5,72 (4,062)	3,92 (4,754)
	95 %-KI	(2,76; 16,53)	(–2,44; 13,89)	(–5,70; 13,54)
Kaukasisch	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,90 (2,559)	1,19 (2,394)	–0,29 (3,125)

Ethnizität	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	95 %-KI	(–4,16; 5,96)	(–3,54; 5,92)	(–6,48; 5,91)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	4,68 (2,082)	3,61 (1,860)	1,07 (2,309)
	95 %-KI	(0,56; 8,81)	(–0,07; 7,30)	(–3,51; 5,65)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	3,13 (2,858)	–1,99 (2,571)	5,11 (3,506)
	95 %-KI	(–2,53; 8,78)	(–7,08; 3,10)	(–1,84; 12,07)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,83 (2,658)	–0,03 (2,389)	2,86 (3,207)
	95 %-KI	(–2,43; 8,09)	(–4,75; 4,70)	(–3,50; 9,21)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	4,84 (2,531)	0,43 (2,309)	4,42 (3,045)
	95 %-KI	(–0,17; 9,85)	(–4,14; 5,00)	(–1,63; 10,46)
Sonstige	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,31 (2,197)	–0,43 (2,542)	–3,87 (3,014)
	95 %-KI	(–8,73; 0,11)	(–5,56; 4,69)	(–9,97; 2,22)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–5,01 (2,407)	0,51 (2,675)	–5,52 (3,211)
	95 %-KI	(–9,84; –0,17)	(–4,87; 5,89)	(–12,01; 0,97)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–8,57 (3,309)	2,99 (3,817)	–11,56 (4,787)
	95 %-KI	(–15,22; –1,92)	(–4,70; 10,68)	(–21,23; –1,88)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–8,05 (3,281)	6,61 (3,647)	–14,66 (4,630)
	95 %-KI	(–14,66; –1,44)	(–0,76; 13,98)	(–24,05; –5,28)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–2,92 (3,690)	–6,35 (4,172)	3,42 (5,328)
	95 %-KI	(–10,35; 4,50)	(–14,76; 2,06)	(–7,35; 14,19)
p-Wert Interaktion Behandlung X Ethnizität = 0,1259				
p-Wert Interaktion Behandlung X Ethnizität X Studienvisite = 0,1597				
Emotionale Funktion				
Asiatisch	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	5,93 (2,530)	–0,89 (2,934)	6,82 (3,504)
	95 %-KI	(0,83; 11,03)	(–6,78; 5,01)	(–0,27; 13,91)
	Tag 29			

Ethnizität	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	LS-Mittelwert (SEM)	4,48 (3,175)	–0,02 (3,614)	4,50 (4,519)
	95 %-KI	(–1,92; 10,88)	(–7,29; 7,25)	(–4,64; 13,63)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	7,01 (1,704)	4,37 (2,091)	2,65 (2,133)
	95 %-KI	(3,56; 10,46)	(0,13; 8,60)	(–1,67; 6,96)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,13 (3,039)	3,93 (3,470)	–3,80 (4,307)
	95 %-KI	(–5,99; 6,25)	(–3,04; 10,91)	(–12,50; 4,90)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	3,75 (2,898)	2,19 (3,321)	1,56 (4,087)
	95 %-KI	(–2,09; 9,58)	(–4,49; 8,86)	(–6,69; 9,82)
Kaukasisch	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,96 (1,998)	6,26 (1,837)	–3,30 (2,226)
	95 %-KI	(–1,00; 6,92)	(2,63; 9,90)	(–7,72; 1,12)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	4,21 (2,282)	5,73 (2,045)	–1,52 (2,652)
	95 %-KI	(–0,30; 8,72)	(1,68; 9,77)	(–6,77; 3,74)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	4,69 (2,047)	4,52 (1,838)	0,18 (2,288)
	95 %-KI	(0,64; 8,75)	(0,88; 8,16)	(–4,36; 4,71)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	5,44 (2,507)	3,52 (2,260)	1,92 (3,003)
	95 %-KI	(0,48; 10,40)	(–0,96; 7,99)	(–4,04; 7,88)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	4,00 (2,162)	5,22 (1,948)	–1,22 (2,475)
	95 %-KI	(–0,28; 8,28)	(1,36; 9,07)	(–6,12; 3,69)
Sonstige	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	7,69 (3,359)	4,97 (3,811)	2,72 (4,492)
	95 %-KI	(0,94; 14,44)	(–2,69; 12,63)	(–6,34; 11,78)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	8,07 (3,094)	2,46 (3,410)	5,60 (3,928)
	95 %-KI	(1,83; 14,30)	(–4,41; 9,34)	(–2,36; 13,57)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	7,64 (3,328)	8,53 (3,742)	–0,90 (4,397)
	95 %-KI	(0,95; 14,32)	(1,01; 16,06)	(–9,77; 7,98)

Ethnizität	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	8,64 (3,081)	10,55 (3,353)	–1,91 (3,873)
	95 %-KI	(2,43; 14,84)	(3,79; 17,31)	(–9,76; 5,93)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	6,06 (3,921)	4,06 (4,388)	2,00 (5,368)
	95 %-KI	(–1,81; 13,94)	(–4,76; 12,89)	(–8,84; 12,85)
p-Wert Interaktion Behandlung X Ethnizität = 0,9571				
p-Wert Interaktion Behandlung X Ethnizität X Studienvisite = 0,0895				
Kognitive Funktion				
Asiatisch	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	4,43 (3,371)	4,78 (4,117)	–0,35 (4,391)
	95 %-KI	(–2,38; 11,23)	(–3,52; 13,08)	(–9,25; 8,54)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	5,87 (3,224)	7,42 (3,971)	–1,55 (4,139)
	95 %-KI	(–0,64; 12,38)	(–0,59; 15,44)	(–9,92; 6,82)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	8,04 (3,514)	10,05 (4,259)	–2,01 (4,632)
	95 %-KI	(0,94; 15,15)	(1,46; 18,64)	(–11,41; 7,39)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,80 (4,370)	10,93 (5,130)	–10,13 (6,031)
	95 %-KI	(–8,00; 9,60)	(0,62; 21,23)	(–22,32; 2,06)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	3,70 (3,357)	5,66 (4,103)	–1,96 (4,367)
	95 %-KI	(–3,07; 10,48)	(–2,61; 13,93)	(–10,79; 6,88)
Kaukasisch	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,51 (2,374)	2,29 (2,217)	–2,80 (2,746)
	95 %-KI	(–5,20; 4,19)	(–2,10; 6,68)	(–8,24; 2,65)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	4,05 (2,344)	1,86 (2,086)	2,19 (2,630)
	95 %-KI	(–0,59; 8,69)	(–2,27; 5,99)	(–3,02; 7,40)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	3,45 (2,363)	–0,12 (2,120)	3,58 (2,674)
	95 %-KI	(–1,22; 8,13)	(–4,32; 4,07)	(–1,72; 8,88)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,84 (2,615)	3,64 (2,353)	–0,81 (3,070)

Ethnizität	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	95 %-KI	(–2,34; 8,02)	(–1,02; 8,30)	(–6,91; 5,29)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	6,39 (2,326)	1,56 (2,092)	4,83 (2,619)
	95 %-KI	(1,79; 11,00)	(–2,58; 5,70)	(–0,37; 10,03)
Sonstige	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,00 (1,837)	–5,52 (2,105)	2,52 (2,466)
	95 %-KI	(–6,70; 0,69)	(–9,76; –1,28)	(–2,48; 7,51)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–5,15 (2,204)	–4,24 (2,498)	–0,91 (3,058)
	95 %-KI	(–9,59; –0,70)	(–9,28; 0,81)	(–7,12; 5,30)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,35 (2,206)	–4,07 (2,541)	–0,27 (3,087)
	95 %-KI	(–8,78; 0,09)	(–9,19; 1,04)	(–6,52; 5,97)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,52 (1,947)	–0,42 (2,157)	–0,10 (2,576)
	95 %-KI	(–4,44; 3,41)	(–4,78; 3,93)	(–5,33; 5,14)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–2,01 (1,972)	–3,20 (2,192)	1,19 (2,623)
	95 %-KI	(–5,97; 1,95)	(–7,61; 1,21)	(–4,11; 6,49)
p-Wert Interaktion Behandlung X Ethnizität = 0,3887				
p-Wert Interaktion Behandlung X Ethnizität X Studienvisite = 0,1000				
Soziale Funktion				
Asiatisch	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	6,39 (3,067)	–0,45 (3,765)	6,84 (4,103)
	95 %-KI	(0,19; 12,58)	(–8,04; 7,14)	(–1,49; 15,16)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	4,94 (4,028)	3,04 (4,736)	1,89 (5,649)
	95 %-KI	(–3,18; 13,05)	(–6,47; 12,56)	(–9,52; 13,31)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	10,01 (3,616)	4,81 (4,315)	5,20 (4,994)
	95 %-KI	(2,70; 17,31)	(–3,88; 13,50)	(–4,93; 15,33)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	4,93 (5,185)	9,20 (5,944)	–4,26 (7,447)
	95 %-KI	(–5,54; 15,41)	(–2,78; 21,17)	(–19,35; 10,83)
	Tag 183			

Ethnizität	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	LS-Mittelwert (SEM)	12,91 (3,222)	7,44 (3,919)	5,46 (4,357)
	95 %-KI	(6,38; 19,44)	(–0,47; 15,36)	(–3,42; 14,34)
Kaukasisch	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	8,85 (2,240)	9,14 (2,085)	–0,29 (2,530)
	95 %-KI	(4,42; 13,28)	(5,02; 13,27)	(–5,31; 4,73)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	10,22 (2,446)	8,55 (2,191)	1,67 (2,813)
	95 %-KI	(5,38; 15,06)	(4,22; 12,89)	(–3,91; 7,24)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	9,39 (2,604)	6,54 (2,350)	2,85 (3,073)
	95 %-KI	(4,24; 14,54)	(1,89; 11,19)	(–3,24; 8,94)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	10,42 (2,738)	6,20 (2,475)	4,22 (3,274)
	95 %-KI	(5,00; 15,84)	(1,30; 11,09)	(–2,27; 10,71)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	8,60 (2,404)	8,87 (2,175)	–0,27 (2,768)
	95 %-KI	(3,85; 13,36)	(4,57; 13,18)	(–5,76; 5,22)
Sonstige	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,84 (2,665)	0,64 (2,994)	2,20 (3,556)
	95 %-KI	(–2,53; 8,21)	(–5,40; 6,67)	(–5,00; 9,41)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,11 (3,076)	–1,62 (3,448)	3,72 (4,226)
	95 %-KI	(–4,13; 8,35)	(–8,62; 5,39)	(–4,90; 12,35)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	3,64 (2,540)	0,07 (2,812)	3,57 (3,290)
	95 %-KI	(–1,45; 8,74)	(–5,58; 5,72)	(–3,07; 10,21)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	3,00 (2,168)	4,21 (2,308)	–1,22 (2,552)
	95 %-KI	(–1,37; 7,37)	(–0,44; 8,87)	(–6,38; 3,95)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,91 (3,203)	8,84 (3,586)	–5,93 (4,425)
	95 %-KI	(–3,55; 9,36)	(1,60; 16,08)	(–14,91; 3,05)
p-Wert Interaktion Behandlung X Ethnizität = 0,8951				
p-Wert Interaktion Behandlung X Ethnizität X Studienvisite = 0,2359				
Fatigue				

Ethnizität	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Asiatisch	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–10,48 (2,606)	–0,90 (3,213)	–9,57 (3,460)
	95 %-KI	(–15,73; –5,22)	(–7,38; 5,57)	(–16,57; –2,58)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–11,93 (2,960)	–1,49 (3,566)	–10,44 (4,041)
	95 %-KI	(–17,89; –5,96)	(–8,66; 5,68)	(–18,61; –2,27)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–8,54 (3,793)	–0,90 (4,418)	–7,64 (5,363)
	95 %-KI	(–16,18; –0,90)	(–9,78; 7,98)	(–18,48; 3,20)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–6,12 (4,732)	–0,90 (5,405)	–5,22 (6,816)
	95 %-KI	(–15,67; 3,42)	(–11,78; 9,97)	(–19,00; 8,56)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–9,51 (3,361)	–4,41 (3,973)	–5,10 (4,684)
	95 %-KI	(–16,28; –2,74)	(–12,39; 3,57)	(–14,56; 4,37)
Kaukasisch	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,24 (2,570)	–3,62 (2,381)	2,38 (3,111)
	95 %-KI	(–6,32; 3,84)	(–8,32; 1,09)	(–3,79; 8,54)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–6,53 (2,210)	–4,41 (1,971)	–2,13 (2,494)
	95 %-KI	(–10,90; –2,16)	(–8,31; –0,50)	(–7,07; 2,82)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,02 (2,573)	1,98 (2,311)	–2,00 (3,067)
	95 %-KI	(–5,11; 5,07)	(–2,60; 6,55)	(–8,08; 4,08)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,45 (2,775)	–0,24 (2,495)	–4,21 (3,372)
	95 %-KI	(–9,94; 1,04)	(–5,18; 4,70)	(–10,89; 2,48)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–6,38 (2,268)	–1,43 (2,054)	–4,95 (2,613)
	95 %-KI	(–10,87; –1,89)	(–5,50; 2,64)	(–10,13; 0,24)
Sonstige	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	3,24 (3,973)	8,88 (4,465)	–5,64 (4,863)
	95 %-KI	(–4,77; 11,25)	(–0,12; 17,88)	(–15,49; 4,20)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,92 (4,101)	3,83 (4,571)	–2,92 (5,033)

Ethnizität	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	95 %-KI	(–7,34; 9,17)	(–5,36; 13,03)	(–13,10; 7,26)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,10 (4,286)	1,71 (4,744)	–0,61 (5,314)
	95 %-KI	(–7,50; 9,71)	(–7,83; 11,25)	(–11,36; 10,14)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	4,76 (4,792)	3,74 (5,307)	1,02 (6,225)
	95 %-KI	(–4,87; 14,40)	(–6,94; 14,43)	(–11,59; 13,63)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,77 (4,527)	7,45 (5,041)	–4,68 (5,791)
	95 %-KI	(–6,32; 11,86)	(–2,68; 17,59)	(–16,39; 7,02)
p-Wert Interaktion Behandlung X Ethnizität = 0,4095				
p-Wert Interaktion Behandlung X Ethnizität X Studienvisite = 0,4609				
Übelkeit und Erbrechen				
Asiatisch	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–2,44 (1,022)	–1,78 (1,232)	–0,66 (1,394)
	95 %-KI	(–4,51; –0,36)	(–4,26; 0,71)	(–3,50; 2,18)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,16 (1,087)	–2,65 (1,298)	–0,51 (1,499)
	95 %-KI	(–5,36; –0,96)	(–5,27; –0,04)	(–3,55; 2,54)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,71 (1,238)	–2,65 (1,452)	0,94 (1,738)
	95 %-KI	(–4,22; 0,79)	(–5,58; 0,27)	(–2,59; 4,47)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,99 (1,549)	–3,53 (1,777)	2,55 (2,222)
	95 %-KI	(–4,12; 2,14)	(–7,11; 0,05)	(–1,96; 7,05)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,71 (1,489)	–0,90 (1,714)	–0,81 (2,130)
	95 %-KI	(–4,71; 1,29)	(–4,35; 2,54)	(–5,11; 3,50)
Kaukasisch	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,72 (1,311)	0,84 (1,234)	1,87 (1,706)
	95 %-KI	(0,12; 5,31)	(–1,60; 3,28)	(–1,51; 5,26)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,25 (0,798)	–0,28 (0,709)	0,02 (0,906)
	95 %-KI	(–1,83; 1,33)	(–1,68; 1,13)	(–1,77; 1,82)
	Tag 71			

Ethnizität	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,27 (1,028)	0,79 (0,925)	–1,06 (1,261)
	95 %-KI	(–2,31; 1,76)	(–1,04; 2,62)	(–3,56; 1,44)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,42 (2,259)	4,13 (2,040)	–3,71 (2,990)
	95 %-KI	(–4,05; 4,90)	(0,09; 8,17)	(–9,63; 2,22)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,77 (1,709)	1,24 (1,579)	0,53 (2,257)
	95 %-KI	(–1,61; 5,16)	(–1,89; 4,37)	(–3,94; 5,01)
Sonstige	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,82 (0,886)	0,20 (1,028)	1,62 (1,241)
	95 %-KI	(0,04; 3,60)	(–1,87; 2,27)	(–0,89; 4,13)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,12 (1,009)	0,81 (1,162)	0,31 (1,427)
	95 %-KI	(–0,91; 3,15)	(–1,53; 3,15)	(–2,58; 3,20)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,35 (1,549)	2,76 (1,834)	–0,41 (2,336)
	95 %-KI	(–0,77; 5,48)	(–0,94; 6,46)	(–5,14; 4,32)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,14 (1,367)	2,69 (1,543)	–1,54 (1,978)
	95 %-KI	(–1,61; 3,90)	(–0,43; 5,80)	(–5,54; 2,46)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,12 (1,356)	1,76 (1,549)	–0,64 (1,974)
	95 %-KI	(–1,61; 3,85)	(–1,37; 4,88)	(–4,63; 3,36)
p-Wert Interaktion Behandlung X Ethnizität = 0,9020				
p-Wert Interaktion Behandlung X Ethnizität X Studienvisite = 0,8762				
Schmerzen				
Asiatisch	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–6,55 (2,090)	–2,72 (2,530)	–3,84 (2,853)
	95 %-KI	(–10,76; –2,34)	(–7,80; 2,37)	(–9,60; 1,93)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–7,28 (2,573)	–4,48 (3,021)	–2,81 (3,621)
	95 %-KI	(–12,46; –2,10)	(–10,54; 1,59)	(–10,12; 4,51)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–8,73 (1,719)	–4,48 (2,166)	–4,26 (2,239)
	95 %-KI	(–12,21; –5,26)	(–8,85; –0,10)	(–8,79; 0,27)

Ethnizität	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–2,93 (3,861)	–0,96 (4,377)	–1,97 (5,606)
	95 %-KI	(–10,72; 4,86)	(–9,78; 7,85)	(–13,30; 9,37)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,38 (2,644)	–1,85 (3,095)	–2,54 (3,733)
	95 %-KI	(–9,71; 0,94)	(–8,07; 4,37)	(–10,08; 5,01)
Kaukasisch	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,57 (2,233)	–0,98 (2,085)	3,54 (2,704)
	95 %-KI	(–1,85; 6,98)	(–5,10; 3,15)	(–1,82; 8,90)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,60 (2,027)	–3,16 (1,798)	3,76 (2,324)
	95 %-KI	(–3,41; 4,61)	(–6,72; 0,40)	(–0,85; 8,37)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–2,08 (2,419)	1,53 (2,172)	–3,61 (2,940)
	95 %-KI	(–6,86; 2,71)	(–2,76; 5,83)	(–9,44; 2,22)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–2,07 (2,501)	0,94 (2,246)	–3,01 (3,057)
	95 %-KI	(–7,02; 2,88)	(–3,50; 5,39)	(–9,08; 3,05)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,67 (2,401)	1,52 (2,174)	–2,19 (2,926)
	95 %-KI	(–5,43; 4,08)	(–2,79; 5,83)	(–8,01; 3,62)
Sonstige	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	5,36 (3,299)	3,69 (3,633)	1,67 (4,125)
	95 %-KI	(–1,31; 12,03)	(–3,66; 11,04)	(–6,73; 10,07)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	5,88 (3,627)	5,29 (3,929)	0,59 (4,615)
	95 %-KI	(–1,40; 13,16)	(–2,62; 13,19)	(–8,73; 9,91)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	8,69 (4,581)	0,22 (5,249)	8,47 (6,417)
	95 %-KI	(–0,54; 17,93)	(–10,39; 10,82)	(–4,56; 21,51)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	9,98 (4,674)	–0,35 (5,108)	10,32 (6,380)
	95 %-KI	(0,56; 19,39)	(–10,66; 9,97)	(–2,62; 23,27)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	5,89 (4,781)	4,28 (5,374)	1,61 (6,666)

Ethnizität	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	95 %-KI	(–3,74; 15,51)	(–6,56; 15,12)	(–11,90; 15,12)
p-Wert Interaktion Behandlung X Ethnizität = 0,4068				
p-Wert Interaktion Behandlung X Ethnizität X Studienvisite = 0,5418				
Dyspnoe				
Asiatisch	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–5,33 (3,904)	0,80 (4,797)	–6,13 (5,382)
	95 %-KI	(–13,20; 2,54)	(–8,86; 10,46)	(–16,99; 4,73)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–6,78 (3,932)	–0,95 (4,825)	–5,83 (5,428)
	95 %-KI	(–14,70; 1,15)	(–10,67; 8,76)	(–16,78; 5,13)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–5,33 (4,263)	–2,71 (5,154)	–2,62 (5,955)
	95 %-KI	(–13,91; 3,25)	(–13,07; 7,65)	(–14,63; 9,39)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–2,44 (4,256)	–6,21 (5,147)	3,78 (5,943)
	95 %-KI	(–11,01; 6,14)	(–16,56; 4,14)	(–8,22; 15,77)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,88 (4,139)	–6,21 (5,030)	2,33 (5,758)
	95 %-KI	(–12,22; 4,46)	(–16,33; 3,91)	(–9,30; 13,95)
Kaukasisch	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,51 (2,823)	–0,73 (2,639)	0,22 (3,467)
	95 %-KI	(–6,09; 5,08)	(–5,95; 4,50)	(–6,66; 7,09)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,43 (2,424)	–1,00 (2,168)	–2,43 (2,778)
	95 %-KI	(–8,22; 1,37)	(–5,29; 3,29)	(–7,94; 3,08)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–2,47 (2,544)	2,88 (2,289)	–5,36 (2,974)
	95 %-KI	(–7,51; 2,56)	(–1,65; 7,41)	(–11,25; 0,54)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,78 (2,623)	0,69 (2,360)	–2,48 (3,096)
	95 %-KI	(–6,97; 3,40)	(–3,98; 5,36)	(–8,62; 3,66)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–2,47 (2,676)	2,48 (2,443)	–4,95 (3,207)
	95 %-KI	(–7,77; 2,83)	(–2,36; 7,31)	(–11,31; 1,41)
Sonstige	**Tag 8**			

Ethnizität	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	LS-Mittelwert (SEM)	0,15 (3,872)	–0,78 (4,502)	0,93 (5,190)
	95 %-KI	(–7,65; 7,94)	(–9,84; 8,28)	(–9,55; 11,41)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,53 (3,412)	2,80 (3,806)	–1,27 (4,177)
	95 %-KI	(–5,36; 8,42)	(–4,88; 10,48)	(–9,72; 7,19)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,15 (3,909)	–3,20 (4,436)	2,05 (5,120)
	95 %-KI	(–9,00; 6,69)	(–12,12; 5,71)	(–8,28; 12,39)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	4,47 (4,762)	–2,75 (5,310)	7,22 (6,493)
	95 %-KI	(–5,11; 14,05)	(–13,44; 7,94)	(–5,92; 20,35)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,24 (4,807)	4,66 (5,437)	–5,90 (6,630)
	95 %-KI	(–10,89; 8,42)	(–6,26; 15,59)	(–19,28; 7,48)
p-Wert Interaktion Behandlung X Ethnizität = 0,6018				
p-Wert Interaktion Behandlung X Ethnizität X Studienvisite = 0,4572				
Schlaflosigkeit				
Asiatisch	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,87 (3,508)	–5,86 (4,180)	0,99 (4,858)
	95 %-KI	(–11,95; 2,21)	(–14,27; 2,55)	(–8,86; 10,83)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–7,78 (3,384)	–2,35 (4,054)	–5,42 (4,659)
	95 %-KI	(–14,59; –0,96)	(–10,50; 5,79)	(–14,84; 4,00)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–6,33 (3,555)	–2,35 (4,227)	–3,97 (4,932)
	95 %-KI	(–13,49; 0,83)	(–10,85; 6,14)	(–13,94; 6,00)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,43 (3,712)	–2,36 (4,388)	–1,07 (5,182)
	95 %-KI	(–10,91; 4,05)	(–11,17; 6,46)	(–11,54; 9,41)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,43 (3,107)	–4,11 (3,776)	0,68 (4,211)
	95 %-KI	(–9,69; 2,83)	(–11,71; 3,48)	(–7,83; 9,19)
Kaukasisch	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–2,55 (3,394)	–0,87 (3,149)	–1,68 (4,184)
	95 %-KI	(–9,26; 4,17)	(–7,10; 5,36)	(–9,97; 6,62)

Ethnizität	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–6,73 (2,936)	–7,53 (2,611)	0,79 (3,401)
	95 %-KI	(–12,54; –0,92)	(–12,69; –2,36)	(–5,95; 7,54)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–6,92 (3,015)	–4,75 (2,703)	–2,17 (3,533)
	95 %-KI	(–12,89; –0,96)	(–10,10; 0,60)	(–9,18; 4,83)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,17 (3,071)	–4,23 (2,753)	0,06 (3,619)
	95 %-KI	(–10,25; 1,90)	(–9,68; 1,22)	(–7,12; 7,23)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–6,93 (3,009)	–1,96 (2,737)	–4,97 (3,561)
	95 %-KI	(–12,89; –0,97)	(–7,38; 3,45)	(–12,03; 2,10)
Sonstige	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,50 (4,060)	0,70 (4,871)	–4,19 (5,841)
	95 %-KI	(–11,66; 4,67)	(–9,10; 10,50)	(–16,00; 7,61)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–6,28 (4,587)	3,14 (5,326)	–9,41 (6,552)
	95 %-KI	(–15,50; 2,95)	(–7,57; 13,84)	(–22,65; 3,82)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,83 (4,779)	–0,47 (5,544)	–4,36 (6,868)
	95 %-KI	(–14,44; 4,78)	(–11,62; 10,67)	(–18,22; 9,51)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–6,26 (3,182)	–5,73 (3,559)	–0,52 (4,045)
	95 %-KI	(–12,66; 0,14)	(–12,90; 1,43)	(–8,70; 7,65)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,89 (4,441)	5,39 (5,069)	–10,28 (6,239)
	95 %-KI	(–13,82; 4,04)	(–4,81; 15,59)	(–22,89; 2,34)
p-Wert Interaktion Behandlung X Ethnizität = 0,7702				
p-Wert Interaktion Behandlung X Ethnizität X Studienvisite = 0,8467				
Appetitverlust				
Asiatisch	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–7,98 (2,799)	–8,62 (3,470)	0,64 (3,628)
	95 %-KI	(–13,64; –2,33)	(–15,63; –1,62)	(–6,70; 7,98)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–10,88 (3,787)	–6,87 (4,464)	–4,01 (5,250)

Ethnizität	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	95 %-KI	(–18,53; –3,24)	(–15,86; 2,12)	(–14,66; 6,63)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–10,88 (3,556)	–6,87 (4,227)	–4,02 (4,879)
	95 %-KI	(–18,05; –3,72)	(–15,36; 1,63)	(–13,88; 5,85)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–7,98 (5,349)	–6,87 (6,099)	–1,12 (7,687)
	95 %-KI	(–18,78; 2,81)	(–19,14; 5,41)	(–16,67; 14,44)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–9,44 (4,276)	–3,36 (4,969)	–6,08 (6,022)
	95 %-KI	(–18,05; –0,82)	(–13,34; 6,63)	(–18,25; 6,09)
Kaukasisch	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,55 (2,395)	0,33 (2,206)	2,23 (2,863)
	95 %-KI	(–2,18; 7,29)	(–4,03; 4,69)	(–3,45; 7,90)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,86 (2,035)	1,00 (1,820)	–1,86 (2,254)
	95 %-KI	(–4,89; 3,17)	(–2,60; 4,60)	(–6,33; 2,60)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,49 (2,224)	3,22 (1,997)	–4,71 (2,559)
	95 %-KI	(–5,89; 2,91)	(–0,74; 7,17)	(–9,78; 0,36)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,47 (2,421)	4,89 (2,175)	–6,37 (2,866)
	95 %-KI	(–6,26; 3,31)	(0,59; 9,19)	(–12,05; –0,68)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,91 (2,231)	1,74 (2,027)	0,18 (2,593)
	95 %-KI	(–2,50; 6,33)	(–2,27; 5,75)	(–4,96; 5,32)
Sonstige	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,16 (2,169)	0,57 (2,568)	–3,73 (3,206)
	95 %-KI	(–7,57; 1,25)	(–4,64; 5,78)	(–10,27; 2,81)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,54 (2,033)	0,89 (2,353)	–5,43 (2,949)
	95 %-KI	(–8,91; –0,18)	(–4,16; 5,94)	(–11,84; 0,97)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,10 (1,490)	–1,00 (1,687)	–2,10 (2,013)
	95 %-KI	(–6,09; –0,10)	(–4,39; 2,40)	(–6,17; 1,98)
	Tag 127			

Ethnizität	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,77 (1,102)	–2,89 (1,210)	1,12 (1,308)
	95 %-KI	(–3,99; 0,45)	(–5,33; –0,45)	(–1,53; 3,77)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,77 (2,964)	2,67 (3,403)	–4,44 (4,403)
	95 %-KI	(–7,75; 4,21)	(–4,21; 9,54)	(–13,34; 4,47)
p-Wert Interaktion Behandlung X Ethnizität = 0,9729				
p-Wert Interaktion Behandlung X Ethnizität X Studienvisite = 0,8508				
Verstopfung				
Asiatisch	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–6,49 (1,349)	–2,73 (1,671)	–3,76 (1,783)
	95 %-KI	(–9,21; –3,77)	(–6,10; 0,64)	(–7,37; –0,16)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–5,04 (2,560)	–0,97 (2,919)	–4,07 (3,694)
	95 %-KI	(–10,20; 0,12)	(–6,84; 4,90)	(–11,53; 3,39)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–5,04 (2,475)	0,78 (2,829)	–5,82 (3,563)
	95 %-KI	(–10,03; –0,05)	(–4,91; 6,47)	(–13,02; 1,38)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–5,04 (3,161)	–0,97 (3,562)	–4,07 (4,610)
	95 %-KI	(–11,42; 1,34)	(–8,14; 6,20)	(–13,38; 5,25)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–2,14 (3,343)	–2,72 (3,758)	0,58 (4,885)
	95 %-KI	(–8,89; 4,60)	(–10,29; 4,84)	(–9,29; 10,45)
Kaukasisch	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,12 (2,197)	–4,53 (2,001)	4,41 (2,584)
	95 %-KI	(–4,47; 4,23)	(–8,49; –0,57)	(–0,71; 9,53)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,98 (2,042)	–5,54 (1,827)	6,51 (2,316)
	95 %-KI	(–3,07; 5,02)	(–9,15; –1,92)	(1,92; 11,11)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,62 (2,481)	–3,34 (2,232)	5,96 (2,996)
	95 %-KI	(–2,29; 7,53)	(–7,75; 1,08)	(0,02; 11,90)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–2,79 (1,946)	–4,32 (1,744)	1,53 (2,163)
	95 %-KI	(–6,64; 1,06)	(–7,77; –0,87)	(–2,76; 5,81)

Ethnizität	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,08 (2,180)	–4,94 (1,978)	4,86 (2,556)
	95 %-KI	(–4,39; 4,24)	(–8,85; –1,02)	(–0,20; 9,93)
Sonstige	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,18 (3,272)	3,09 (3,848)	–1,92 (4,592)
	95 %-KI	(–5,41; 7,76)	(–4,67; 10,85)	(–11,26; 7,42)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,38 (3,100)	4,27 (3,519)	–8,65 (4,165)
	95 %-KI	(–10,62; 1,86)	(–2,81; 11,36)	(–17,09; –0,22)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,45 (2,814)	–2,03 (3,144)	–2,42 (3,596)
	95 %-KI	(–10,11; 1,20)	(–8,35; 4,29)	(–9,69; 4,85)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,60 (3,552)	7,76 (3,979)	–9,36 (4,874)
	95 %-KI	(–8,74; 5,55)	(–0,25; 15,78)	(–19,22; 0,50)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,10 (3,986)	4,06 (4,539)	–2,97 (5,640)
	95 %-KI	(–6,92; 9,11)	(–5,08; 13,20)	(–14,37; 8,43)
p-Wert Interaktion Behandlung X Ethnizität = 0,0124				
p-Wert Interaktion Behandlung X Ethnizität X Studienvisite = 0,0354				
Diarrhö				
Asiatisch	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,93 (2,294)	–0,10 (2,718)	–1,83 (3,182)
	95 %-KI	(–6,55; 2,70)	(–5,57; 5,36)	(–8,26; 4,61)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,93 (2,480)	–3,61 (2,909)	1,68 (3,476)
	95 %-KI	(–6,93; 3,07)	(–9,45; 2,24)	(–5,35; 8,71)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,48 (2,669)	–3,61 (3,105)	3,13 (3,773)
	95 %-KI	(–5,86; 4,90)	(–9,85; 2,63)	(–4,50; 10,75)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,48 (2,285)	–8,87 (2,709)	8,38 (3,168)
	95 %-KI	(–5,09; 4,13)	(–14,32; –3,42)	(1,97; 14,80)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,92 (2,473)	–7,11 (2,901)	5,19 (3,465)

Ethnizität	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	95 %-KI	(–6,90; 3,05)	(–12,94; –1,29)	(–1,81; 12,19)
Kaukasisch	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,94 (2,019)	–1,31 (1,862)	–2,64 (2,422)
	95 %-KI	(–7,94; 0,05)	(–4,99; 2,37)	(–7,44; 2,17)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,46 (1,732)	–3,87 (1,532)	–0,59 (1,932)
	95 %-KI	(–7,89; –1,03)	(–6,90; –0,83)	(–4,42; 3,24)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–2,85 (2,062)	–2,05 (1,851)	–0,80 (2,457)
	95 %-KI	(–6,93; 1,23)	(–5,71; 1,61)	(–5,67; 4,07)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,70 (2,219)	–2,26 (1,998)	–2,44 (2,694)
	95 %-KI	(–9,09; –0,31)	(–6,22; 1,69)	(–7,78; 2,90)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,00 (1,979)	–2,20 (1,782)	–1,80 (2,339)
	95 %-KI	(–7,92; –0,08)	(–5,73; 1,33)	(–6,44; 2,84)
Sonstige	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,50 (2,737)	3,71 (3,225)	–5,20 (4,101)
	95 %-KI	(–7,02; 4,03)	(–2,80; 10,21)	(–13,50; 3,09)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–2,07 (1,967)	0,09 (2,251)	–2,16 (2,774)
	95 %-KI	(–6,04; 1,90)	(–4,45; 4,63)	(–7,79; 3,46)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,01 (2,264)	–2,40 (2,638)	3,41 (3,280)
	95 %-KI	(–3,55; 5,57)	(–7,72; 2,93)	(–3,24; 10,06)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,60 (2,143)	–2,30 (2,406)	1,70 (3,027)
	95 %-KI	(–4,92; 3,72)	(–7,15; 2,56)	(–4,44; 7,83)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–2,06 (1,474)	–2,30 (1,662)	0,23 (1,923)
	95 %-KI	(–5,03; 0,90)	(–5,64; 1,05)	(–3,66; 4,12)
p-Wert Interaktion Behandlung X Ethnizität = 0,2266				
p-Wert Interaktion Behandlung X Ethnizität X Studienvisite = 0,8974				
Finanzielle Schwierigkeiten				
Asiatisch	**Tag 8**			

Ethnizität	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	LS-Mittelwert (SEM)	0,96 (3,980)	1,75 (4,687)	–0,79 (5,468)
	95 %-KI	(–7,06; 8,99)	(–7,68; 11,18)	(–11,86; 10,29)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,96 (4,717)	1,75 (5,453)	–0,80 (6,639)
	95 %-KI	(–8,54; 10,45)	(–9,20; 12,71)	(–14,20; 12,61)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,39 (3,252)	–8,78 (3,949)	5,39 (4,274)
	95 %-KI	(–9,96; 3,18)	(–16,75; –0,82)	(–3,26; 14,05)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,94 (4,614)	–10,54 (5,344)	8,60 (6,476)
	95 %-KI	(–11,27; 7,40)	(–21,32; 0,24)	(–4,56; 21,76)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,39 (3,241)	–3,52 (3,938)	0,13 (4,254)
	95 %-KI	(–9,92; 3,14)	(–11,45; 4,41)	(–8,47; 8,73)
Kaukasisch	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,33 (2,094)	–1,57 (1,933)	2,91 (2,389)
	95 %-KI	(–2,82; 5,48)	(–5,40; 2,26)	(–1,84; 7,65)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,78 (2,389)	–2,52 (2,131)	4,30 (2,813)
	95 %-KI	(–2,95; 6,50)	(–6,74; 1,69)	(–1,28; 9,88)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,75 (2,277)	–0,33 (2,043)	–0,43 (2,648)
	95 %-KI	(–5,26; 3,75)	(–4,37; 3,71)	(–5,68; 4,82)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,04 (2,669)	0,35 (2,395)	–1,39 (3,245)
	95 %-KI	(–6,32; 4,24)	(–4,39; 5,08)	(–7,82; 5,05)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,64 (2,175)	2,04 (1,953)	–3,68 (2,493)
	95 %-KI	(–5,95; 2,67)	(–1,83; 5,91)	(–8,63; 1,28)
Sonstige	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–5,61 (3,563)	5,92 (4,008)	–11,53 (4,976)
	95 %-KI	(–12,92; 1,70)	(–2,31; 14,15)	(–21,83; –1,22)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–5,60 (3,510)	4,56 (3,911)	–10,16 (4,850)
	95 %-KI	(–12,81; 1,61)	(–3,49; 12,60)	(–20,22; –0,10)

Ethnizität	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–7,08 (3,701)	0,49 (4,254)	–7,57 (5,248)
	95 %-KI	(–14,54; 0,37)	(–8,10; 9,08)	(–18,21; 3,06)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–6,39 (3,145)	–11,18 (3,464)	4,80 (4,207)
	95 %-KI	(–12,93; 0,15)	(–18,43; –3,94)	(–4,13; 13,72)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–7,03 (2,858)	–9,33 (3,152)	2,31 (3,730)
	95 %-KI	(–12,94; –1,11)	(–15,89; –2,78)	(–5,58; 10,20)
p-Wert Interaktion Behandlung X Ethnizität = 0,6120				
p-Wert Interaktion Behandlung X Ethnizität X Studienvisite = 0,0029				
Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation. Die Schätzer basieren auf einem MMRM, das die Behandlungsgruppe, die beobachtete Transfusionsvorgeschichte, den Wert der jeweiligen Subskala des EORTC QLQ-C30 zur Baseline, die Studienvisite und die Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe beinhaltet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet. Die p-Werte resultieren aus der MMRM-Analyse mit den zusätzlichen Interaktionstermen Behandlung X Ethnizität und Behandlung X Ethnizität X Studienvisite. Die Werte jeder Subskala des EORTC QLQ-C30 reichen von 0 bis 100 %, wobei höhere Werte einen höheren Grad einer Response anzeigen. Somit zeigt ein hoher Wert in einer Funktionsskala einen höheren Funktionsgrad an, gleichzeitig zeigt ein hoher Wert in einer Symptomskala auch einen höheren Grad der Symptomatik bzw. der Schwierigkeit an.				

Tabelle 4-275 zeigt die Ergebnisse der für die Studie ALXN1210-PNH-302 explorativ, post-hoc anhand des MMRM durchgeführten Subgruppenanalyse nach Ethnizität hinsichtlich einer Veränderung der Werte der Subskalen des EORTC QLQ-C30 bis Tag 183 (Woche 26) relativ zur Baseline.

Die Interaktion zwischen der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) und der Ethnizität (asiatisch, kaukasisch, Sonstige) war in fast allen Subskalen des EORTC QLQ-C30 statistisch nicht signifikant ($p \geq 0{,}0696$). Lediglich in der Subskala *Verstopfung* zeigte sich eine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung und der Ethnizität ($p = 0{,}0124$). Auch die Dreifachinteraktion von Behandlung, Ethnizität und Studienvisite war in fast allen Subskalen statistisch nicht signifikant ($p \geq 0{,}0514$). Lediglich in den Subskalen *Verstopfung* ($p = 0{,}0354$) und *Finanzielle Schwierigkeiten* ($p = 0{,}0029$) erreichte die Dreifachinteraktion von Behandlung, Ethnizität und Studienvisite nominelle Signifikanz. Bei der Interpretation dieser Ergebnisse sind jedoch die große Zahl an post-hoc durchgeführten Subgruppenanalysen sowie deren explorative Natur zu berücksichtigen. Zudem liegt keine medizinische Rationale vor für eine voneinander abweichende Reaktion der Patienten unterschiedlicher Ethnizität. Auch waren die Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach Ethnizität zwischen den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 nicht konsistent, sodass insgesamt keine

Effektmodifikation durch die Ethnizität angenommen werden kann.

Somit lag auch in Studie ALXN1210-PNH-302 in keiner der Subskalen des EORTC QLQ-C30 eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnizität vor.

Subgruppenanalyse nach Transfusionsvorgeschichte

In den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 wurde post-hoc und ohne Korrektur für multiples Testen eine explorative Subgruppenanalyse für die PEP nach Transfusionsvorgeschichte durchgeführt. In Studie ALXN1210-PNH-301 entsprachen die Kategorien der Transfusionsvorgeschichte der Anzahl der im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation verabreichten Einheiten an EK (0, 1–14, > 14 Einheiten), in Studie ALXN1210-PNH-302 wurde abhängig von einer vorliegenden Transfusionsvorgeschichte unterschieden (Transfusion im Jahr vor der ersten Dosis mit der Studienmedikation erhalten, ja oder nein). Im Rahmen dieser Subgruppenanalyse wurde für jede Kategorie der Transfusionsvorgeschichte und für jede Studienvisite die mittlere Veränderung der Werte der einzelnen Subskalen des EORTC QLQ-C30 bis Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM geschätzt (LS-Mittelwerte und 95 %-KI). Außerdem wurde für jede Studienvisite eine Schätzung der Differenz der Veränderung der Werte der einzelnen Subskalen des EORTC QLQ-C30 zwischen den Behandlungsarmen vorgenommen (LS-Mittelwerte und 95 %-KI). Um eine potenzielle Effektmodifikation durch die Transfusionsvorgeschichte statistisch zu testen, wurden dem Modell zusätzlich Terme für die Interaktion der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) mit dem Merkmal Transfusionsvorgeschichte (Studie ALXN1210-PNH-301: 0, 1–14, >14 erhaltene EK-Einheiten; Studie ALXN1210-PNH-302: Transfusion erhalten, ja oder nein) hinzugefügt (Behandlung X Transfusionsvorgeschichte, Behandlung X Transfusionsvorgeschichte X Studienvisite).

ALXN1210-PNH-301

Tabelle 4-276: Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Veränderung der Werte in den einzelnen Subskalen des EORTC QLQ-C30 zur Baseline bis Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM nach Transfusionsvorgeschichte aus RCT ALXN1210-PNH-301 (FAS) mit Ravulizumab

Kategorien der Transfusions-vorgeschichte	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität				
0 EK-Einheiten	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	5,49 (3,237)	4,17 (3,357)	1,32 (4,658)
	95 %-KI	(-1,05, 12,03)	(-2,61, 10,95)	(-8,09, 10,73)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	10,79 (3,431)	14,87 (3,554)	-4,08 (4,935)
	95 %-KI	(3,85, 17,72)	(7,69, 22,05)	(-14,05, 5,89)

Kategorien der Transfusions-vorgeschichte	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	10,79 (3,574)	12,50 (3,698)	-1,70 (5,138)
	95 %-KI	(3,57, 18,02)	(5,03, 19,96)	(-12,08, 8,68)
	LS-Mittelwert (SEM)	13,05 (3,108)	15,92 (3,273)	-2,86 (4,497)
	95 %-KI	(6,77, 19,34)	(9,31, 22,53)	(-11,96, 6,23)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	14,58 (3,538)	12,02 (3,705)	2,55 (5,115)
	95 %-KI	(7,41, 21,75)	(4,53, 19,52)	(-7,81, 12,91)
1–14 EK-Einheiten	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	5,09 (2,278)	3,93 (2,301)	1,16 (2,410)
	95 %-KI	(0,59, 9,59)	(-0,61, 8,47)	(-3,61, 5,92)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	9,73 (2,345)	10,26 (2,400)	-0,53 (2,560)
	95 %-KI	(5,10, 14,36)	(5,53, 15,00)	(-5,59, 4,53)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	8,80 (2,457)	9,62 (2,523)	-0,83 (2,776)
	95 %-KI	(3,95, 13,65)	(4,65, 14,60)	(-6,31, 4,66)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	12,23 (2,479)	9,59 (2,549)	2,65 (2,819)
	95 %-KI	(7,35, 17,12)	(4,56, 14,62)	(-2,92, 8,22)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	12,49 (2,452)	12,54 (2,511)	-0,05 (2,760)
	95 %-KI	(7,66, 17,33)	(7,59, 17,49)	(-5,50, 5,41)
> 14 EK-Einheiten	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	3,52 (3,549)	3,17 (3,812)	0,34 (3,791)
	95 %-KI	(-3,63, 10,67)	(-4,51, 10,86)	(-7,31, 8,00)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert	11,86 (3,997)	2,84 (4,215)	9,02 (4,581)

Kategorien der Transfusions-vorgeschichte	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	(SEM)			
	95 %-KI	(3,83, 19,88)	(-5,62, 11,29)	(-0,22, 18,26)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	7,51 (4,123)	2,83 (4,330)	4,69 (4,796)
	95 %-KI	(-0,77, 15,80)	(-5,86, 11,52)	(-5,01, 14,38)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	6,43 (4,882)	-0,65 (5,030)	7,07 (6,031)
	95 %-KI	(-3,38, 16,23)	(-10,73, 9,44)	(-5,12, 19,26)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	5,70 (4,667)	5,26 (4,830)	0,44 (5,688)
	95 %-KI	(-3,66, 15,06)	(-4,42, 14,93)	(-11,03, 11,91)
p-Wert Interaktion Behandlung X Transfusionsvorgeschichte = 0,8130				
p-Wert Interaktion Behandlung X Transfusionsvorgeschichte X Studienvisite = 0,1612				
Körperliche Funktion				
0 EK-Einheiten	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	6,48 (1,644)	1,74 (1,680)	4,74 (2,319)
	95 %-KI	(3,15, 9,82)	(-1,66, 5,15)	(0,04, 9,44)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	10,12 (1,840)	7,45 (1,880)	2,66 (2,603)
	95 %-KI	(6,39, 13,84)	(3,65, 11,26)	(-2,61, 7,93)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	9,21 (1,954)	10,95 (1,997)	-1,74 (2,768)
	95 %-KI	(5,26, 13,16)	(6,91, 14,99)	(-7,34, 3,86)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	9,52 (1,754)	13,02 (1,814)	-3,51 (2,493)
	95 %-KI	(5,97, 13,06)	(9,36, 16,69)	(-8,55, 1,54)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	10,72 (2,023)	10,68 (2,099)	0,04 (2,889)
	95 %-KI	(6,63, 14,81)	(6,44, 14,92)	(-5,80, 5,88)
1–14 EK-Einheiten	**Tag 8**			

Kategorien der Transfusions-vorgeschichte	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	LS-Mittelwert (SEM)	LS Mean (SEM)	5,83 (1,856)	4,55 (1,882)
	95 %-KI	95% CI for LS MEAN	(2,17, 9,50)	(0,83, 8,26)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	LS Mean (SEM)	10,15 (1,892)	8,00 (1,939)
	95 %-KI	95% CI for LS MEAN	(6,41, 13,88)	(4,18, 11,83)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	LS Mean (SEM)	12,40 (1,877)	8,38 (1,923)
	95 %-KI	95% CI for LS MEAN	(8,69, 16,10)	(4,58, 12,17)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	LS Mean (SEM)	14,07 (1,864)	9,30 (1,910)
	95 %-KI	95% CI for LS MEAN	(10,39, 17,74)	(5,53, 13,06)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	LS Mean (SEM)	12,98 (1,742)	11,17 (1,783)
	95 %-KI	95% CI for LS MEAN	(9,54, 16,42)	(7,65, 14,69)
> 14 EK-Einheiten	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	6,53 (3,174)	6,20 (3,292)	0,33 (3,519)
	95 %-KI	(0,15, 12,90)	(-0,42, 12,81)	(-6,77, 7,43)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	14,57 (3,271)	9,53 (3,382)	5,04 (3,690)
	95 %-KI	(8,00, 21,14)	(2,75, 16,32)	(-2,40, 12,48)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	13,42 (3,262)	7,59 (3,374)	5,83 (3,675)
	95 %-KI	(6,87, 19,97)	(0,81, 14,36)	(-1,58, 13,25)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	13,41 (4,006)	7,31 (4,070)	6,11 (4,909)
	95 %-KI	(5,39, 21,44)	(-0,84, 15,45)	(-3,78, 16,00)

Kategorien der Transfusions-vorgeschichte	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	13,13 (4,156)	7,59 (4,212)	5,54 (5,147)
	95 %-KI	(4,80, 21,45)	(-0,84, 16,02)	(-4,84, 15,91)
p-Wert Interaktion Behandlung X Transfusionsvorgeschichte = 0,5882				
p-Wert Interaktion Behandlung X Transfusionsvorgeschichte X Studienvisite = 0,3825				
Rollenfunktion				
0 EK-Einheiten	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,98 (4,548)	9,03 (4,654)	-6,04 (6,481)
	95 %-KI	(-6,24, 12,21)	(-0,41, 18,47)	(-19,19, 7,10)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	17,37 (2,211)	20,12 (2,262)	-2,76 (3,110)
	95 %-KI	(12,89, 21,84)	(15,55, 24,70)	(-9,05, 3,54)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	17,37 (3,255)	20,13 (3,331)	-2,75 (4,622)
	95 %-KI	(10,80, 23,95)	(13,40, 26,85)	(-12,09, 6,58)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	15,09 (3,147)	22,63 (3,268)	-7,53 (4,498)
	95 %-KI	(8,74, 21,45)	(16,03, 29,22)	(-16,62, 1,55)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	16,61 (3,208)	21,83 (3,364)	-5,22 (4,608)
	95 %-KI	(10,13, 23,10)	(15,03, 28,62)	(-14,54, 4,10)
1–14 EK-Einheiten	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	6,81 (2,722)	2,49 (2,751)	4,32 (3,089)
	95 %-KI	(1,44, 12,18)	(-2,94, 7,92)	(-1,78, 10,43)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	12,76 (2,713)	8,57 (2,785)	4,19 (3,109)
	95 %-KI	(7,41, 18,11)	(3,08, 14,06)	(-1,96, 10,33)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	19,01 (2,624)	6,67 (2,692)	12,34 (2,946)

Kategorien der Transfusions-vorgeschichte	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	95 %-KI	(13,83, 24,18)	(1,36, 11,98)	(6,52, 18,16)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	16,51 (2,722)	8,96 (2,794)	7,55 (3,125)
	95 %-KI	(11,14, 21,88)	(3,45, 14,47)	(1,37, 13,72)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	16,72 (2,383)	13,92 (2,442)	2,80 (2,489)
	95 %-KI	(12,02, 21,42)	(9,10, 18,74)	(-2,12, 7,72)
> 14 EK-Einheiten	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	5,22 (4,433)	6,07 (4,516)	-0,85 (5,225)
	95 %-KI	(-3,67, 14,11)	(-2,98, 15,12)	(-11,39, 9,69)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	16,80 (4,328)	5,37 (4,417)	11,43 (5,051)
	95 %-KI	(8,12, 25,48)	(-3,49, 14,22)	(1,25, 21,61)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	20,43 (4,000)	13,00 (4,110)	7,42 (4,490)
	95 %-KI	(12,39, 28,46)	(4,75, 21,25)	(-1,62, 16,47)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	16,08 (5,220)	1,21 (5,260)	14,87 (6,494)
	95 %-KI	(5,62, 26,53)	(-9,32, 11,73)	(1,79, 27,95)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	14,63 (5,295)	12,30 (5,332)	2,33 (6,613)
	95 %-KI	(4,02, 25,24)	(1,63, 22,97)	(-10,99, 15,65)
p-Wert Interaktion Behandlung X Transfusionsvorgeschichte = 0,0635				
p-Wert Interaktion Behandlung X Transfusionsvorgeschichte X Studienvisite = 0,0629				
Emotionale Funktion				
0 EK-Einheiten	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	8,45 (3,149)	5,53 (3,220)	2,92 (4,473)
	95 %-KI	(2,08, 14,82)	(-0,98, 12,04)	(-6,13, 11,97)
	Tag 29			

Kategorien der Transfusions-vorgeschichte	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	LS-Mittelwert (SEM)	12,62 (2,817)	17,04 (2,879)	-4,42 (3,993)
	95 %-KI	(6,92, 18,31)	(11,22, 22,86)	(-12,50, 3,66)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	11,48 (3,853)	12,28 (3,941)	-0,80 (5,487)
	95 %-KI	(3,70, 19,27)	(4,32, 20,24)	(-11,88, 10,29)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	14,52 (3,252)	12,78 (3,399)	1,74 (4,672)
	95 %-KI	(7,88, 21,16)	(5,84, 19,71)	(-7,80, 11,29)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	13,37 (3,025)	11,93 (3,161)	1,44 (4,342)
	95 %-KI	(7,24, 19,51)	(5,53, 18,33)	(-7,36, 10,25)
1–14 EK-Einheiten	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	6,16 (2,078)	6,05 (2,101)	0,12 (2,321)
	95 %-KI	(2,06, 10,26)	(1,90, 10,19)	(-4,47, 4,71)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	10,94 (2,114)	7,61 (2,171)	3,33 (2,413)
	95 %-KI	(6,77, 15,11)	(3,33, 11,89)	(-1,44, 8,10)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	12,40 (2,061)	9,04 (2,122)	3,36 (2,321)
	95 %-KI	(8,33, 16,46)	(4,85, 13,22)	(-1,23, 7,95)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	14,79 (2,054)	10,45 (2,119)	4,34 (2,313)
	95 %-KI	(10,74, 18,84)	(6,27, 14,63)	(-0,23, 8,92)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	14,36 (2,046)	12,29 (2,101)	2,07 (2,290)
	95 %-KI	(10,32, 18,40)	(8,14, 16,43)	(-2,46, 6,60)
> 14 EK-Einheiten	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	12,67 (4,118)	10,61 (4,268)	2,06 (4,839)

Kategorien der Transfusions-vorgeschichte	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	95 %-KI	(4,41, 20,93)	(2,05, 19,16)	(-7,69, 11,82)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	20,28 (3,612)	15,81 (3,804)	4,47 (3,970)
	95 %-KI	(13,01, 27,54)	(8,16, 23,46)	(-3,53, 12,47)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	19,20 (3,906)	15,11 (4,073)	4,09 (4,482)
	95 %-KI	(11,36, 27,03)	(6,94, 23,28)	(-4,94, 13,12)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	17,75 (4,122)	12,34 (4,272)	5,42 (4,846)
	95 %-KI	(9,49, 26,02)	(3,78, 20,90)	(-4,34, 15,18)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	19,19 (3,915)	14,07 (4,081)	5,13 (4,497)
	95 %-KI	(11,34, 27,05)	(5,88, 22,25)	(-3,93, 14,19)
p-Wert Interaktion Behandlung X Transfusionsvorgeschichte = 0,5751				
p-Wert Interaktion Behandlung X Transfusionsvorgeschichte X Studienvisite = 0,4788				
Kognitive Funktion				
0 EK-Einheiten	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,59 (3,515)	10,22 (3,603)	-8,64 (5,017)
	95 %-KI	(-5,55, 8,73)	(2,90, 17,54)	(-18,83, 1,56)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	3,10 (3,492)	12,61 (3,580)	-9,51 (4,984)
	95 %-KI	(-3,97, 10,18)	(5,36, 19,86)	(-19,61, 0,59)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	10,68 (2,313)	12,61 (2,376)	-1,93 (3,291)
	95 %-KI	(6,00, 15,35)	(7,80, 17,41)	(-8,59, 4,73)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	7,65 (3,034)	14,16 (3,186)	-6,51 (4,377)
	95 %-KI	(1,52, 13,78)	(7,73, 20,59)	(-15,35, 2,33)
	Tag 183			

Kategorien der Transfusions-vorgeschichte	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	LS-Mittelwert (SEM)	11,44 (3,090)	15,80 (3,247)	-4,36 (4,459)
	95 %-KI	(5,18, 17,69)	(9,23, 22,37)	(-13,39, 4,66)
1–14 EK-Einheiten	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,08 (2,079)	2,43 (2,105)	-1,35 (2,170)
	95 %-KI	(-3,02, 5,19)	(-1,73, 6,59)	(-5,64, 2,94)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	4,65 (2,195)	5,66 (2,246)	-1,01 (2,408)
	95 %-KI	(0,32, 8,98)	(1,23, 10,09)	(-5,77, 3,75)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	5,06 (2,203)	5,23 (2,258)	-0,16 (2,427)
	95 %-KI	(0,72, 9,41)	(0,77, 9,68)	(-4,96, 4,63)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	7,56 (2,197)	5,77 (2,254)	1,79 (2,419)
	95 %-KI	(3,23, 11,90)	(1,33, 10,22)	(-2,99, 6,57)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	5,19 (2,230)	7,81 (2,284)	-2,62 (2,476)
	95 %-KI	(0,79, 9,59)	(3,30, 12,31)	(-7,51, 2,28)
> 14 EK-Einheiten	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	12,86 (3,582)	8,59 (3,645)	4,27 (4,305)
	95 %-KI	(5,67, 20,04)	(1,29, 15,89)	(-4,41, 12,95)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	17,93 (3,126)	16,92 (3,218)	1,00 (3,543)
	95 %-KI	(11,65, 24,20)	(10,47, 23,38)	(-6,14, 8,14)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	15,76 (3,283)	14,85 (3,364)	0,91 (3,810)
	95 %-KI	(9,17, 22,34)	(8,10, 21,59)	(-6,77, 8,59)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	16,48 (3,907)	14,14 (3,952)	2,34 (4,827)

Kategorien der Transfusions-vorgeschichte	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	95 %-KI	(8,65, 24,31)	(6,23, 22,05)	(-7,39, 12,07)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	17,93 (3,693)	13,46 (3,749)	4,47 (4,485)
	95 %-KI	(10,53, 25,33)	(5,95, 20,96)	(-4,56, 13,50)
p-Wert Interaktion Behandlung X Transfusionsvorgeschichte = 0,3816				
p-Wert Interaktion Behandlung X Transfusionsvorgeschichte X Studienvisite = 0,3874				
Soziale Funktion				
0 EK-Einheiten	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	8,45 (3,293)	8,86 (3,365)	-0,41 (4,674)
	95 %-KI	(1,78, 15,12)	(2,05, 15,68)	(-9,89, 9,06)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	15,27 (2,632)	16,01 (2,687)	-0,74 (3,718)
	95 %-KI	(9,96, 20,59)	(10,59, 21,44)	(-8,25, 6,77)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	17,54 (2,631)	17,60 (2,686)	-0,06 (3,718)
	95 %-KI	(12,23, 22,85)	(12,17, 23,02)	(-7,57, 7,45)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	16,03 (2,935)	20,62 (3,037)	-4,60 (4,185)
	95 %-KI	(10,10, 21,95)	(14,49, 26,75)	(-13,05, 3,86)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	18,30 (2,830)	21,31 (2,956)	-3,02 (4,048)
	95 %-KI	(12,56, 24,04)	(15,32, 27,31)	(-11,23, 5,20)
1–14 EK-Einheiten	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	5,37 (2,622)	-0,91 (2,650)	6,28 (3,007)
	95 %-KI	(0,20, 10,55)	(-6,14, 4,32)	(0,34, 12,23)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	8,67 (2,606)	3,99 (2,675)	4,68 (3,014)
	95 %-KI	(3,53, 13,80)	(-1,29, 9,26)	(-1,28, 10,64)
	Tag 71			

Kategorien der Transfusions-vorgeschichte	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	LS-Mittelwert (SEM)	10,95 (2,274)	7,57 (2,328)	3,38 (2,394)
	95 %-KI	(6,46, 15,44)	(2,98, 12,16)	(-1,35, 8,11)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	11,37 (2,228)	5,10 (2,287)	6,26 (2,313)
	95 %-KI	(6,97, 15,77)	(0,59, 9,62)	(1,70, 10,83)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	10,43 (2,442)	6,47 (2,500)	3,97 (2,712)
	95 %-KI	(5,62, 15,25)	(1,53, 11,40)	(-1,39, 9,33)
> 14 EK-Einheiten	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	11,95 (4,470)	13,26 (4,591)	-1,31 (5,265)
	95 %-KI	(2,99, 20,91)	(4,06, 22,46)	(-11,92, 9,30)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	20,65 (3,830)	13,95 (3,998)	6,70 (4,161)
	95 %-KI	(12,95, 28,36)	(5,91, 21,99)	(-1,69, 15,09)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	18,47 (4,487)	11,86 (4,607)	6,61 (5,293)
	95 %-KI	(9,48, 27,47)	(2,63, 21,10)	(-4,06, 17,29)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	19,92 (4,750)	13,25 (4,853)	6,67 (5,726)
	95 %-KI	(10,40, 29,44)	(3,53, 22,97)	(-4,87, 18,21)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	17,74 (5,571)	8,38 (5,628)	9,36 (7,026)
	95 %-KI	(6,58, 28,91)	(-2,88, 19,65)	(-4,80, 23,52)
p-Wert Interaktion Behandlung X Transfusionsvorgeschichte = 0,2849				
p-Wert Interaktion Behandlung X Transfusionsvorgeschichte X Studienvisite = 0,3174				
Fatigue				
0 EK-Einheiten	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-6,36 (2,874)	-10,12 (2,934)	3,75 (4,050)
	95 %-KI	(-12,18, -0,55)	(-16,05, -4,18)	(-4,45, 11,95)

Kategorien der Transfusions-vorgeschichte	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-9,89 (3,469)	-14,87 (3,544)	4,98 (4,912)
	95 %-KI	(-16,90, -2,89)	(-22,03, -7,72)	(-4,95, 14,90)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-14,94 (4,519)	-15,40 (4,621)	0,46 (6,427)
	95 %-KI	(-24,07, -5,80)	(-24,74, -6,06)	(-12,54, 13,46)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-16,97 (4,146)	-14,98 (4,307)	-1,98 (5,934)
	95 %-KI	(-25,40, -8,54)	(-23,73, -6,23)	(-14,05, 10,08)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-23,53 (3,855)	-19,89 (4,005)	-3,64 (5,510)
	95 %-KI	(-31,41, -15,66)	(-28,06, -11,72)	(-14,90, 7,62)
1–14 EK-Einheiten	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-7,79 (2,686)	-6,46 (2,727)	-1,33 (2,865)
	95 %-KI	(-13,09, -2,49)	(-11,84, -1,07)	(-6,99, 4,33)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-13,63 (2,667)	-11,27 (2,737)	-2,36 (2,853)
	95 %-KI	(-18,89, -8,37)	(-16,67, -5,87)	(-8,00, 3,28)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-15,02 (2,838)	-10,35 (2,915)	-4,67 (3,176)
	95 %-KI	(-20,62, -9,42)	(-16,10, -4,60)	(-10,95, 1,61)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-17,10 (2,824)	-13,45 (2,900)	-3,66 (3,150)
	95 %-KI	(-22,67, -11,54)	(-19,17, -7,73)	(-9,88, 2,57)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-17,17 (2,717)	-16,24 (2,791)	-0,94 (2,951)
	95 %-KI	(-22,53, -11,81)	(-21,74, -10,73)	(-6,77, 4,89)
> 14 EK-Einheiten	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert	-9,85 (3,865)	-12,47 (4,072)	2,62 (4,360)

Kategorien der Transfusions-vorgeschichte	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	(SEM)			
	95 %-KI	(-17,61, -2,09)	(-20,64, -4,30)	(-6,16, 11,41)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-24,34 (3,896)	-12,47 (4,100)	-11,87 (4,413)
	95 %-KI	(-32,16, -16,52)	(-20,69, -4,24)	(-20,77, -2,98)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-17,57 (4,461)	-13,39 (4,619)	-4,18 (5,360)
	95 %-KI	(-26,51, -8,63)	(-22,63, -4,14)	(-14,98, 6,61)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-20,95 (5,201)	-12,00 (5,309)	-8,95 (6,537)
	95 %-KI	(-31,37, -10,52)	(-22,63, -1,37)	(-22,12, 4,22)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-19,98 (5,348)	-19,87 (5,447)	-0,11 (6,765)
	95 %-KI	(-30,70, -9,26)	(-30,78, -8,96)	(-13,75, 13,53)
p-Wert Interaktion Behandlung X Transfusionsvorgeschichte = 0,6076				
p-Wert Interaktion Behandlung X Transfusionsvorgeschichte X Studienvisite = 0,1288				
Übelkeit und Erbrechen				
0 EK-Einheiten	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-3,20 (2,516)	-0,36 (2,566)	-2,83 (3,584)
	95 %-KI	(-8,28, 1,89)	(-5,55, 4,82)	(-10,07, 4,41)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-5,47 (1,519)	-5,92 (1,539)	0,45 (2,146)
	95 %-KI	(-8,54, -2,41)	(-9,03, -2,81)	(-3,89, 4,78)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-5,47 (1,419)	-6,71 (1,436)	1,24 (2,000)
	95 %-KI	(-8,34, -2,61)	(-9,62, -3,81)	(-2,80, 5,28)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-3,95 (1,695)	-5,93 (1,747)	1,98 (2,418)
	95 %-KI	(-7,38, -0,53)	(-9,46, -2,40)	(-2,91, 6,86)
	Tag 183			

Kategorien der Transfusions-vorgeschichte	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	LS-Mittelwert (SEM)	-6,23 (1,596)	-5,84 (1,642)	-0,39 (2,273)
	95 %-KI	(-9,46, -3,00)	(-9,16, -2,52)	(-4,99, 4,21)
1–14 EK-Einheiten	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,12 (1,422)	2,19 (1,436)	-2,07 (1,827)
	95 %-KI	(-2,68, 2,93)	(-0,64, 5,02)	(-5,68, 1,54)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-2,43 (1,079)	-0,60 (1,112)	-1,83 (1,286)
	95 %-KI	(-4,56, -0,30)	(-2,79, 1,59)	(-4,37, 0,71)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-2,22 (0,951)	-1,08 (0,979)	-1,14 (1,056)
	95 %-KI	(-4,10, -0,35)	(-3,01, 0,85)	(-3,23, 0,95)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-0,76 (1,353)	-1,29 (1,396)	0,52 (1,742)
	95 %-KI	(-3,43, 1,90)	(-4,04, 1,46)	(-2,92, 3,96)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-1,80 (1,159)	0,22 (1,193)	-2,02 (1,421)
	95 %-KI	(-4,09, 0,48)	(-2,14, 2,57)	(-4,83, 0,79)
> 14 EK-Einheiten	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-5,26 (1,827)	-2,66 (1,818)	-2,61 (2,419)
	95 %-KI	(-8,94, -1,59)	(-6,31, 1,00)	(-7,49, 2,28)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-8,17 (1,216)	-6,13 (1,234)	-2,04 (1,486)
	95 %-KI	(-10,61, -5,73)	(-8,61, -3,66)	(-5,04, 0,97)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-7,43 (1,046)	-6,82 (1,073)	-0,61 (1,206)
	95 %-KI	(-9,53, -5,33)	(-8,98, -4,67)	(-3,04, 1,82)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-4,54 (1,216)	-8,22 (1,234)	3,68 (1,486)

Kategorien der Transfusions-vorgeschichte	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	95 %-KI	(-6,98, -2,10)	(-10,69, -5,74)	(0,68, 6,68)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-5,99 (1,612)	-6,83 (1,611)	0,83 (2,098)
	95 %-KI	(-9,23, -2,76)	(-10,06, -3,60)	(-3,39, 5,06)
p-Wert Interaktion Behandlung X Transfusionsvorgeschichte = 0,6503				
p-Wert Interaktion Behandlung X Transfusionsvorgeschichte X Studienvisite = 0,9943				
Schmerzen				
0 EK-Einheiten	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	4,66 (3,750)	-4,70 (3,831)	9,36 (5,309)
	95 %-KI	(-2,92, 12,25)	(-12,44, 3,05)	(-1,38, 20,10)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-11,24 (3,308)	-8,67 (3,377)	-2,57 (4,669)
	95 %-KI	(-17,92, -4,56)	(-15,50, -1,85)	(-12,01, 6,87)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-5,94 (4,253)	-11,84 (4,347)	5,91 (6,037)
	95 %-KI	(-14,52, 2,65)	(-20,62, -3,07)	(-6,29, 18,10)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-7,45 (3,436)	-8,54 (3,577)	1,09 (4,900)
	95 %-KI	(-14,40, -0,50)	(-15,77, -1,32)	(-8,82, 11,00)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-12,00 (3,685)	-6,81 (3,847)	-5,19 (5,269)
	95 %-KI	(-19,46, -4,54)	(-14,60, 0,97)	(-15,86, 5,49)
1–14 EK-Einheiten	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	4,39 (2,729)	1,99 (2,754)	2,40 (3,311)
	95 %-KI	(-0,99, 9,77)	(-3,44, 7,42)	(-4,15, 8,94)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-4,83 (2,166)	-1,89 (2,223)	-2,94 (2,361)
	95 %-KI	(-9,11, -0,56)	(-6,28, 2,49)	(-7,61, 1,73)
	Tag 71			

Kategorien der Transfusions-vorgeschichte	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	LS-Mittelwert (SEM)	-4,83 (2,328)	-1,43 (2,398)	-3,40 (2,667)
	95 %-KI	(-9,43, -0,24)	(-6,16, 3,30)	(-8,67, 1,87)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-5,67 (2,447)	-2,55 (2,531)	-3,12 (2,889)
	95 %-KI	(-10,49, -0,84)	(-7,54, 2,44)	(-8,83, 2,59)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-6,90 (2,125)	-5,84 (2,185)	-1,06 (2,290)
	95 %-KI	(-11,09, -2,70)	(-10,15, -1,53)	(-5,59, 3,47)
> 14 EK-Einheiten	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-4,58 (3,624)	-2,73 (3,695)	-1,85 (4,316)
	95 %-KI	(-11,85, 2,69)	(-10,13, 4,68)	(-10,55, 6,85)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-7,49 (3,728)	-7,59 (3,793)	0,10 (4,486)
	95 %-KI	(-14,96, -0,01)	(-15,18, 0,01)	(-8,93, 9,14)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-13,28 (3,457)	-13,15 (3,538)	-0,13 (4,038)
	95 %-KI	(-20,21, -6,34)	(-20,24, -6,05)	(-8,27, 8,01)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-8,21 (4,080)	-7,60 (4,126)	-0,62 (5,051)
	95 %-KI	(-16,39, -0,04)	(-15,85, 0,66)	(-10,79, 9,55)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-10,38 (4,314)	-8,98 (4,348)	-1,40 (5,418)
	95 %-KI	(-19,02, -1,74)	(-17,68, -0,28)	(-12,31, 9,51)
p-Wert Interaktion Behandlung X Transfusionsvorgeschichte = 0,6975				
p-Wert Interaktion Behandlung X Transfusionsvorgeschichte X Studienvisite = 0,2256				
Dyspnoe				
0 EK-Einheiten	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-3,68 (3,541)	-5,64 (3,625)	1,96 (5,018)
	95 %-KI	(-10,85, 3,50)	(-12,99, 1,70)	(-8,21, 12,14)

Kategorien der Transfusions-vorgeschichte	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-5,20 (3,652)	-13,57 (3,738)	8,38 (5,179)
	95 %-KI	(-12,57, 2,18)	(-21,12, -6,03)	(-2,08, 18,84)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-6,71 (4,528)	-8,81 (4,635)	2,10 (6,441)
	95 %-KI	(-15,86, 2,44)	(-18,18, 0,56)	(-10,92, 15,13)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-15,80 (3,563)	-15,85 (3,728)	0,05 (5,104)
	95 %-KI	(-23,03, -8,57)	(-23,41, -8,30)	(-10,30, 10,41)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-14,29 (3,166)	-22,48 (3,323)	8,19 (4,526)
	95 %-KI	(-20,72, -7,86)	(-29,22, -15,74)	(-1,01, 17,38)
1–14 EK-Einheiten	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-5,07 (2,529)	-4,78 (2,556)	-0,29 (2,771)
	95 %-KI	(-10,06, -0,07)	(-9,82, 0,27)	(-5,77, 5,19)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-8,78 (2,709)	-8,15 (2,782)	-0,63 (3,128)
	95 %-KI	(-14,13, -3,44)	(-13,64, -2,67)	(-6,81, 5,55)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-13,37 (2,919)	-6,91 (2,997)	-6,46 (3,494)
	95 %-KI	(-19,12, -7,61)	(-12,82, -1,00)	(-13,36, 0,44)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-12,53 (2,883)	-10,93 (2,960)	-1,60 (3,432)
	95 %-KI	(-18,22, -6,85)	(-16,77, -5,09)	(-8,38, 5,18)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-14,20 (2,599)	-13,69 (2,667)	-0,51 (2,928)
	95 %-KI	(-19,33, -9,07)	(-18,95, -8,43)	(-6,30, 5,27)
> 14 EK-Einheiten	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert	-8,54 (3,983)	-11,32 (4,055)	2,77 (4,760)

Kategorien der Transfusions-vorgeschichte	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	(SEM)			
	95 %-KI	(-16,53, -0,56)	(-19,44, -3,19)	(-6,82, 12,37)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-14,34 (3,984)	-8,53 (4,055)	-5,81 (4,761)
	95 %-KI	(-22,33, -6,36)	(-16,66, -0,41)	(-15,41, 3,78)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-7,10 (4,636)	-5,76 (4,673)	-1,34 (5,803)
	95 %-KI	(-16,39, 2,20)	(-15,12, 3,60)	(-13,04, 10,37)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-11,44 (5,116)	-5,76 (5,130)	-5,68 (6,544)
	95 %-KI	(-21,69, -1,19)	(-16,03, 4,51)	(-18,87, 7,50)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-7,10 (5,349)	-11,32 (5,354)	4,22 (6,901)
	95 %-KI	(-17,84, 3,64)	(-22,05, -0,58)	(-9,71, 18,15)
p-Wert Interaktion Behandlung X Transfusionsvorgeschichte = 0,5267				
p-Wert Interaktion Behandlung X Transfusionsvorgeschichte X Studienvisite = 0,1954				
Schlaflosigkeit				
0 EK-Einheiten	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,15 (3,750)	-3,34 (3,827)	3,49 (5,305)
	95 %-KI	(-7,43, 7,73)	(-11,08, 4,40)	(-7,24, 14,22)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-5,91 (3,328)	-6,51 (3,394)	0,60 (4,694)
	95 %-KI	(-12,65, 0,82)	(-13,38, 0,36)	(-8,90, 10,10)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-7,43 (5,062)	-0,16 (5,173)	-7,27 (7,198)
	95 %-KI	(-17,67, 2,82)	(-10,63, 10,31)	(-21,85, 7,31)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-7,42 (4,048)	-0,51 (4,250)	-6,92 (5,812)
	95 %-KI	(-15,63, 0,78)	(-9,12, 8,11)	(-18,71, 4,87)
	Tag 183			

Kategorien der Transfusions-vorgeschichte	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	LS-Mittelwert (SEM)	-10,46 (4,046)	-1,81 (4,197)	-8,65 (5,776)
	95 %-KI	(-18,68, -2,23)	(-10,33, 6,72)	(-20,40, 3,10)
1–14 EK-Einheiten	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-4,13 (2,894)	-7,63 (2,919)	3,49 (3,324)
	95 %-KI	(-9,84, 1,57)	(-13,38, -1,87)	(-3,07, 10,06)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-5,12 (2,715)	-8,04 (2,789)	2,93 (3,047)
	95 %-KI	(-10,47, 0,24)	(-13,54, -2,54)	(-3,09, 8,95)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-7,20 (2,704)	-7,60 (2,777)	0,41 (3,025)
	95 %-KI	(-12,53, -1,86)	(-13,08, -2,13)	(-5,57, 6,39)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-8,03 (2,752)	-8,97 (2,827)	0,94 (3,114)
	95 %-KI	(-13,46, -2,61)	(-14,54, -3,39)	(-5,22, 7,09)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-7,20 (2,680)	-10,32 (2,752)	3,12 (2,981)
	95 %-KI	(-12,48, -1,91)	(-15,74, -4,89)	(-2,77, 9,01)
> 14 EK-Einheiten	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-13,69 (5,978)	-13,59 (6,155)	-0,10 (7,028)
	95 %-KI	(-25,69, -1,68)	(-25,94, -1,24)	(-14,32, 14,13)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-23,83 (5,119)	-23,32 (5,362)	-0,51 (5,544)
	95 %-KI	(-34,12, -13,54)	(-34,09, -12,54)	(-11,69, 10,66)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-23,83 (5,701)	-24,70 (5,898)	0,88 (6,563)
	95 %-KI	(-35,25, -12,40)	(-36,52, -12,88)	(-12,34, 14,10)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-23,83 (5,528)	-21,93 (5,738)	-1,90 (6,266)

Kategorien der Transfusions-vorgeschichte	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	95 %-KI	(-34,92, -12,74)	(-33,43, -10,42)	(-14,53, 10,72)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-22,38 (5,812)	-23,31 (6,000)	0,93 (6,750)
	95 %-KI	(-34,03, -10,73)	(-35,33, -11,29)	(-12,67, 14,53)
p-Wert Interaktion Behandlung X Transfusionsvorgeschichte = 0,4367				
p-Wert Interaktion Behandlung X Transfusionsvorgeschichte X Studienvisite = 0,6273				
Appetitverlust				
0 EK-Einheiten	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-1,61 (4,030)	-4,93 (4,124)	3,31 (5,749)
	95 %-KI	(-9,76, 6,54)	(-13,27, 3,41)	(-8,32, 14,94)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-3,13 (2,719)	-12,86 (2,782)	9,73 (3,864)
	95 %-KI	(-8,63, 2,37)	(-18,49, -7,23)	(1,91, 17,55)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-6,16 (4,144)	-8,10 (4,241)	1,94 (5,912)
	95 %-KI	(-14,53, 2,22)	(-16,67, 0,47)	(-10,01, 13,89)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-9,19 (3,158)	-6,69 (3,268)	-2,49 (4,519)
	95 %-KI	(-15,70, -2,67)	(-13,42, 0,04)	(-11,82, 6,83)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-12,21 (2,254)	-9,29 (2,347)	-2,92 (3,214)
	95 %-KI	(-16,90, -7,53)	(-14,16, -4,43)	(-9,60, 3,76)
1–14 EK-Einheiten	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-4,02 (2,056)	-2,74 (2,062)	-1,28 (2,447)
	95 %-KI	(-8,07, 0,04)	(-6,81, 1,33)	(-6,12, 3,56)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-5,19 (1,721)	-7,34 (1,767)	2,15 (1,893)
	95 %-KI	(-8,58, -1,79)	(-10,83, -3,85)	(-1,59, 5,89)
	Tag 71			

Kategorien der Transfusions-vorgeschichte	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	LS-Mittelwert (SEM)	-7,27 (1,970)	-4,02 (2,027)	-3,25 (2,343)
	95 %-KI	(-11,15, -3,38)	(-8,02, -0,02)	(-7,88, 1,38)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-3,52 (2,116)	-5,60 (2,177)	2,08 (2,592)
	95 %-KI	(-7,69, 0,65)	(-9,89, -1,31)	(-3,04, 7,20)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-5,19 (2,266)	-2,40 (2,333)	-2,79 (2,842)
	95 %-KI	(-9,66, -0,72)	(-7,00, 2,20)	(-8,41, 2,82)
> 14 EK-Einheiten	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-13,94 (3,672)	-12,41 (3,733)	-1,53 (4,249)
	95 %-KI	(-21,31, -6,57)	(-19,90, -4,92)	(-10,10, 7,05)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-18,28 (3,727)	-13,80 (3,785)	-4,48 (4,341)
	95 %-KI	(-25,76, -10,81)	(-21,39, -6,21)	(-13,24, 4,27)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-16,86 (3,787)	-16,58 (3,828)	-0,29 (4,429)
	95 %-KI	(-24,46, -9,27)	(-24,25, -8,90)	(-9,23, 8,65)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-12,49 (3,889)	-13,80 (3,938)	1,31 (4,612)
	95 %-KI	(-20,28, -4,70)	(-21,69, -5,91)	(-7,98, 10,60)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-13,93 (3,886)	-16,58 (3,935)	2,64 (4,606)
	95 %-KI	(-21,72, -6,14)	(-24,46, -8,70)	(-6,64, 11,93)
p-Wert Interaktion Behandlung X Transfusionsvorgeschichte = 0,7207				
p-Wert Interaktion Behandlung X Transfusionsvorgeschichte X Studienvisite = 0,4040				
Verstopfung				
0 EK-Einheiten	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-2,32 (3,042)	-0,42 (3,104)	-1,90 (4,324)
	95 %-KI	(-8,50, 3,87)	(-6,73, 5,90)	(-10,70, 6,89)

Kategorien der Transfusions-vorgeschichte	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-0,80 (2,807)	-2,01 (2,863)	1,20 (3,985)
	95 %-KI	(-6,51, 4,90)	(-7,82, 3,81)	(-6,90, 9,31)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-2,32 (2,613)	-6,77 (2,663)	4,45 (3,705)
	95 %-KI	(-7,62, 2,98)	(-12,17, -1,36)	(-3,07, 11,97)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-2,32 (2,668)	-5,10 (2,792)	2,78 (3,832)
	95 %-KI	(-7,72, 3,08)	(-10,75, 0,56)	(-4,99, 10,54)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-2,32 (2,432)	-5,12 (2,549)	2,80 (3,490)
	95 %-KI	(-7,25, 2,60)	(-10,28, 0,04)	(-4,28, 9,87)
1–14 EK-Einheiten	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-1,77 (1,686)	-2,52 (1,703)	0,75 (1,885)
	95 %-KI	(-5,10, 1,55)	(-5,88, 0,84)	(-2,98, 4,47)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,32 (2,079)	0,57 (2,140)	-0,25 (2,589)
	95 %-KI	(-3,78, 4,42)	(-3,65, 4,79)	(-5,37, 4,87)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-0,93 (1,730)	-1,19 (1,778)	0,26 (1,988)
	95 %-KI	(-4,34, 2,48)	(-4,70, 2,32)	(-3,67, 4,19)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-3,01 (1,626)	-2,74 (1,675)	-0,27 (1,803)
	95 %-KI	(-6,22, 0,20)	(-6,05, 0,56)	(-3,83, 3,29)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-1,35 (1,875)	-2,35 (1,936)	1,00 (2,250)
	95 %-KI	(-5,05, 2,35)	(-6,16, 1,47)	(-3,45, 5,44)
> 14 EK-Einheiten	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert	-4,11 (3,676)	-5,56 (3,720)	1,45 (4,504)

Kategorien der Transfusions-vorgeschichte	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	(SEM)			
	95 %-KI	(-11,48, 3,27)	(-13,01, 1,90)	(-7,63, 10,54)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-9,90 (3,232)	-2,78 (3,303)	-7,12 (3,780)
	95 %-KI	(-16,38, -3,42)	(-9,40, 3,84)	(-14,74, 0,49)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-11,35 (3,162)	-6,95 (3,236)	-4,40 (3,661)
	95 %-KI	(-17,70, -4,99)	(-13,45, -0,45)	(-11,80, 3,00)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-9,90 (3,322)	-4,17 (3,387)	-5,73 (3,930)
	95 %-KI	(-16,56, -3,24)	(-10,96, 2,62)	(-13,65, 2,18)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-8,45 (4,071)	-8,34 (4,096)	-0,11 (5,126)
	95 %-KI	(-16,62, -0,28)	(-16,55, -0,13)	(-10,46, 10,24)
p-Wert Interaktion Behandlung X Transfusionsvorgeschichte = 0,2505				
p-Wert Interaktion Behandlung X Transfusionsvorgeschichte X Studienvisite = 0,5178				
Diarrhö				
0 EK-Einheiten	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-3,12 (3,277)	-4,12 (3,317)	1,00 (4,656)
	95 %-KI	(-9,74, 3,50)	(-10,83, 2,59)	(-8,41, 10,41)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-4,64 (2,986)	-5,71 (3,015)	1,07 (4,236)
	95 %-KI	(-10,67, 1,39)	(-11,80, 0,38)	(-7,49, 9,62)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-6,15 (3,384)	-7,29 (3,427)	1,14 (4,810)
	95 %-KI	(-12,98, 0,68)	(-14,22, -0,37)	(-8,57, 10,86)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-6,15 (3,778)	-2,36 (3,911)	-3,79 (5,424)
	95 %-KI	(-13,79, 1,49)	(-10,27, 5,55)	(-14,76, 7,18)
	Tag 183			

Kategorien der Transfusions-vorgeschichte	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	LS-Mittelwert (SEM)	-10,69 (2,840)	-5,61 (2,920)	-5,09 (4,056)
	95 %-KI	(-16,44, -4,95)	(-11,52, 0,30)	(-13,29, 3,12)
1–14 EK-Einheiten	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-4,20 (1,760)	-0,29 (1,776)	-3,91 (1,946)
	95 %-KI	(-7,67, -0,73)	(-3,79, 3,21)	(-7,76, -0,07)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-4,28 (1,852)	-2,68 (1,905)	-1,60 (2,140)
	95 %-KI	(-7,93, -0,63)	(-6,44, 1,08)	(-5,83, 2,63)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-6,37 (1,805)	-3,82 (1,860)	-2,55 (2,059)
	95 %-KI	(-9,92, -2,81)	(-7,48, -0,15)	(-6,61, 1,52)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-3,03 (2,102)	-2,09 (2,179)	-0,94 (2,586)
	95 %-KI	(-7,18, 1,11)	(-6,39, 2,20)	(-6,05, 4,17)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-3,81 (1,967)	-1,13 (2,023)	-2,68 (2,342)
	95 %-KI	(-7,69, 0,07)	(-5,12, 2,86)	(-7,31, 1,95)
> 14 EK-Einheiten	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-5,66 (2,572)	0,92 (2,627)	-6,58 (3,016)
	95 %-KI	(-10,81, -0,50)	(-4,34, 6,18)	(-12,66, -0,50)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-4,21 (2,495)	-0,47 (2,555)	-3,74 (2,887)
	95 %-KI	(-9,22, 0,80)	(-5,59, 4,66)	(-9,57, 2,09)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,13 (2,971)	-1,86 (3,004)	1,99 (3,665)
	95 %-KI	(-5,82, 6,09)	(-7,87, 4,16)	(-5,40, 9,38)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,13 (3,039)	-3,24 (3,068)	3,38 (3,773)

Kategorien der Transfusions-vorgeschichte	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	95 %-KI	(-5,96, 6,23)	(-9,39, 2,90)	(-4,23, 10,98)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-4,21 (2,486)	-4,63 (2,547)	0,42 (2,872)
	95 %-KI	(-9,20, 0,79)	(-9,74, 0,48)	(-5,39, 6,23)
p-Wert Interaktion Behandlung X Transfusionsvorgeschichte = 0,8740				
p-Wert Interaktion Behandlung X Transfusionsvorgeschichte X Studienvisite = 0,3075				
Finanzielle Schwierigkeiten				
0 EK-Einheiten	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-6,63 (3,838)	-1,22 (3,927)	-5,41 (5,473)
	95 %-KI	(-14,45, 1,18)	(-9,21, 6,77)	(-16,56, 5,73)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-11,18 (2,644)	-9,15 (2,704)	-2,03 (3,755)
	95 %-KI	(-16,53, -5,84)	(-14,62, -3,69)	(-9,62, 5,56)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-12,70 (2,136)	-12,33 (2,184)	-0,37 (3,022)
	95 %-KI	(-17,02, -8,37)	(-16,75, -7,91)	(-6,49, 5,75)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-8,15 (2,925)	-9,58 (3,056)	1,42 (4,206)
	95 %-KI	(-14,06, -2,24)	(-15,74, -3,41)	(-7,07, 9,92)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-9,67 (3,133)	-12,91 (3,270)	3,25 (4,504)
	95 %-KI	(-16,06, -3,27)	(-19,57, -6,25)	(-5,94, 12,44)
1–14 EK-Einheiten	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-5,21 (2,899)	-5,58 (2,922)	0,38 (3,249)
	95 %-KI	(-10,93, 0,51)	(-11,35, 0,18)	(-6,05, 6,80)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-8,93 (2,694)	-6,70 (2,758)	-2,24 (2,907)
	95 %-KI	(-14,25, -3,61)	(-12,14, -1,25)	(-7,98, 3,51)
	Tag 71			

Kategorien der Transfusions-vorgeschichte	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	LS-Mittelwert (SEM)	-11,01 (2,741)	-10,92 (2,811)	-0,09 (2,999)
	95 %-KI	(-16,42, -5,60)	(-16,47, -5,38)	(-6,02, 5,84)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-11,43 (2,799)	-10,11 (2,876)	-1,32 (3,114)
	95 %-KI	(-16,95, -5,90)	(-15,78, -4,44)	(-7,47, 4,84)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-10,59 (2,838)	-12,87 (2,908)	2,28 (3,180)
	95 %-KI	(-16,19, -4,99)	(-18,61, -7,13)	(-4,00, 8,57)
> 14 EK-Einheiten	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	-9,46 (6,133)	-16,95 (6,401)	7,49 (6,926)
	95 %-KI	(-21,78, 2,86)	(-29,80, -4,10)	(-6,47, 21,45)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	-16,70 (5,916)	-14,18 (6,202)	-2,52 (6,546)
	95 %-KI	(-28,59, -4,81)	(-26,64, -1,71)	(-15,72, 10,67)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	-19,60 (6,337)	-19,73 (6,588)	0,13 (7,277)
	95 %-KI	(-32,32, -6,89)	(-32,94, -6,52)	(-14,53, 14,79)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	-21,04 (6,394)	-16,96 (6,641)	-4,09 (7,374)
	95 %-KI	(-33,87, -8,22)	(-30,27, -3,64)	(-18,94, 10,77)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	-22,50 (6,342)	-14,17 (6,593)	-8,33 (7,286)
	95 %-KI	(-35,23, -9,78)	(-27,40, -0,95)	(-23,01, 6,35)
p-Wert Interaktion Behandlung X Transfusionsvorgeschichte = 0,9637				
p-Wert Interaktion Behandlung X Transfusionsvorgeschichte X Studienvisite = 0,6823				
Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation. Die Schätzer basieren auf einem MMRM, das die Behandlungsgruppe, das beobachtete Stratifizierungsmerkmal zur Randomisierung (Screening-LDH-Spiegel), den Wert der jeweiligen Subskala des EORTC QLQ-C30 zur Baseline, die Studienvisite und die Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe beinhaltet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet. Die p-Werte resultieren aus der MMRM-Analyse mit den zusätzlichen Interaktionstermen Behandlung X				

Kategorien der Transfusions-vorgeschichte	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Transfusionsvorgeschichte und Behandlung X Transfusionsvorgeschichte X Studienvisite. Die Werte jeder Subskala des EORTC QLQ-C30 reichen von 0 bis 100 %, wobei höhere Werte einen höheren Grad einer Response anzeigen. Somit zeigt ein hoher Wert in einer Funktionsskala einen höheren Funktionsgrad an, gleichzeitig zeigt ein hoher Wert in einer Symptomskala auch einen höheren Grad der Symptomatik bzw, der Schwierigkeit an.				

Tabelle 4-276 zeigt die Ergebnisse der für die Studie ALXN1210-PNH-301 explorativ, post-hoc anhand des MMRM durchgeführten Subgruppenanalyse nach Transfusionsvorgeschichte hinsichtlich einer Veränderung der Werte der Subskalen des EORTC QLQ-C30 bis Tag 183 (Woche 26) relativ zur Baseline.

Die Interaktion zwischen der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) und der Transfusionsvorgeschichte (0, 1–14, > 14 erhaltene EK-Einheiten) war in allen Subskalen statistisch nicht signifikant ($p \geq 0{,}0635$). Auch die Dreifachinteraktion von Behandlung, Transfusionsvorgeschichte und Studienvisite war in keiner der Subskalen statistisch signifikant ($p \geq 0{,}0629$).

Somit lag in Studie ALXN1210-PNH-301 in keiner der Subskalen des EORTC QLQ-C30 eine Effektmodifikation durch das Merkmal Transfusionsvorgeschichte vor.

ALXN1210-PNH-302

Tabelle 4-277: Ergebnisse der Subgruppenanalyse der Veränderung der Werte in den einzelnen Subskalen des EORTC QLQ-C30 zur Baseline bis Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM nach Transfusionsvorgeschichte aus RCT ALXN1210-PNH-302 (FAS) mit Ravulizumab

Transfusions-vorgeschichte	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität				
Ja	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	7,65 (3,085)	–2,51 (3,498)	10,15 (4,825)
	95 %-KI	(1,24; 14,06)	(–9,76; 4,75)	(0,15; 20,15)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	6,99 (3,557)	–6,14 (3,760)	13,13 (5,386)
	95 %-KI	(–0,37; 14,35)	(–13,91; 1,63)	(2,03; 24,24)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,88 (4,139)	–6,84 (4,238)	9,72 (6,104)

Transfusions-vorgeschichte	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	95 %-KI	(–5,68; 11,43)	(–15,60; 1,92)	(–2,87; 22,30)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,25 (4,829)	–2,77 (5,200)	–0,48 (7,240)
	95 %-KI	(–13,26; 6,77)	(–13,53; 7,99)	(–15,45; 14,49)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,88 (4,057)	0,80 (4,274)	1,08 (6,079)
	95 %-KI	(–6,50; 10,26)	(–8,01; 9,62)	(–11,43; 13,59)
Nein	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,47 (1,423)	–1,39 (1,438)	1,86 (2,027)
	95 %-KI	(–2,34; 3,28)	(–4,23; 1,45)	(–2,14; 5,86)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,44 (1,256)	0,44 (1,232)	2,00 (1,763)
	95 %-KI	(–0,04; 4,92)	(–1,99; 2,88)	(–1,48; 5,48)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,90 (1,406)	–0,56 (1,401)	1,46 (1,988)
	95 %-KI	(–1,87; 3,68)	(–3,33; 2,20)	(–2,46; 5,39)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,64 (1,523)	–1,94 (1,491)	2,58 (2,134)
	95 %-KI	(–2,37; 3,64)	(–4,89; 1,00)	(–1,63; 6,79)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,18 (1,690)	–3,40 (1,677)	5,58 (2,383)
	95 %-KI	(–1,15; 5,52)	(–6,71; –0,08)	(0,87; 10,28)
p-Wert Interaktion Behandlung X Transfusionsvorgeschichte = 0,9635				
p-Wert Interaktion Behandlung X Transfusionsvorgeschichte X Studienvisite = 0,1261				
Körperliche Funktion				
Ja	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	7,15 (3,358)	–1,83 (3,576)	8,98 (4,906)
	95 %-KI	(0,12; 14,18)	(–9,29; 5,63)	(–1,27; 19,23)
	Tag 29			

Transfusions-vorgeschichte	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	LS-Mittelwert (SEM)	10,23 (2,140)	1,24 (2,228)	8,99 (3,089)
	95 %-KI	(5,73; 14,74)	(–3,45; 5,93)	(2,49; 15,50)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	8,82 (2,798)	–3,77 (2,825)	12,59 (3,976)
	95 %-KI	(3,03; 14,61)	(–9,63; 2,10)	(4,35; 20,83)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	7,16 (1,922)	0,96 (2,001)	6,20 (2,775)
	95 %-KI	(3,15; 11,17)	(–3,22; 5,13)	(0,41; 11,99)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	7,17 (1,882)	1,23 (1,959)	5,94 (2,716)
	95 %-KI	(3,22; 11,12)	(–2,88; 5,35)	(0,24; 11,64)
Nein	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,57 (1,020)	1,25 (1,040)	–0,68 (1,457)
	95 %-KI	(–1,44; 2,59)	(–0,80; 3,31)	(–3,56; 2,19)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,23 (0,834)	1,61 (0,824)	0,63 (1,172)
	95 %-KI	(0,59; 3,88)	(–0,02; 3,23)	(–1,69; 2,94)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,85 (1,085)	0,62 (1,080)	1,23 (1,531)
	95 %-KI	(–0,29; 3,99)	(–1,51; 2,75)	(–1,79; 4,25)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,55 (1,138)	–0,16 (1,120)	1,71 (1,597)
	95 %-KI	(–0,70; 3,79)	(–2,37; 2,05)	(–1,44; 4,86)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,74 (0,924)	1,05 (0,923)	1,68 (1,306)
	95 %-KI	(0,91; 4,56)	(–0,77; 2,87)	(–0,90; 4,26)
p-Wert Interaktion Behandlung X Transfusionsvorgeschichte = 0,0067				
p-Wert Interaktion Behandlung X Transfusionsvorgeschichte X Studienvisite = 0,4299				
Rollenfunktion				

Transfusions-vorgeschichte	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Ja	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	9,38 (3,805)	0,12 (4,096)	9,25 (5,591)
	95 %-KI	(1,42; 17,33)	(–8,42; 8,66)	(–2,42; 20,93)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	10,66 (3,813)	–0,58 (3,969)	11,24 (5,504)
	95 %-KI	(2,77; 18,55)	(–8,80; 7,63)	(–0,15; 22,64)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	7,83 (4,546)	–3,36 (4,639)	11,19 (6,496)
	95 %-KI	(–1,60; 17,26)	(–13,00; 6,29)	(–2,30; 24,68)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	8,09 (5,447)	–0,57 (5,670)	8,67 (7,862)
	95 %-KI	(–3,21; 19,39)	(–12,33; 11,19)	(–7,64; 24,98)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	13,22 (2,566)	6,38 (2,671)	6,85 (3,705)
	95 %-KI	(7,89; 18,56)	(0,82; 11,93)	(–0,86; 14,55)
Nein	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,73 (1,507)	0,48 (1,558)	–1,20 (2,171)
	95 %-KI	(–3,70; 2,25)	(–2,60; 3,55)	(–5,49; 3,08)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,49 (1,374)	1,57 (1,364)	–0,09 (1,938)
	95 %-KI	(–1,23; 4,20)	(–1,12; 4,27)	(–3,91; 3,74)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,98 (1,936)	–1,03 (1,931)	2,01 (2,736)
	95 %-KI	(–2,85; 4,80)	(–4,84; 2,78)	(–3,39; 7,41)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,09 (1,981)	0,21 (1,948)	–0,12 (2,780)
	95 %-KI	(–3,82; 4,00)	(–3,64; 4,06)	(–5,61; 5,37)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert	2,20 (1,893)	–1,73 (1,897)	3,93 (2,681)

Transfusions-vorgeschichte	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	(SEM)			
	95 %-KI	(–1,54; 5,94)	(–5,47; 2,02)	(–1,37; 9,22)
p-Wert Interaktion Behandlung X Transfusionsvorgeschichte = 0,0938				
p-Wert Interaktion Behandlung X Transfusionsvorgeschichte X Studienvisite = 0,6980				
Emotionale Funktion				
Ja	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	6,63 (1,788)	5,87 (1,890)	0,76 (2,722)
	95 %-KI	(2,80; 10,46)	(1,83; 9,92)	(–5,08; 6,60)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,22 (3,686)	4,07 (3,887)	–3,85 (5,473)
	95 %-KI	(–7,42; 7,87)	(–3,97; 12,11)	(–15,15; 7,46)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	3,32 (3,141)	–0,10 (3,222)	3,43 (4,632)
	95 %-KI	(–3,19; 9,84)	(–6,79; 6,58)	(–6,16; 13,02)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,51 (5,171)	8,22 (5,542)	–6,71 (7,646)
	95 %-KI	(–9,38; 12,40)	(–3,42; 19,86)	(–22,77; 9,35)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,06 (4,726)	2,68 (4,959)	–3,74 (6,942)
	95 %-KI	(–10,83; 8,71)	(–7,56; 12,92)	(–18,06; 10,58)
Nein	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	3,92 (1,368)	4,05 (1,372)	–0,13 (1,946)
	95 %-KI	(1,22; 6,63)	(1,34; 6,76)	(–3,97; 3,71)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	5,28 (1,432)	3,49 (1,407)	1,79 (2,016)
	95 %-KI	(2,45; 8,11)	(0,71; 6,27)	(–2,19; 5,77)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	5,64 (1,308)	5,50 (1,301)	0,14 (1,854)
	95 %-KI	(3,06; 8,22)	(2,93; 8,07)	(–3,52; 3,80)
	Tag 127			

Transfusions-vorgeschichte	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	LS-Mittelwert (SEM)	4,71 (1,583)	4,14 (1,554)	0,57 (2,226)
	95 %-KI	(1,59; 7,84)	(1,07; 7,21)	(–3,82; 4,97)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	4,63 (1,471)	4,22 (1,459)	0,41 (2,080)
	95 %-KI	(1,73; 7,54)	(1,34; 7,10)	(–3,69; 4,52)
p-Wert Interaktion Behandlung X Transfusionsvorgeschichte = 0,2224				
p-Wert Interaktion Behandlung X Transfusionsvorgeschichte X Studienvisite = 0,0654				
Kognitive Funktion				
Ja	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	3,18 (3,362)	–3,49 (3,777)	6,67 (5,039)
	95 %-KI	(–4,41; 10,78)	(–11,88; 4,91)	(–4,65; 17,99)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	5,74 (3,497)	0,51 (3,694)	5,24 (5,144)
	95 %-KI	(–1,50; 12,99)	(–7,13; 8,15)	(–5,40; 15,88)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,37 (3,558)	–0,87 (3,676)	1,25 (5,173)
	95 %-KI	(–6,98; 7,72)	(–8,48; 6,73)	(–9,44; 11,93)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,66 (5,564)	4,65 (5,971)	–5,32 (8,196)
	95 %-KI	(–12,26; 10,93)	(–7,76; 17,07)	(–22,37; 11,74)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,90 (3,134)	3,28 (3,322)	–1,39 (4,631)
	95 %-KI	(–4,60; 8,40)	(–3,60; 10,17)	(–10,98; 8,21)
Nein	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,37 (1,450)	0,37 (1,466)	–1,73 (2,063)
	95 %-KI	(–4,23; 1,50)	(–2,53; 3,26)	(–5,80; 2,34)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,69 (1,425)	0,70 (1,398)	–0,02 (1,997)
	95 %-KI	(–2,13; 3,50)	(–2,06; 3,46)	(–3,96; 3,93)

Transfusions-vorgeschichte	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,01 (1,552)	0,07 (1,542)	1,95 (2,189)
	95 %-KI	(–1,05; 5,08)	(–2,98; 3,11)	(–2,38; 6,27)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,77 (1,625)	2,96 (1,595)	–2,19 (2,278)
	95 %-KI	(–2,43; 3,98)	(–0,19; 6,11)	(–6,69; 2,31)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,96 (1,420)	–0,12 (1,403)	3,08 (1,997)
	95 %-KI	(0,16; 5,77)	(–2,89; 2,65)	(–0,86; 7,03)
p-Wert Interaktion Behandlung X Transfusionsvorgeschichte = 0,8694				
p-Wert Interaktion Behandlung X Transfusionsvorgeschichte X Studienvisite = 0,5121				
Soziale Funktion				
Ja	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	12,65 (2,446)	11,28 (2,820)	1,37 (3,745)
	95 %-KI	(7,24; 18,07)	(5,13; 17,44)	(–6,85; 9,59)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	8,81 (3,512)	7,24 (3,673)	1,57 (5,119)
	95 %-KI	(1,55; 16,07)	(–0,35; 14,83)	(–9,00; 12,15)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	14,18 (4,861)	3,07 (4,870)	11,11 (6,911)
	95 %-KI	(4,13; 24,23)	(–7,01; 13,15)	(–3,18; 25,41)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	15,22 (4,036)	9,24 (4,334)	5,98 (5,953)
	95 %-KI	(6,76; 23,67)	(0,19; 18,29)	(–6,47; 18,42)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	12,65 (2,782)	16,95 (2,917)	–4,30 (4,078)
	95 %-KI	(6,88; 18,42)	(10,90; 23,00)	(–12,75; 4,15)
Nein	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,42 (1,382)	0,47 (1,389)	1,95 (1,961)

Transfusions-vorgeschichte	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	95 %-KI	(–0,31; 5,15)	(–2,28; 3,21)	(–1,92; 5,82)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	3,25 (1,637)	0,98 (1,603)	2,27 (2,292)
	95 %-KI	(0,02; 6,48)	(–2,19; 4,14)	(–2,25; 6,80)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	3,75 (1,563)	0,87 (1,555)	2,88 (2,207)
	95 %-KI	(0,66; 6,84)	(–2,20; 3,94)	(–1,47; 7,24)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,28 (1,898)	1,54 (1,857)	0,74 (2,657)
	95 %-KI	(–1,47; 6,03)	(–2,13; 5,20)	(–4,50; 5,99)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	3,97 (1,635)	3,40 (1,621)	0,56 (2,304)
	95 %-KI	(0,74; 7,20)	(0,20; 6,60)	(–3,99; 5,11)
p-Wert Interaktion Behandlung X Transfusionsvorgeschichte = 0,4286				
p-Wert Interaktion Behandlung X Transfusionsvorgeschichte X Studienvisite = 0,2200				
Fatigue				
Ja	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–10,49 (2,854)	1,37 (3,025)	–11,86 (4,185)
	95 %-KI	(–16,42; –4,55)	(–4,90; 7,65)	(–20,55; –3,17)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–12,19 (2,970)	4,91 (3,094)	–17,11 (4,317)
	95 %-KI	(–18,35; –6,04)	(–1,50; 11,32)	(–26,05; –8,17)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,51 (4,862)	13,26 (4,924)	–17,78 (6,938)
	95 %-KI	(–14,64; 5,61)	(2,98; 23,54)	(–32,24; –3,31)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–9,62 (5,020)	2,15 (5,226)	–11,78 (7,263)
	95 %-KI	(–20,01; 0,76)	(–8,66; 12,97)	(–26,80; 3,24)
	Tag 183			

Transfusions-vorgeschichte	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	LS-Mittelwert (SEM)	–8,77 (4,449)	–1,55 (4,633)	–7,22 (6,442)
	95 %-KI	(–17,99; 0,45)	(–11,15; 8,05)	(–20,56; 6,13)
Nein	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,52 (1,654)	–1,05 (1,683)	–0,47 (2,360)
	95 %-KI	(–4,78; 1,75)	(–4,37; 2,28)	(–5,13; 4,19)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–5,46 (1,501)	–3,03 (1,484)	–2,43 (2,111)
	95 %-KI	(–8,42; –2,50)	(–5,96; –0,10)	(–6,60; 1,74)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,75 (1,818)	0,02 (1,812)	–1,78 (2,567)
	95 %-KI	(–5,34; 1,84)	(–3,55; 3,60)	(–6,84; 3,29)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,80 (2,098)	0,35 (2,066)	–2,16 (2,944)
	95 %-KI	(–5,94; 2,34)	(–3,73; 4,43)	(–7,97; 3,66)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,70 (1,647)	–0,03 (1,647)	–4,67 (2,329)
	95 %-KI	(–7,95; –1,45)	(–3,28; 3,22)	(–9,27; –0,07)
p-Wert Interaktion Behandlung X Transfusionsvorgeschichte = 0,0819				
p-Wert Interaktion Behandlung X Transfusionsvorgeschichte X Studienvisite = 0,1443				
Übelkeit und Erbrechen				
Ja	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,52 (2,037)	1,31 (2,232)	0,21 (3,029)
	95 %-KI	(–2,71; 5,75)	(–3,32; 5,93)	(–6,07; 6,49)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,04 (1,125)	–1,70 (1,173)	0,66 (1,639)
	95 %-KI	(–3,37; 1,28)	(–4,13; 0,72)	(–2,73; 4,04)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,03 (1,285)	–0,31 (1,270)	–0,72 (1,821)
	95 %-KI	(–3,70; 1,63)	(–2,94; 2,32)	(–4,50; 3,05)

Transfusions-vorgeschichte	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,53 (5,715)	6,63 (5,948)	–5,11 (8,252)
	95 %-KI	(–10,30; 13,35)	(–5,67; 18,94)	(–22,17; 11,96)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–2,33 (0,579)	–1,70 (0,605)	–0,63 (0,864)
	95 %-KI	(–3,53; –1,13)	(–2,95; –0,45)	(–2,42; 1,16)
Nein	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,97 (0,802)	–0,15 (0,823)	1,12 (1,149)
	95 %-KI	(–0,61; 2,56)	(–1,77; 1,48)	(–1,15; 3,39)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,80 (0,538)	–0,52 (0,531)	–0,28 (0,756)
	95 %-KI	(–1,86; 0,26)	(–1,57; 0,53)	(–1,77; 1,22)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,01 (0,730)	0,41 (0,730)	–0,41 (1,033)
	95 %-KI	(–1,45; 1,43)	(–1,04; 1,85)	(–2,45; 1,63)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,19 (1,220)	1,55 (1,198)	–1,74 (1,709)
	95 %-KI	(–2,60; 2,21)	(–0,82; 3,91)	(–5,12; 1,63)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,00 (1,134)	1,27 (1,142)	–0,27 (1,609)
	95 %-KI	(–1,24; 3,24)	(–0,99; 3,52)	(–3,45; 2,91)
p-Wert Interaktion Behandlung X Transfusionsvorgeschichte = 0,7585				
p-Wert Interaktion Behandlung X Transfusionsvorgeschichte X Studienvisite = 0,6414				
Schmerzen				
Ja	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–5,35 (2,631)	0,70 (2,865)	–6,05 (3,891)
	95 %-KI	(–10,86; 0,16)	(–5,27; 6,68)	(–14,19; 2,08)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,09 (2,687)	1,02 (2,739)	–5,11 (3,838)

Transfusions-vorgeschichte	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	95 %-KI	(–9,71; 1,52)	(–4,72; 6,75)	(–13,14; 2,92)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–5,40 (3,918)	6,57 (3,948)	–11,98 (5,564)
	95 %-KI	(–13,51; 2,70)	(–1,61; 14,76)	(–23,50; –0,46)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–5,35 (4,256)	5,10 (4,663)	–10,45 (6,314)
	95 %-KI	(–14,21; 3,51)	(–4,60; 14,80)	(–23,59; 2,69)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–2,79 (2,364)	–4,53 (2,467)	1,75 (3,419)
	95 %-KI	(–7,68; 2,11)	(–9,64; 0,57)	(–5,33; 8,83)
Nein	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,68 (1,486)	0,24 (1,498)	2,44 (2,111)
	95 %-KI	(–0,26; 5,62)	(–2,71; 3,20)	(–1,73; 6,61)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,16 (1,476)	–1,15 (1,440)	2,30 (2,063)
	95 %-KI	(–1,76; 4,07)	(–3,99; 1,70)	(–1,77; 6,38)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	0,25 (1,681)	0,45 (1,679)	–0,20 (2,377)
	95 %-KI	(–3,07; 3,57)	(–2,87; 3,76)	(–4,89; 4,49)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	2,00 (1,909)	0,73 (1,858)	1,27 (2,665)
	95 %-KI	(–1,77; 5,77)	(–2,94; 4,40)	(–3,99; 6,54)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,12 (1,795)	3,21 (1,789)	–2,10 (2,535)
	95 %-KI	(–2,43; 4,66)	(–0,32; 6,75)	(–7,10; 2,91)
p-Wert Interaktion Behandlung X Transfusionsvorgeschichte = 0,1109				
p-Wert Interaktion Behandlung X Transfusionsvorgeschichte X Studienvisite = 0,3224				
Dyspnoe				
Ja	**Tag 8**			

Transfusions-vorgeschichte	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	LS-Mittelwert (SEM)	–5,00 (3,970)	2,83 (4,322)	–7,83 (5,899)
	95 %-KI	(–13,35; 3,35)	(–6,25; 11,91)	(–20,22; 4,57)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–5,00 (4,917)	0,11 (5,126)	–5,11 (7,150)
	95 %-KI	(–15,17; 5,17)	(–10,49; 10,71)	(–19,89; 9,67)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–5,16 (5,024)	8,45 (5,049)	–13,61 (7,164)
	95 %-KI	(–15,55; 5,24)	(–2,01; 18,91)	(–28,44; 1,22)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–5,01 (6,058)	8,46 (6,313)	–13,47 (8,788)
	95 %-KI	(–17,55; 7,54)	(–4,61; 21,53)	(–31,65; 4,72)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–10,13 (4,176)	0,11 (4,357)	–10,24 (6,091)
	95 %-KI	(–18,81; –1,45)	(–8,94; 9,16)	(–22,88; 2,40)
Nein	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,73 (1,886)	–1,70 (1,927)	–0,03 (2,706)
	95 %-KI	(–5,45; 2,00)	(–5,51; 2,10)	(–5,37; 5,32)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,46 (1,542)	–1,25 (1,524)	–2,21 (2,177)
	95 %-KI	(–6,51; –0,42)	(–4,26; 1,76)	(–6,51; 2,09)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,30 (1,752)	–1,23 (1,743)	–2,07 (2,480)
	95 %-KI	(–6,76; 0,16)	(–4,67; 2,21)	(–6,97; 2,82)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,46 (1,839)	–3,61 (1,810)	3,15 (2,588)
	95 %-KI	(–4,09; 3,17)	(–7,18; –0,03)	(–1,96; 8,26)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–2,10 (1,996)	0,42 (1,995)	–2,52 (2,829)

Transfusions-vorgeschichte	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	95 %-KI	(–6,04; 1,84)	(–3,52; 4,36)	(–8,10; 3,07)
p-Wert Interaktion Behandlung X Transfusionsvorgeschichte = 0,1530				
p-Wert Interaktion Behandlung X Transfusionsvorgeschichte X Studienvisite = 0,3150				
Schlaflosigkeit				
Ja	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–6,16 (4,581)	8,58 (4,883)	–14,73 (6,782)
	95 %-KI	(–15,72; 3,40)	(–1,59; 18,74)	(–28,85; –0,61)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–8,73 (5,177)	–1,64 (5,393)	–7,08 (7,553)
	95 %-KI	(–19,52; 2,07)	(–12,88; 9,60)	(–22,81; 8,65)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–11,48 (4,120)	–1,65 (4,169)	–9,83 (5,958)
	95 %-KI	(–20,13; –2,82)	(–10,43; 7,13)	(–22,34; 2,69)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–6,16 (4,412)	–7,20 (4,598)	1,04 (6,464)
	95 %-KI	(–15,30; 2,99)	(–16,73; 2,33)	(–12,34; 14,43)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–8,73 (4,779)	9,47 (4,979)	–18,19 (6,986)
	95 %-KI	(–18,61; 1,15)	(–0,83; 19,76)	(–32,62; –3,76)
Nein	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,28 (2,165)	–2,92 (2,215)	–0,36 (3,100)
	95 %-KI	(–7,56; 0,99)	(–7,30; 1,45)	(–6,48; 5,76)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–7,01 (1,925)	–4,96 (1,910)	–2,05 (2,714)
	95 %-KI	(–10,81; –3,21)	(–8,73; –1,18)	(–7,41; 3,30)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–5,88 (2,076)	–3,44 (2,066)	–2,44 (2,931)
	95 %-KI	(–9,98; –1,78)	(–7,52; 0,64)	(–8,23; 3,34)
	Tag 127			

Transfusions-vorgeschichte	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,65 (1,947)	–3,47 (1,915)	–1,18 (2,733)
	95 %-KI	(–8,49; –0,80)	(–7,25; 0,31)	(–6,58; 4,21)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–5,48 (1,933)	–2,38 (1,938)	–3,09 (2,739)
	95 %-KI	(–9,29; –1,66)	(–6,21; 1,44)	(–8,50; 2,32)
p-Wert Interaktion Behandlung X Transfusionsvorgeschichte = 0,2656				
p-Wert Interaktion Behandlung X Transfusionsvorgeschichte X Studienvisite = 0,4414				
Appetitverlust				
Ja	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,94 (5,126)	–0,51 (5,451)	–4,43 (7,857)
	95 %-KI	(–15,36; 5,48)	(–11,58; 10,55)	(–20,41; 11,55)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–7,50 (5,126)	2,39 (5,377)	–9,89 (7,805)
	95 %-KI	(–17,92; 2,91)	(–8,54; 13,32)	(–25,78; 6,00)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–7,66 (5,200)	2,39 (5,377)	–10,05 (7,860)
	95 %-KI	(–18,21; 2,89)	(–8,54; 13,32)	(–26,03; 5,94)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,94 (5,126)	2,39 (5,377)	–7,33 (7,805)
	95 %-KI	(–15,36; 5,48)	(–8,54; 13,32)	(–23,22; 8,56)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,94 (5,126)	–0,39 (5,377)	–4,55 (7,805)
	95 %-KI	(–15,36; 5,48)	(–11,32; 10,54)	(–20,44; 11,34)
Nein	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,10 (1,500)	–1,57 (1,524)	1,47 (2,138)
	95 %-KI	(–3,06; 2,86)	(–4,58; 1,44)	(–2,75; 5,70)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–2,92 (1,158)	–1,29 (1,145)	–1,63 (1,629)
	95 %-KI	(–5,20; –0,63)	(–3,55; 0,97)	(–4,84; 1,59)

Transfusions-vorgeschichte	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–2,89 (1,233)	0,03 (1,230)	–2,92 (1,742)
	95 %-KI	(–5,32; –0,45)	(–2,39; 2,46)	(–6,36; 0,52)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–2,07 (1,741)	0,79 (1,712)	–2,87 (2,442)
	95 %-KI	(–5,51; 1,36)	(–2,59; 4,17)	(–7,69; 1,96)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,48 (1,672)	1,25 (1,674)	–1,73 (2,367)
	95 %-KI	(–3,78; 2,83)	(–2,05; 4,56)	(–6,40; 2,94)
p-Wert Interaktion Behandlung X Transfusionsvorgeschichte = 0,0319				
p-Wert Interaktion Behandlung X Transfusionsvorgeschichte X Studienvisite = 0,9830				
Verstopfung				
Ja	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,89 (3,443)	–1,52 (3,743)	–2,37 (5,089)
	95 %-KI	(–11,06; 3,28)	(–9,30; 6,26)	(–12,96; 8,21)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,89 (2,335)	–4,30 (2,430)	0,41 (3,375)
	95 %-KI	(–8,73; 0,95)	(–9,34; 0,73)	(–6,58; 7,40)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,18 (3,317)	–1,53 (3,358)	0,35 (4,723)
	95 %-KI	(–8,04; 5,69)	(–8,49; 5,44)	(–9,44; 10,13)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,89 (3,111)	1,25 (3,238)	–5,14 (4,493)
	95 %-KI	(–10,34; 2,56)	(–5,46; 7,96)	(–14,45; 4,17)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–6,45 (2,529)	–1,53 (2,632)	–4,93 (3,655)
	95 %-KI	(–11,70; –1,21)	(–6,98; 3,93)	(–12,50; 2,65)
Nein	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,25 (1,288)	–1,77 (1,301)	1,52 (1,831)

Transfusions-vorgeschichte	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	95 %-KI	(–2,80; 2,29)	(–4,34; 0,80)	(–2,10; 5,13)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,89 (1,404)	–1,90 (1,382)	1,01 (1,971)
	95 %-KI	(–3,66; 1,88)	(–4,63; 0,83)	(–2,88; 4,90)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,25 (1,625)	–1,53 (1,616)	1,28 (2,292)
	95 %-KI	(–3,45; 2,96)	(–4,72; 1,66)	(–3,24; 5,81)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–2,27 (1,518)	–1,08 (1,495)	–1,18 (2,131)
	95 %-KI	(–5,26; 0,73)	(–4,04; 1,87)	(–5,39; 3,03)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,37 (1,679)	–2,23 (1,681)	3,60 (2,376)
	95 %-KI	(–1,94; 4,69)	(–5,55; 1,09)	(–1,09; 8,29)
p-Wert Interaktion Behandlung X Transfusionsvorgeschichte = 0,6292				
p-Wert Interaktion Behandlung X Transfusionsvorgeschichte X Studienvisite = 0,8455				
Diarrhö				
Ja	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	3,60 (3,304)	–2,84 (3,696)	6,44 (4,985)
	95 %-KI	(–3,29; 10,50)	(–10,50; 4,83)	(–3,92; 16,80)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	3,60 (3,615)	–4,09 (3,761)	7,70 (5,237)
	95 %-KI	(–3,89; 11,10)	(–11,89; 3,70)	(–3,15; 18,55)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	3,74 (3,785)	–1,32 (3,813)	5,06 (5,392)
	95 %-KI	(–4,08; 11,56)	(–9,21; 6,58)	(–6,09; 16,21)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	1,04 (6,421)	1,93 (7,044)	–0,89 (9,544)
	95 %-KI	(–12,28; 14,36)	(–12,68; 16,54)	(–20,68; 18,90)
	Tag 183			

Transfusions-vorgeschichte	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,52 (1,949)	–4,09 (2,024)	2,57 (2,848)
	95 %-KI	(–5,56; 2,52)	(–8,28; 0,10)	(–3,32; 8,47)
Nein	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–4,66 (1,305)	–0,42 (1,317)	–4,24 (1,855)
	95 %-KI	(–7,24; –2,08)	(–3,02; 2,18)	(–7,90; –0,58)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–5,07 (1,027)	–3,61 (1,006)	–1,46 (1,438)
	95 %-KI	(–7,10; –3,04)	(–5,59; –1,62)	(–4,31; 1,38)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–2,93 (1,291)	–3,21 (1,287)	0,28 (1,823)
	95 %-KI	(–5,48; –0,38)	(–5,76; –0,67)	(–3,31; 3,88)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,98 (1,143)	–4,99 (1,120)	1,02 (1,601)
	95 %-KI	(–6,23; –1,72)	(–7,21; –2,78)	(–2,14; 4,18)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,98 (1,245)	–3,72 (1,236)	–0,26 (1,755)
	95 %-KI	(–6,44; –1,52)	(–6,16; –1,28)	(–3,72; 3,21)
p-Wert Interaktion Behandlung X Transfusionsvorgeschichte = 0,1661				
p-Wert Interaktion Behandlung X Transfusionsvorgeschichte X Studienvisite = 0,4118				
Finanzielle Schwierigkeiten				
Ja	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,58 (2,308)	–3,71 (2,553)	3,13 (3,441)
	95 %-KI	(–5,16; 4,01)	(–8,78; 1,35)	(–3,69; 9,96)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	7,11 (2,308)	–1,83 (2,403)	8,94 (3,334)
	95 %-KI	(2,52; 11,69)	(–6,60; 2,94)	(2,32; 15,56)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,45 (2,418)	–1,83 (2,403)	1,38 (3,410)
	95 %-KI	(–5,25; 4,35)	(–6,60; 2,94)	(–5,39; 8,15)

Transfusions-vorgeschichte	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–5,70 (2,308)	–5,88 (2,513)	0,18 (3,412)
	95 %-KI	(–10,28; –1,12)	(–10,87; –0,90)	(–6,59; 6,96)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,14 (2,308)	–1,83 (2,403)	–1,31 (3,334)
	95 %-KI	(–7,72; 1,44)	(–6,60; 2,94)	(–7,93; 5,31)
Nein	**Tag 8**			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,10 (1,596)	0,25 (1,596)	–0,35 (2,261)
	95 %-KI	(–3,26; 3,05)	(–2,91; 3,40)	(–4,82; 4,12)
	Tag 29			
	LS-Mittelwert (SEM)	–0,99 (1,861)	–0,74 (1,823)	–0,25 (2,609)
	95 %-KI	(–4,67; 2,69)	(–4,34; 2,86)	(–5,41; 4,90)
	Tag 71			
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,01 (1,643)	–2,62 (1,636)	–0,39 (2,323)
	95 %-KI	(–6,26; 0,23)	(–5,85; 0,61)	(–4,98; 4,19)
	Tag 127			
	LS-Mittelwert (SEM)	–1,95 (2,090)	–4,59 (2,053)	2,64 (2,933)
	95 %-KI	(–6,08; 2,18)	(–8,65; –0,53)	(–3,15; 8,44)
	Tag 183			
	LS-Mittelwert (SEM)	–3,16 (1,620)	–1,59 (1,603)	–1,56 (2,283)
	95 %-KI	(–6,36; 0,05)	(–4,76; 1,57)	(–6,07; 2,95)
p-Wert Interaktion Behandlung X Transfusionsvorgeschichte = 0,6334				
p-Wert Interaktion Behandlung X Transfusionsvorgeschichte X Studienvisite = 0,4118				

Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

Die Schätzer basieren auf einem MMRM, das die Behandlungsgruppe, die beobachtete Transfusionsvorgeschichte (innerhalb des Jahres vor Studienbeginn), den Baseline-Wert der jeweiligen Subskala des EORTC QLQ-C30, die Studienvisite und die Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe beinhaltet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet.

Die p-Werte resultieren aus der MMRM-Analyse mit den zusätzlichen Interaktionstermen Behandlung X Transfusionsvorgeschichte und Behandlung X Transfusionsvorgeschichte X Studienvisite.

Die Werte jeder Subskala des EORTC QLQ-C30 reichen von 0 bis 100 %, wobei höhere Werte einen höheren Grad einer Response anzeigen. Somit zeigt ein hoher Wert in einer Funktionsskala einen höheren Funktionsgrad an, gleichzeitig zeigt ein hoher Wert in einer Symptomskala auch einen höheren Grad der Symptomatik bzw. der

Transfusions-vorgeschichte	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)	Differenz Ravulizumab – Eculizumab
Schwierigkeit an.				

Tabelle 4-277 zeigt die Ergebnisse der für die Studie ALXN1210-PNH-302 explorativ, post-hoc anhand des MMRM durchgeführten Subgruppenanalyse nach Transfusionsvorgeschichte hinsichtlich einer Veränderung der Werte der Subskalen des EORTC QLQ-C30 bis Tag 183 (Woche 26) relativ zur Baseline.

Die Interaktion zwischen der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) und der Transfusionsvorgeschichte (Transfusion erhalten, ja vs. nein) war in fast allen Subskalen des EORTC QLQ-C30 statistisch nicht signifikant ($p \geq 0,0819$). Lediglich in den Subskalen *Körperliche Funktion* ($p = 0,0067$) und *Appetitverlust* ($p = 0,0319$) zeigte sich eine nominelle signifikante Interaktion zwischen der Behandlung und der Transfusionsvorgeschichte. Bei der Interpretation dieser Ergebnisse sind jedoch die große Zahl an post-hoc durchgeführten Subgruppenanalysen sowie deren explorative Natur zu berücksichtigen. Zudem liegt keine medizinische Rationale vor für eine voneinander abweichende Reaktion der Patienten mit und ohne Transfusionsvorgeschichte für speziell diese Subskalen. Zudem waren die Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach Transfusionsvorgeschichte zwischen den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 nicht konsistent, sodass insgesamt keine Effektmodifikation durch die Transfusionsvorgeschichte angenommen werden kann. Auch die Dreifachinteraktion von Behandlung, Transfusionsvorgeschichte und Studienvisite war in allen Subskalen statistisch nicht signifikant ($p \geq 0,0654$).

Somit lag auch in Studie ALXN1210-PNH-302 in keiner der Subskalen des EORTC QLQ-C30 eine Effektmodifikation durch das Merkmal Transfusionsvorgeschichte vor.

4.3.1.3.10.9 Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse

Explorative Subgruppenanalysen zur Inzidenz unerwünschter Ereignisse wurden für die Daten der PEP der Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 post-hoc ohne Korrektur für multiples Testen durchgeführt. Dabei wurden nur UE berücksichtigt, die in mindestens einer Subgruppe mindestens zehnmal auftraten (88). Zunächst wurden für jede Subgruppe die Anzahl der Patienten mit Ereignis sowie die Anzahl der Ereignisse nach SOC und PT deskriptiv zusammengefasst. Anschließend wurde für jedes Ereignis die OR für das Auftreten dieses Ereignisses unter der Behandlung mit Ravulizumab bzw. Eculizumab berechnet. Der Breslow-Day-Test auf Homogenität der OR der Subgruppen wurde verwendet, um die Effektmodifikation durch das jeweilige Subgruppenmerkmal statistisch zu testen.

Subgruppenanalyse nach Geschlecht

ALXN1210-PNH-301

Tabelle 4-278: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Geschlecht für unerwünschte

Ereignisse nach SOC und PT in der PEP der Studie ALXN1210-PNH-301 (Safety Set) mit Ravulizumab

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)		Total (N = 246)		OR	Breslow-Day-Test p-Wert
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E		
Anzahl Patienten (n)	**110**		**107**		**217**		–	–
Patienten mit behandlungsbedingten UE	**110 (88,0)**	**566**	**105 (86,8)**	**556**	**215 (87,4)**	**1122**	–	–
Männer	57 (87,7)	250	57 (82,6)	242	114 (85,1)	492	–	–
Frauen	53 (88,3)	316	48 (92,3)	314	101 (90,2)	630	–	–
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**46 (36,8)**	**74**	**40 (33,1)**	**72**	**86 (35,0)**	**146**	–	–
Übelkeit	11 (8,8)	14	10 (8,3)	14	21 (8,5)	28	–	–
Männer	3 (4,6)	3	2 (2,9)	3	5 (3,7)	6	1,62	0,5428
Frauen	8 (13,3)	11	8 (15,4)	11	16 (14,3)	22	0,85	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**25 (20,0)**	**38**	**27 (22,3)**	**41**	**52 (21,1)**	**79**	–	–
Fieber (Pyrexie)	6 (4,8)	7	13 (10,7)	16	19 (7,7)	23	–	–
Männer	2 (3,1)	2	7 (10,1)	7	9 (6,7)	9	0,28	0,5280
Frauen	4 (6,7)	5	6 (11,5)	9	10 (8,9)	14	0,55	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**54 (43,2)**	**83**	**58 (47,9)**	**83**	**112 (45,5)**	**166**	–	–
Nasopharyngitis	11 (8,8)	14	18 (14,9)	20	29 (11,8)	34	–	–
Männer	4 (6,2)	6	8 (11,6)	9	12 (9,0)	15	0,50	0,9007
Frauen	7 (11,7)	8	10 (19,2)	11	17 (15,2)	19	0,55	
Infektion der oberen Atemwege	13 (10,4)	15	7 (5,8)	7	20 (8,1)	22	–	–
Männer	6 (9,2)	8	5 (7,2)	5	11 (8,2)	13	1,30	0,3653
Frauen	7 (11,7)	7	2 (3,8)	2	9 (8,0)	9	3,30	
Virale Infektion der oberen Atemwege	9 (7,2)	10	10 (8,3)	12	19 (7,7)	22	–	–
Männer	8 (12,3)	9	6 (8,7)	7	14	16	1,47	0,0954

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)		Total (N = 246)		OR	Breslow-Day-Test p-Wert
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E		
					(10,4)			
Frauen	1 (1,7)	1	4 (7,7)	5	5 (4,5)	6	0,20	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	**33 (26,4)**	**60**	**31 (25,6)**	**48**	**64 (26,0)**	**108**	–	–
Myalgie	7 (5,6)	8	9 (7,4)	12	16 (6,5)	20	–	–
Männer	3 (4,6)	3	3 (4,3)	3	6 (4,5)	6	1,06	0,5343
Frauen	4 (6,7)	5	6 (11,5)	9	10 (8,9)	14	0,55	
Erkrankungen des Nervensystems	**55 (44,0)**	**90**	**47 (38,8)**	**92**	**102 (41,5)**	**182**	–	–
Kopfschmerzen	45 (36,0)	70	40 (33,1)	72	85 (34,6)	142	–	–
Männer	19 (29,2)	28	19 (27,5)	29	38 (28,4)	57	1,09	0,9445
Frauen	26 (43,3)	42	21 (40,4)	43	47 (42,0)	85	1,13	
Benommenheit	9 (7,2)	9	7 (5,8)	10	16 (6,5)	19	–	–
Männer	3 (4,6)	3	2 (2,9)	4	5 (3,7)	7	1,62	0,6959
Frauen	6 (10,0)	6	5 (9,6)	6	11 (9,8)	12	1,04	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**27 (21,6)**	**38**	**22 (18,2)**	**38**	**49 (19,9)**	**76**	–	–
Oropharyngeale Schmerzen	8 (6,4)	10	6 (5,0)	6	14 (5,7)	16	–	–
Männer	4 (6,2)	5	0 (0,0)	0	4 (3,0)	5	–	0,0243
Frauen	4 (6.7)	5	6 (11.5)	6	10 (8.9)	11	0.55	

Anmerkungen: % = n/N*100. E = Anzahl der Ereignisse.
Therapiebedingte UE schließen alle UE ein, die während oder nach der Verabreichung der ersten Studienmedikation aufgetreten sind.
Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer SOC hat, so wird er/sie nur einmal für diese SOC gezählt. Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer bevorzugten Bezeichnung hat, so wird er/sie nur einmal für diese bevorzugte Bezeichnung gezählt.
Der p-Wert stammt aus dem Breslow-Day-Test, der die Homogenität der Odds Ratios über die Subgruppen prüft.
Alle UE wurden anhand der MedDRA Version 20.1 codiert.

Die explorative, post-hoc durchgeführte Subgruppenanalyse zur Inzidenz von UE nach Geschlecht schloss die Ereignisse Übelkeit, Fieber (Pyrexie), Nasopharyngitis, Infektion der oberen Atemwege, virale Infektion der oberen Atemwege, Myalgie, Kopfschmerzen,

Benommenheit und oropharyngeale Schmerzen ein (siehe Tabelle 4-278). Der Breslow-Day-Test zeigte lediglich für das Ereignis oropharyngeale Schmerzen einen nominell signifikanten Unterschied der OR zwischen den Geschlechtern an (p = 0,0243). Da dieses Ereignis bei Männern in der Eculizumab-Gruppe nicht auftrat, konnte die OR für Männer nicht berechnet werden. Für Frauen betrug die OR 0,55. Bei der Interpretation dieser Ergebnisse sind jedoch die große Zahl an post-hoc durchgeführten Subgruppenanalysen sowie deren explorative Natur zu berücksichtigen, sodass insgesamt keine Effektmodifikation durch das Geschlecht angenommen werden kann.

ALXN1210-PNH-302

Tabelle 4-279: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Geschlecht für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT in der PEP der Studie ALXN1210-PNH-302 (Safety Set) mit Ravulizumab

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 97)		Eculizumab (N = 98)		Total (N = 195)		OR	Breslow-Day-Test p-Wert
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E		
Anzahl Patienten (n)	**85**		**87**		**172**		–	–
Patienten mit behandlungsbedingten UE	**85 (87,6)**	**366**	**86 (87,8)**	**366**	**171 (87,7)**	**732**	–	–
Männer	45 (90,0)	166	42 (87,5)	147	87 (88,8)	313	–	–
Frauen	40 (85,1)	200	44 (88,0)	219	84 (86,6)	419	–	–
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**33 (34,0)**	**57**	**35 (35,7)**	**56**	**68 (34,9)**	**113**	–	–
Übelkeit	8 (8,2)	9	9 (9,2)	9	17 (8,7)	18	–	–
Männer	2 (4,0)	2	3 (6,3)	3	5 (5,1)	5	0,63	0,6284
Frauen	6 (12,8)	7	6 (12,0)	6	12 (12,4)	13	1,07	
Abdominelle Schmerzen	6 (6,2)	9	9 (9,2)	9	15 (7,7)	18	–	–
Männer	2 (4,0)	3	3 (6,3)	3	5 (5,1)	6	0,63	0,9397
Frauen	4 (8,5)	6	6 (12,0)	6	10 (10,3)	12	0,68	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**54 (55,7)**	**81**	**51 (52,0)**	**72**	**105 (53,8)**	**153**	–	–
Nasopharyngitis	21 (21,6)	26	20 (20,4)	21	41 (21,0)	47	–	–
Männer	14 (28,0)	18	10 (20,8)	10	24 (24,5)	28	1,48	0,2978
Frauen	7 (14,9)	8	10	11	17	19	0,70	

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 97)		Eculizumab (N = 98)		Total (N = 195)		OR	Breslow-Day-Test p-Wert
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E		
			(20,0)		(17,5)			
Infektion der oberen Atemwege	18 (18,6)	22	10 (10,2)	13	28 (14,4)	35	–	–
Männer	8 (16,0)	8	2 (4,2)	2	10 (10,2)	10	4,38	0,2382
Frauen	10 (21,3)	14	8 (16,0)	11	18 (18,6)	25	1,42	
Erkrankungen des Nervensystems	**31 (32,0)**	**43**	**25 (25,5)**	**40**	**56 (28,7)**	**83**	–	–
Kopfschmerzen	26 (26,8)	31	17 (17,3)	26	43 (22,1)	57	–	–
Männer	13 (26,0)	15	8 (16,7)	12	21 (21,4)	27	1,76	0,9903
Frauen	13 (27,7)	16	9 (18,0)	14	22 (22,7)	30	1,74	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**17 (17,5)**	**22**	**25 (25,5)**	**35**	**42 (21,5)**	**57**	–	–
Husten	5 (5,2)	5	10 (10,2)	11	15 (7,7)	16	–	–
Männer	1 (2,0)	1	4 (8,3)	4	5 (5,1)	5	0,22	0,3919
Frauen	4 (8,5)	4	6 (12,0)	7	10 (10,3)	11	0,68	

Anmerkungen: % = n/N*100. E = Anzahl der Ereignisse.
Therapiebedingte UE schließen alle UE ein, die während oder nach der Verabreichung der ersten Studienmedikation aufgetreten sind.
Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer SOC hat, so wird er/sie nur einmal für diese SOC gezählt. Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer bevorzugten Bezeichnung hat, so wird er/sie nur einmal für diese bevorzugte Bezeichnung gezählt.
Der p-Wert stammt aus dem Breslow-Day-Test, der die Homogenität der Odds Ratios über die Subgruppen prüft.
Alle UE wurden anhand der MedDRA Version 20.1 codiert.

Die explorative, post-hoc durchgeführte Subgruppenanalyse zur Inzidenz von UE nach Geschlecht für die Studie ALXN1210-PNH-302 schloss die Ereignisse Übelkeit, abdominelle Schmerzen, Nasopharyngitis, Infektion der oberen Atemwege, Kopfschmerzen und Husten ein (siehe Tabelle 4-279). Für keines dieser Ereignisse wurde anhand des Breslow-Day-Test ein signifikanter Unterschied zwischen den OR der Geschlechtergruppen beobachtet. Daher lag auch in der Studie ALXN1210-PNH-302 keine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor.

Subgruppenanalyse nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation

Die explorative, post-hoc, ohne Korrektur für multiples Testen durchgeführte Subgruppenanalyse nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation wurde in den beiden Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 für die Altersgruppen 18-65 Jahre und > 65 Jahre vorgenommen.

ALXN1210-PNH-301

Tabelle 4-280: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT in der PEP der Studie ALXN1210-PNH-301 (Safety Set) mit Ravulizumab

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)		Total (N = 246)		OR	Breslow-Day-Test p-Wert
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E		
Anzahl Patienten (n)	**110**		**107**		**217**		–	–
Patienten mit behandlungsbedingten UE	**110 (88,0)**	**566**	**105 (86,8)**	**556**	**215 (87,4)**	**1122**	–	–
18 - 65 Jahre	98 (88,3)	520	88 (85,4)	453	186 (86,9)	973	–	–
> 65 Jahre	12 (85,7)	46	17 (94,4)	103	29 (90,6)	149	–	–
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**46 (36,8)**	**74**	**40 (33,1)**	–	–	**146**	–	–
Übelkeit	11 (8,8)	14	10 (8,3)	–	–	28	–	–
18 - 65 Jahre	11 (9,9)	14	7 (6,8)	10	18 (8,4)	24	1,51	0,0734
> 65 Jahre	0 (0,0)	0	3 (16,7)	4	3 (9,4)	4	–	
Diarrhoe	10 (8,0)	12	5 (4,1)	7	15 (6,1)	19	–	–
18 - 65 Jahre	9 (8,1)	11	4 (3,9)	6	13 (6,1)	17	2,18	0,7450
> 65 Jahre	1 (7,1)	1	1 (5,6)	1	2 (6,3)	2	1,31	
Abdominelle Schmerzen	7 (5,6)	7	7 (5,8)	7	14 (5,7)	14	–	–
18 - 65 Jahre	6 (5,4)	6	7 (6,8)	7	13 (6,1)	13	0,78	0,2195
> 65 Jahre	1 (7,1)	1	0 (0,0)	0	1 (3,1)	1	–	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**25 (20,0)**	**38**	**27 (22,3)**	**41**	**52 (21,1)**	**79**	–	–
Fieber (Pyrexie)	6 (4,8)	7	13 (10,7)	16	19 (7,7)	23	–	–
18 - 65 Jahre	6 (5,4)	7	7 (6,8)	9	13 (6,1)	16	0,78	0,0500
> 65 Jahre	0 (0,0)	0	6 (33,3)	7	6 (18,8)	7	–	

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)		Total (N = 246)		OR	Breslow-Day-Test p-Wert
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**54 (43,2)**	**83**	**58 (47,9)**	**83**	**112 (45,5)**	**166**	–	–
Nasopharyngitis	11 (8,8)	14	18 (14,9)	20	29 (11,8)	34	–	–
18 - 65 Jahre	11 (9,9)	14	13 (12,6)	15	24 (11,2)	29	0,76	0,0708
> 65 Jahre	0 (0,0)	0	5 (27,8)	5	5 (15,6)	5	–	
Infektion der oberen Atemwege	13 (10,4)	15	7 (5,8)	7	20 (8,1)	22	–	–
18 - 65 Jahre	13 (11,7)	15	7 (6,8)	7	20 (9,3)	22	1,82	–
Virale Infektion der oberen Atemwege	9 (7,2)	10	10 (8,3)	12	19 (7,7)	22	–	–
18 - 65 Jahre	9 (8,1)	10	9 (8,7)	11	18 (8,4)	21	0,92	0,3983
> 65 Jahre	0 (0,0)	0	1 (5,6)	1	1 (3,1)	1	–	
Untersuchungen	**24 (19,2)**	**38**	**19 (15,7)**	**40**	**43 (17,5)**	**78**	–	–
Alanin-Aminotransferase erhöht	6 (4,8)	6	4 (3,3)	6	10 (4,1)	12	–	–
18 - 65 Jahre	6 (5,4)	6	4 (3,9)	6	10 (4,7)	12	1,41	–
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	**10 (8,0)**	**16**	**16 (13,2)**	**18**	**26 (10,6)**	**34**	–	–
Hypokaliämie	6 (4,8)	11	6 (5,0)	8	12 (4,9)	19	–	–
18 - 65 Jahre	6 (5,4)	11	5 (4,9)	6	11 (5,1)	17	1,12	0,3611
> 65 Jahre	0 (0,0)	0	1 (5,6)	2	1 (3,1)	2	–	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	**33 (26,4)**	**60**	**31 (25,6)**	**48**	**64 (26,0)**	**108**	–	–
Myalgie	7 (5,6)	8	9 (7,4)	12	16 (6,5)	20	–	–
18 - 65 Jahre	7 (6,3)	8	6 (5,8)	9	13 (6,1)	17	1,09	0,1215
> 65 Jahre	0 (0,0)	0	3 (16,7)	3	3 (9,4)	3	–	
Arthralgie	8 (6,4)	12	8 (6,6)	9	16 (6,5)	21	–	–
18 - 65 Jahre	8 (7,2)	12	8 (7,8)	9	16 (7,5)	21	0,92	–
Schmerzen in den Extremitäten	9 (7,2)	10	7 (5,8)	8	16 (6,5)	18	–	–
18 - 65 Jahre	9 (8,1)	10	6 (5,8)	7	15 (7,0)	17	1,43	0,3043
> 65 Jahre	0 (0,0)	0	1 (5,6)	1	1 (3,1)	1	–	

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)		Total (N = 246)		OR	Breslow-Day-Test p-Wert
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E		
Rückenschmerzen	7 (5,6)	9	6 (5,0)	6	13 (5,3)	15	–	–
18 - 65 Jahre	6 (5,4)	8	5 (4,9)	5	11 (5,1)	13	1,12	0,9222
> 65 Jahre	1 (7,1)	1	1 (5,6)	1	2 (6,3)	2	1,31	
Erkrankungen des Nervensystems	**55 (44,0)**	**90**	**47 (38,8)**	**92**	**102 (41,5)**	**182**	**–**	**–**
Kopfschmerzen	45 (36,0)	70	40 (33,1)	72	85 (34,6)	142	–	–
18 - 65 Jahre	45 (40,5)	70	38 (36,9)	68	83 (38,8)	138	1,17	0,1729
> 65 Jahre	0 (0,0)	0	2 (11,1)	4	2 (6,3)	4	–	
Benommenheit	9 (7,2)	9	7 (5,8)	10	16 (6,5)	19	–	–
18 - 65 Jahre	8 (7,2)	8	4 (3,9)	5	12 (5,6)	13	1,92	0,2226
> 65 Jahre	1 (7,1)	1	3 (16,7)	5	4 (12,5)	6	0,38	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**27 (21,6)**	**38**	**22 (18,2)**	**38**	**49 (19,9)**	**76**	**–**	**–**
Oropharyngeale Schmerzen	8 (6,4)	10	6 (5,0)	6	14 (5,7)	16	–	–
18 - 65 Jahre	8 (7,2)	10	6 (5,8)	6	14 (6,5)	16	1,26	–
Husten	4 (3,2)	4	8 (6,6)	11	12 (4,9)	15	–	–
18 - 65 Jahre	3 (2,7)	3	7 (6,8)	10	10 (4,7)	13	0,38	0,4335
> 65 Jahre	1 (7,1)	1	1 (5,6)	1	2 (6,3)	2	1.31	

Anmerkungen: % = n/N*100, E = Anzahl der Ereignisse.
Therapiebedingte UE schließen alle UE ein, die während oder nach der Verabreichung der ersten Studienmedikation aufgetreten sind.
Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer SOC hat, so wird er/sie nur einmal für diese SOC gezählt, Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer bevorzugten Bezeichnung hat, so wird er/sie nur einmal für diese bevorzugte Bezeichnung gezählt.
Der p-Wert stammt aus dem Breslow-Day-Test, der die Homogenität der Odds Ratios über die Subgruppen prüft.
Alle UE wurden anhand der MedDRA Version 20.1 codiert.

Die explorative, post-hoc durchgeführte Subgruppenanalyse zur Inzidenz von UE nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation schloss die Ereignisse Übelkeit, Diarrhoe, abdominelle Schmerzen, Fieber (Pyrexie), Nasopharyngitis, Infektion der oberen Atemwege, virale Infektion der oberen Atemwege, Alanin-Aminotransferase erhöht, Hypokaliämie, Myalgie, Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten, Rückenschmerzen, Kopfschmerzen, Benommenheit, oropharyngeale Schmerzen und Husten ein (siehe Tabelle 4-280). Für keines

dieser Ereignisse wurde anhand des Breslow-Day-Test ein signifikanter Unterschied zwischen den OR der Altersgruppen beobachtet. Daher lag in der Studie ALXN1210-PNH-301 keine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor.

ALXN1210-PNH-302

Tabelle 4-281: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT in der PEP der Studie ALXN1210-PNH-302 (Safety Set) mit Ravulizumab

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 97)		Eculizumab (N = 98)		Total (N = 195)		OR	Breslow-Day-Test p-Wert
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E		
Anzahl Patienten (n)	**85**		**87**		**172**		–	–
Patienten mit behandlungsbedingten UE	**85 (87,6)**	**366**	**86 (87,8)**	**366**	**171 (87,7)**	**732**	–	–
18 - 65 Jahre	75 (88,2)	319	74 (88,1)	321	149 (88,2)	640	–	–
> 65 Jahre	10 (83,3)	47	12 (85,7)	45	22 (84,6)	92	–	–
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**33 (34,0)**	**57**	**35 (35,7)**	**–**	**–**	**113**	–	–
Übelkeit	8 (8,2)	9	9 (9,2)	–	–	18	–	–
18 - 65 Jahre	7 (8,2)	8	8 (9,5)	8	15 (8,9)	16	0,85	0,8347
> 65 Jahre	1 (8,3)	1	1 (7,1)	1	2 (7,7)	2	1,18	
Diarrhoe	9 (9,3)	10	7 (7,1)	7	16 (8,2)	17	–	–
18 - 65 Jahre	8 (9,4)	9	6 (7,1)	6	14 (8,3)	15	1,35	0,9325
> 65 Jahre	1 (8,3)	1	1 (7,1)	1	2 (7,7)	2	1,18	
Abdominelle Schmerzen	6 (6,2)	9	9 (9,2)	9	15 (7,7)	18	–	–
18 - 65 Jahre	4 (4,7)	7	8 (9,5)	8	12 (7,1)	15	0,47	0,2144
> 65 Jahre	2 (16,7)	2	1 (7,1)	1	3 (11,5)	3	2,60	
Verstopfung	7 (7,2)	7	5 (5,1)	6	12 (6,2)	13	–	–
18 - 65 Jahre	6 (7,1)	6	4 (4,8)	5	10 (5,9)	11	1,52	0,8764
> 65 Jahre	1 (8,3)	1	1 (7,1)	1	2 (7,7)	2	1,18	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**30 (30,9)**	**49**	**31 (31,6)**	**50**	**61 (31,3)**	**99**	–	–
Grippeähnliche Krankheit	7 (7,2)	8	8 (8,2)	10	15 (7,7)	18	–	–
18 - 65 Jahre	7 (8,2)	8	8 (9,5)	10	15 (8,9)	18	0,85	–

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 97)		Eculizumab (N = 98)		Total (N = 195)		OR	Breslow-Day-Test p-Wert
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E		
Fieber (Pyrexie)	9 (9,3)	11	5 (5,1)	7	14 (7,2)	18	–	–
18 - 65 Jahre	9 (10,6)	11	5 (6,0)	7	14 (8,3)	18	1,87	–
Brustschmerzen	3 (3,1)	5	9 (9,2)	12	12 (6,2)	17	–	–
18 - 65 Jahre	3 (3,5)	5	9 (10,7)	12	12 (7,1)	17	0,30	–
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**54 (55,7)**	**81**	**51 (52,0)**	**72**	**105 (53,8)**	**153**	–	–
Nasopharyngitis	21 (21,6)	26	20 (20,4)	21	41 (21,0)	47	–	–
18 - 65 Jahre	20 (23,5)	25	16 (19,0)	16	36 (21,3)	41	1,31	0,1414
> 65 Jahre	1 (8,3)	1	4 (28,6)	5	5 (19,2)	6	0,23	
Infektion der oberen Atemwege	18 (18,6)	22	10 (10,2)	13	28 (14,4)	35	–	–
18 - 65 Jahre	14 (16,5)	17	9 (10,7)	12	23 (13,6)	29	1,64	0,2710
> 65 Jahre	4 (33,3)	5	1 (7,1)	1	5 (19,2)	6	6,50	
Erkrankungen des Nervensystems	**31 (32,0)**	**43**	**25 (25,5)**	**40**	**56 (28,7)**	**83**	–	–
Kopfschmerzen	26 (26,8)	31	17 (17,3)	26	43 (22,1)	57	–	–
18 - 65 Jahre	25 (29,4)	30	16 (19,0)	24	41 (24,3)	54	1,77	0,7889
> 65 Jahre	1 (8,3)	1	1 (7,1)	2	2 (7,7)	3	1,18	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**17 (17,5)**	**22**	**25 (25,5)**	**35**	**42 (21,5)**	**57**	–	–
Husten	5 (5,2)	5	10 (10,2)	11	15 (7,7)	16	–	–
18 - 65 Jahre	5 (5,9)	5	5 (6,0)	6	10 (5,9)	11	0,99	0,0437
> 65 Jahre	0 (0,0)	0	5 (35,7)	5	5 (19,2)	5	–	
Oropharyngeale Schmerzen	4 (4,1)	4	9 (9,2)	9	13 (6,7)	13	–	–
18 - 65 Jahre	3 (3,5)	3	7 (8,3)	7	10 (5,9)	10	0,40	0,8364
> 65 Jahre	1 (8,3)	1	2 (14,3)	2	3 (11,5)	3	0,55	

Anmerkungen: % = n/N*100. E = Anzahl der Ereignisse.
Therapiebedingte UE schließen alle UE ein, die während oder nach der Verabreichung der ersten

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 97)		Eculizumab (N = 98)		Total (N = 195)		OR	Breslow-Day-Test p-Wert
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E		
Studienmedikation aufgetreten sind. Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer SOC hat, so wird er/sie nur einmal für diese SOC gezählt. Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer bevorzugten Bezeichnung hat, so wird er/sie nur einmal für diese bevorzugte Bezeichnung gezählt. Der p-Wert stammt aus dem Breslow-Day-Test, der die Homogenität der Odds Ratios über die Subgruppen prüft. Alle UE wurden anhand der MedDRA Version 20.1 codiert.								

Die explorative, post-hoc durchgeführte Subgruppenanalyse zur Inzidenz von UE nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation für die Studie ALXN1210-PNH-302 schloss die Ereignisse Übelkeit, Diarrhoe, abdominelle Schmerzen, Verstopfung, Grippeähnliche Krankheit, Fieber (Pyrexie), Brustschmerzen, Nasopharyngitis, Infektion der oberen Atemwege, Kopfschmerzen, Husten und oropharyngeale Schmerzen ein (siehe Tabelle 4-281).

Der Breslow-Day-Test zeigte lediglich für das Ereignis Husten einen nominell signifikanten Unterschied der OR zwischen den Altersgruppen an (p = 0,0437). Die OR für Husten betrug für Patienten im Alter von 18-65 Jahren 0,99. Da Husten bei Patienten > 65 Jahre unter der Behandlung mit Ravulizumab nicht auftrat, konnte die OR für diese Altersgruppe nicht berechnet werden. Bei der Interpretation dieser Ergebnisse sind jedoch die große Zahl an post-hoc durchgeführten Subgruppenanalysen sowie deren explorative Natur zu berücksichtigen. Zudem waren die Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation für das Ereignis Husten zwischen den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 nicht konsistent, sodass insgesamt keine Effektmodifikation durch das Alter angenommen werden kann.

Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere (Screening-LDH-Spiegel)

Die explorative, post-hoc, ohne Korrektur für multiples Testen durchgeführte Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere (Screening-LDH-Spiegel) wurde für die PEP der Studie ALXN1210-PNH-301 für die zwei LDH-Spiegel 1,5-fach ULN < LDH < 3-fach ULN und LDH ≥ 3-fach ULN vorgenommen. Aufgrund der durch die Vorbehandlnung mit Eculizumab bedingten Homogenität des Patientenkollektivs der Studie ALXN1210-PNH-302 hinsichtlich der Krankheitsschwere wurde bei dieser Studie auf eine Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere verzichtet.

ALXN1210-PNH-301

Tabelle 4-282: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere (Screening-LDH-Spiegel) für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT in der PEP der Studie ALXN1210-PNH-301 (Safety Set) mit Ravulizumab

Systemorganklassen Bevorzugte	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Total (N = 246)		

Bezeichnung	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	OR	Breslow-Day-Test p-Wert
Anzahl Patienten	**110**		**107**		**217**		–	–
Patienten mit behandlungsbedingten UE	**110 (88,0)**	**566**	**105 (86,8)**	**556**	**215 (87,4)**	**1122**	–	–
1,5-fach ULN < LDH < 3-fach ULN	16 (88,9)	88	13 (81,3)	76	29 (85,3)	164	–	–
LDH ≥ 3-fach ULN	94 (87,9)	478	92 (87,6)	480	186 (87,7)	958	–	–
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**46 (36,8)**	**74**	**40 (33,1)**	**72**	**86 (35,0)**	**146**	–	–
Übelkeit	11 (8,8)	14	10 (8,3)	14	21 (8,5)	28	–	–
1,5-fach ULN < LDH < 3-fach ULN	4 (22,2)	4	2 (12,5)	3	6 (17,6)	7	2,00	0,4265
LDH ≥ 3-fach ULN	7 (6,5)	10	8 (7,6)	11	15 (7,1)	21	0,85	
Diarrhoe	10 (8,0)	12	5 (4,1)	7	15 (6,1)	19	–	–
1,5-fach ULN < LDH < 3-fach ULN	1 (5,6)	1	2 (12,5)	3	3 (8,8)	4	0,41	0,1360
LDH ≥ 3-fach ULN	9 (8,4)	11	3 (2,9)	4	12 (5,7)	15	3,12	
Abdominelle Schmerzen	7 (5,6)	7	7 (5,8)	7	14 (5,7)	14	–	–
1,5-fach ULN < LDH < 3-fach ULN	3 (16,7)	3	1 (6,3)	1	4 (11,8)	4	3,00	0,2478
LDH ≥ 3-fach ULN	4 (3,7)	4	6 (5,7)	6	10 (4,7)	10	0,64	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**25 (20,0)**	**38**	**27 (22,3)**	**41**	**52 (21,1)**	**79**	–	–
Fieber (Pyrexie)	6 (4,8)	7	13 (10,7)	16	19 (7,7)	23	–	–
1,5-fach ULN < LDH < 3-fach ULN	2 (11,1)	2	3 (18,8)	3	5 (14,7)	5	0,54	0,7398
LDH ≥ 3-fach ULN	4 (3,7)	5	10 (9,5)	13	14 (6,6)	18	0,37	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**54 (43,2)**	**83**	**58 (47,9)**	**83**	**112 (45,5)**	**166**	–	–
Nasopharyngitis	11 (8,8)	14	18 (14,9)	20	29 (11,8)	34	–	–
1,5-fach ULN < LDH < 3-fach ULN	3 (16,7)	5	2 (12,5)	2	5 (14,7)	7	1,40	0,2865
LDH ≥ 3-fach ULN	8 (7,5)	9	16 (15,2)	18	24 (11,3)	27	0,45	

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)		Total (N = 246)		OR	Breslow-Day-Test p-Wert
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E		
Infektion der oberen Atemwege	13 (10,4)	15	7 (5,8)	7	20 (8,1)	22	–	–
1,5-fach ULN < LDH < 3-fach ULN	2 (11,1)	2	2 (12,5)	2	4 (11,8)	4	0,88	0,4167
LDH ≥ 3-fach ULN	11 (10,3)	13	5 (4,8)	5	16 (7,5)	18	2,29	
Virale Infektion der oberen Atemwege	9 (7,2)	10	10 (8,3)	12	19 (7,7)	22	–	–
1,5-fach ULN < LDH < 3-fach ULN	2 (11,1)	2	0 (0,0)	0	2 (5,9)	2	–	0,1191
LDH ≥ 3-fach ULN	7 (6,5)	8	10 (9,5)	12	17 (8,0)	20	0,67	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	**10 (8,0)**	**16**	**16 (13,2)**	**18**	**26 (10,6)**	**34**	–	–
Hypokaliämie	6 (4,8)	11	6 (5,0)	8	12 (4,9)	19	–	–
LDH ≥ 3-fach ULN	6 (5,6)	11	6 (5,7)	8	12 (5,7)	19	0,98	–
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	**33 (26,4)**	**60**	**31 (25,6)**	**48**	**64 (26,0)**	**108**	–	–
Myalgie	7 (5,6)	8	9 (7,4)	12	16 (6,5)	20	–	–
1,5-fach ULN < LDH < 3-fach ULN	0 (0,0)	0	2 (12,5)	2	2 (5,9)	2	–	0,1513
LDH ≥ 3-fach ULN	7 (6,5)	8	7 (6,7)	10	14 (6,6)	18	0,98	
Arthralgie	8 (6,4)	12	8 (6,6)	9	16 (6,5)	21	–	–
1,5-fach ULN < LDH < 3-fach ULN	1 (5,6)	1	0 (0,0)	0	1 (2,9)	1	–	0,3160
LDH ≥ 3-fach ULN	7 (6,5)	11	8 (7,6)	9	15 (7,1)	20	0,85	
Schmerzen in den Extremitäten	9 (7,2)	10	7 (5,8)	8	16 (6,5)	18	–	–
1,5-fach ULN < LDH < 3-fach ULN	0 (0,0)	0	3 (18,8)	3	3 (8,8)	3	–	0,0184
LDH ≥ 3-fach ULN	9 (8,4)	10	4 (3,8)	5	13 (6,1)	15	2,32	
Rückenschmerzen	7 (5,6)	9	6 (5,0)	6	13 (5,3)	15	–	–
1,5-fach ULN < LDH < 3-fach ULN	2 (11,1)	3	0 (0,0)	0	2 (5,9)	3	–	0,1599
LDH ≥ 3-fach ULN	5 (4,7)	6	6 (5,7)	6	11 (5,2)	12	0,81	
Erkrankungen des Nervensystems	**55 (44,0)**	**90**	**47 (38,8)**	**92**	**102 (41,5)**	**182**	–	–
Kopfschmerzen	45 (36,0)	70	40 (33,1)	72	85 (34,6)	142	–	–

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)		Total (N = 246)		OR	Breslow-Day-Test p-Wert
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E		
1,5-fach ULN < LDH < 3-fach ULN	6 (33,3)	8	7 (43,8)	13	13 (38,2)	21	0,64	0,3837
LDH ≥ 3-fach ULN	39 (36,4)	62	33 (31,4)	59	72 (34,0)	121	1,25	
Benommenheit	9 (7,2)	9	7 (5,8)	10	16 (6,5)	19	–	–
1,5-fach ULN < LDH < 3-fach ULN	2 (11,1)	2	3 (18,8)	5	5 (14,7)	7	0,54	0,3083
LDH ≥ 3-fach ULN	7 (6,5)	7	4 (3,8)	5	11 (5,2)	12	1,77	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**27 (21,6)**	**38**	**22 (18,2)**	**38**	**49 (19,9)**	**76**	–	–
Oropharyngeale Schmerzen	8 (6,4)	10	6 (5,0)	6	14 (5,7)	16	–	–
1,5-fach ULN < LDH < 3-fach ULN	2 (11,1)	3	1 (6,3)	1	3 (8,8)	4	1,88	0,7470
LDH ≥ 3-fach ULN	6 (5,6)	7	5 (4,8)	5	11 (5,2)	12	1,19	
Husten	4 (3,2)	4	8 (6,6)	11	12 (4,9)	15	–	–
1,5-fach ULN < LDH < 3-fach ULN	1 (5,6)	1	0 (0,0)	0	1 (2,9)	1	–	0,1486
LDH ≥ 3-fach ULN	3 (2,8)	3	8 (7,6)	11	11 (5,2)	14	0,35	

Anmerkungen: % = n/N*100. E = Anzahl der Ereignisse.
Therapiebedingte UE schließen alle UE ein, die während oder nach der Verabreichung der ersten Studienmedikation aufgetreten sind.
Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer SOC hat, so wird er/sie nur einmal für diese SOC gezählt. Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer bevorzugten Bezeichnung hat, so wird er/sie nur einmal für diese bevorzugte Bezeichnung gezählt.
Der p-Wert stammt aus dem Breslow-Day-Test, der die Homogenität der Odds Ratios über die Subgruppen prüft.
Alle UE wurden anhand der MedDRA Version 20.1 codiert.

Die explorative, post-hoc durchgeführte Subgruppenanalyse zur Inzidenz von UE nach Krankheitsschwere (Screening-LDH-Spiegel) schloss die Ereignisse Übelkeit, Diarrhoe, abdominelle Schmerzen, Fieber (Pyrexie), Nasopharyngitis, Infektion der oberen Atemwege, virale Infektion der oberen Atemwege, Hypokaliämie, Myalgie, Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten, Rückenschmerzen, Kopfschmerzen, Benommenheit, oropharyngeale Schmerzen und Husten ein (siehe Tabelle 4-282).

Der Breslow-Day-Test zeigte lediglich für Schmerzen in den Extremitäten einen nominell signifikanten Unterschied der OR zwischen den LDH-Gruppen an (p = 0,0184). Da Schmerzen in den Extremitäten bei Patienten mit einem Screening-LDH-Spiegel zwischen

1,5-fach ULN und < 3-fach ULN unter der Behandlung mit Ravulizumab nicht auftrat, konnte die OR für diese LDH-Gruppe nicht berechnet werden. Die OR für Patienten mit einem Screening-LDH-Spiegel ≥ 3-fach ULN lag bei 2,32. Bei der Interpretation dieser Ergebnisse sind jedoch die große Zahl an post-hoc durchgeführten Subgruppenanalysen sowie deren explorative Natur zu berücksichtigen, sodass insgesamt keine Effektmodifikation durch die Krankheitsschwere (Screening-LDH-Spiegel) angenommen werden kann.

Subgruppenanalyse nach Region

Die explorative, post-hoc, ohne Korrektur für multiples Testen durchgeführte Subgruppenanalyse nach Region wurde in den beiden Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 für die Regionen Nordamerika, Europa, Japan, restliche Region Asien-Pazifik und in ALXN1210-PNH-301 zusätzlich in Lateinamerika vorgenommen.

ALXN1210-PNH-301

Tabelle 4-283: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Region für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT in der PEP der Studie ALXN1210-PNH-301 (Safety Set) mit Ravulizumab

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)		Total (N = 246)		OR	Breslow-Day-Test p-Wert
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E		
Anzahl Patienten (n)	**110**		**107**		**217**		–	–
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**54 (43,2)**	**83**	**58 (47,9)**	**83**	**112 (45,5)**	**166**	–	–
Patienten mit behandlungsbedingten UE	110 (88,0)	566	105 (86,8)	556	215 (87,4)	1122	–	–
Nordamerika	5 (100)	41	4 (100)	26	9 (100)	67	–	–
Europa	36 (81,8)	215	38 (80,9)	208	74 (81,3)	423	–	–
Japan	18 (94,7)	73	14 (93,3)	48	32 (94,1)	121	–	–
Rest Asien-Pazifik	44 (91,7)	195	37 (88,1)	219	81 (90,0)	414	–	–
Lateinamerika	7 (77,8)	42	12 (92,3)	55	19 (86,4)	97	–	–
Nasopharyngitis	11 (8,8)	14	18 (14,9)	20	29 (11,8)	34	–	–
Nordamerika	1 (20,0)	1	0 (0,0)	0	1 (11,1)	1	–	0,3423
Europa	6 (13,6)	7	8 (17,0)	9	14 (15,4)	16	0,77	
Japan	1 (5,3)	2	4 (26,7)	4	5 (14,7)	6	0,15	
Rest Asien-Pazifik	3 (6,3)	4	6 (14,3)	7	9 (10,0)	11	0,40	

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)		Total (N = 246)		OR	Breslow-Day-Test p-Wert
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E		
Infektion der oberen Atemwege	13 (10,4)	15	7 (5,8)	7	20 (8,1)	22	–	–
Nordamerika	1 (20,0)	1	1 (25,0)	1	2 (22,2)	2	0,75	0,4087
Europa	1 (2,3)	1	2 (4,3)	2	3 (3,3)	3	0,52	
Japan	3 (15,8)	4	0 (0,0)	0	3 (8,8)	4	–	
Rest Asien-Pazifik	8 (16,7)	9	4 (9,5)	4	12 (13,3)	13	1,90	
Virale Infektion der oberen Atemwege	9 (7,2)	10	10 (8,3)	12	19 (7,7)	22	–	–
Europa	2 (4,5)	2	2 (4,3)	2	4 (4,4)	4	1,07	0,3406
Rest Asien-Pazifik	6 (12,5)	7	8 (19,0)	10	14 (15,6)	17	0,61	
Lateinamerika	1 (11,1)	1	0 (0,0)	0	1 (4,5)	1	–	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	**10 (8,0)**	**16**	**16 (13,2)**	**18**	**26 (10,6)**	**34**	–	–
Hypokaliämie	6 (4,8)	11	6 (5,0)	8	12 (4,9)	19	–	–
Europa	0 (0,0)	0	1 (2,1)	1	1 (1,1)	1	–	0,3021
Japan	0 (0,0)	0	1 (6,7)	2	1 (2,9)	2	–	
Rest Asien-Pazifik	6 (12,5)	11	4 (9,5)	5	10 (11,1)	16	1,36	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	**33 (26,4)**	**60**	**31 (25,6)**	**48**	**64 (26,0)**	**108**	–	–
Schmerzen in den Extremitäten	9 (7,2)	10	7 (5,8)	8	16 (6,5)	18	–	–
Europa	6 (13,6)	6	4 (8,5)	5	10 (11,0)	11	1,70	0,9877
Lateinamerika	3 (33,3)	4	3 (23,1)	3	6 (27,3)	7	1,67	
Erkrankungen des Nervensystems	**55 (44,0)**	**90**	**47 (38,8)**	**92**	**102 (41,5)**	**182**	–	–
Kopfschmerzen	45 (36,0)	70	40 (33,1)	72	85 (34,6)	142	–	–
Nordamerika	3 (60,0)	5	1 (25,0)	2	4 (44,4)	7	4,50	0,6564
Europa	16 (36,4)	29	15 (31,9)	28	31 (34,1)	57	1,22	
Japan	8 (42,1)	9	4 (26,7)	5	12 (35,3)	14	2,00	
Rest Asien-Pazifik	14 (29,2)	20	15	26	29	46	0,74	

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)		Total (N = 246)		OR	Breslow-Day-Test p-Wert
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E		
			(35,7)		(32,2)			
Lateinamerika	4 (44,4)	7	5 (38,5)	11	9 (40,9)	18	1,28	

Anmerkungen: % = n/N*100, E = Anzahl der Ereignisse.
Therapiebedingte UE schließen alle UE ein, die während oder nach der Verabreichung der ersten Studienmedikation aufgetreten sind.
Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer SOC hat, so wird er/sie nur einmal für diese SOC gezählt, Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer bevorzugten Bezeichnung hat, so wird er/sie nur einmal für diese bevorzugte Bezeichnung gezählt.
Der p-Wert stammt aus dem Breslow-Day-Test, der die Homogenität der Odds Ratios über die Subgruppen prüft.
Alle UE wurden anhand der MedDRA Version 20.1 codiert.

Die explorative, post-hoc durchgeführte Subgruppenanalyse zur Inzidenz von UE nach Region für die Studie ALXN1210-PNH-301 schloss die Ereignisse Nasopharyngitis, Infektion der oberen Atemwege, virale Infektion der oberen Atemwege, Hypokaliämie, Schmerzen in den Extremitäten und Kopfschmerzen ein (siehe Tabelle 4-283). Für keines dieser Ereignisse wurde anhand des Breslow-Day-Test ein signifikanter Unterschied zwischen den OR der Regionen beobachtet. Daher lag in der Studie ALXN1210-PNH-301 keine Effektmodifikation durch die Region vor.

ALXN1210-PNH-302

Tabelle 4-284: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Region für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT in der PEP der Studie ALXN1210-PNH-302 (Safety Set) mit Ravulizumab

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 97)		Eculizumab (N = 98)		Total (N = 195)		OR	Breslow-Day-Test p-Wert
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E		
Anzahl Patienten	**85**		**87**		**172**		–	–
Patienten mit behandlungsbedingten UE	**85 (87,6)**	**366**	**86 (87,8)**	**366**	**171 (87,7)**	**732**	–	–
Nordamerika	11 (91,7)	51	11 (91,7)	71	22 (91,7)	122	–	–
Europa	56 (90,3)	266	57 (86,4)	238	113 (88,3)	504	–	–
Japan	6 (100)	17	6 (85,7)	10	12 (92,3)	27	–	–
Rest Asien-Pazifik	12 (70,6)	32	12 (92,3)	47	24 (80,0)	79	–	–

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 97)		Eculizumab (N = 98)		Total (N = 195)		OR	Breslow-Day-Test p-Wert
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**33 (34,0)**	**57**	**35 (35,7)**	**56**	**68 (34,9)**	**113**	–	–
Übelkeit	8 (8,2)	9	9 (9,2)	9	17 (8,7)	18	–	–
Nordamerika	2 (16,7)	2	3 (25,0)	3	5 (20,8)	5	0,60	0,4208
Europa	6 (9,7)	7	5 (7,6)	5	11 (8,6)	12	1,31	
Rest Asien-Pazifik	0 (0,0)	0	1 (7,7)	1	1 (3,3)	1	–	
Diarrhoe	9 (9,3)	10	7 (7,1)	7	16 (8,2)	17	–	–
Nordamerika	0 (0,0)	0	1 (8,3)	1	1 (4,2)	1	–	0,0446
Europa	9 (14,5)	10	4 (6,1)	4	13 (10,2)	14	2,63	
Rest Asien-Pazifik	0 (0,0)	0	2 (15,4)	2	2 (6,7)	2	–	
Abdominelle Schmerzen	6 (6,2)	9	9 (9,2)	9	15 (7,7)	18	–	–
Nordamerika	1 (8,3)	1	3 (25,0)	3	4 (16,7)	4	0,27	0,4236
Europa	4 (6,5)	7	6 (9,1)	6	10 (7,8)	13	0,69	
Rest Asien-Pazifik	1 (5,9)	1	0 (0,0)	0	1 (3,3)	1	–	
Verstopfung	7 (7,2)	7	5 (5,1)	6	12 (6,2)	13	–	–
Nordamerika	0 (0,0)	0	1 (8,3)	1	1 (4,2)	1	–	0,1237
Europa	7 (11,3)	7	3 (4,5)	3	10 (7,8)	10	2,67	
Rest Asien-Pazifik	0 (0,0)	0	1 (7,7)	2	1 (3,3)	2	–	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**30 (30,9)**	**49**	**31 (31,6)**	**50**	**61 (31,3)**	**99**	–	–
Grippeähnliche Krankheit	7 (7,2)	8	8 (8,2)	10	15 (7,7)	18	–	–
Nordamerika	1 (8,3)	2	1 (8,3)	2	2 (8,3)	4	1,00	0,5195
Europa	6 (9,7)	6	6 (9,1)	7	12 (9,4)	13	1,07	
Rest Asien-Pazifik	0 (0,0)	0	1 (7,7)	1	1 (3,3)	1	–	
Fieber (Pyrexie)	9 (9,3)	11	5 (5,1)	7	14 (7,2)	18	–	–
Nordamerika	1 (8,3)	1	1 (8,3)	1	2 (8,3)	2	1,00	0,6006
Europa	8 (12,9)	10	4 (6,1)	6	12 (9,4)	16	2,30	
Brustschmerzen	3 (3,1)	5	9 (9,2)	12	12 (6,2)	17	–	–
Nordamerika	0 (0,0)	0	2 (16,7)	2	2 (8,3)	2	–	0,3409
Europa	3 (4,8)	5	7 (10,6)	10	10 (7,8)	15	0,43	

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 97)		Eculizumab (N = 98)		Total (N = 195)		OR	Breslow-Day-Test p-Wert
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E		
Fatigue	6 (6,2)	8	6 (6,1)	8	12 (6,2)	16	–	–
Nordamerika	1 (8,3)	1	0 (0,0)	0	1 (4,2)	1	–	0,3423
Europa	4 (6,5)	4	6 (9,1)	8	10 (7,8)	12	0,69	
Rest Asien-Pazifik	1 (5,9)	3	0 (0,0)	0	1 (3,3)	3	–	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**54 (55,7)**	**81**	**51 (52,0)**	**72**	**105 (53,8)**	**153**	–	–
Nasopharyngitis	21 (21,6)	26	20 (20,4)	21	41 (21,0)	47	–	–
Nordamerika	4 (33,3)	4	5 (41,7)	5	9 (37,5)	9	0,70	0,8972
Europa	10 (16,1)	12	8 (12,1)	9	18 (14,1)	21	1,39	
Japan	5 (83,3)	8	6 (85,7)	6	11 (84,6)	14	0,83	
Rest Asien-Pazifik	2 (11,8)	2	1 (7,7)	1	3 (10,0)	3	1,60	
Infektion der oberen Atemwege	18 (18,6)	22	10 (10,2)	13	28 (14,4)	35	–	–
Nordamerika	1 (8,3)	1	1 (8,3)	1	2 (8,3)	2	1,00	0,3565
Europa	14 (22,6)	18	6 (9,1)	8	20 (15,6)	26	2,92	
Rest Asien-Pazifik	3 (17,6)	3	3 (23,1)	4	6 (20,0)	7	0,71	
Erkrankungen des Nervensystems	**31 (32,0)**	**43**	**25 (25,5)**	**40**	**56 (28,7)**	**83**	–	–
Kopfschmerzen	26 (26,8)	31	17 (17,3)	26	43 (22,1)	57	–	–
Nordamerika	5 (41,7)	5	3 (25,0)	4	8 (33,3)	9	2,14	0,0416
Europa	18 (29,0)	21	10 (15,2)	13	28 (21,9)	34	2,29	
Japan	2 (33,3)	4	0 (0,0)	0	2 (15,4)	4	–	
Rest Asien-Pazifik	1 (5,9)	1	4 (30,8)	9	5 (16,7)	10	0,14	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**17 (17,5)**	**22**	**25 (25,5)**	**35**	**42 (21,5)**	**57**	–	–
Oropharyngeale Schmerzen	4 (4,1)	4	9 (9,2)	9	13 (6,7)	13	–	–
Nordamerika	0 (0,0)	0	1 (8,3)	1	1 (4,2)	1	–	0,5304
Europa	4 (6,5)	4	7 (10,6)	7	11 (8,6)	11	0,58	

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 97)		Eculizumab (N = 98)		Total (N = 195)		OR	Breslow-Day-Test p-Wert
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E		
Rest Asien-Pazifik	0 (0,0)	0	1 (7,7)	1	1 (3,3)	1	–	

Anmerkungen: % = n/N*100. E = Anzahl der Ereignisse.
Therapiebedingte UE schließen alle UE ein, die während oder nach der Verabreichung der ersten Studienmedikation aufgetreten sind.
Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer SOC hat, so wird er/sie nur einmal für diese SOC gezählt. Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer bevorzugten Bezeichnung hat, so wird er/sie nur einmal für diese bevorzugte Bezeichnung gezählt.
Der p-Wert stammt aus dem Breslow-Day-Test, der die Homogenität der Odds Ratios über die Subgruppen prüft.
Alle UE wurden anhand der MedDRA Version 20.1 codiert.

Die explorative, post-hoc durchgeführte Subgruppenanalyse zur Inzidenz von UE nach Region für die Studie ALXN1210-PNH-302 schloss die Ereignisse Übelkeit, Diarrhoe, abdominelle Schmerzen, Verstopfung, Grippeähnliche Krankheit, Fieber (Pyrexie), Brustschmerzen, Fatigue, Nasopharyngitis, Infektion der oberen Atemwege, Kopfschmerzen und oropharyngeale Schmerzen ein (siehe Tabelle 4-284). Für keines dieser Ereignisse wurde anhand des Breslow-Day-Test ein signifikanter Unterschied zwischen den OR der Regionen beobachtet. Damit lag auch in der Studie ALXN1210-PNH-302 keine Effektmodifikation durch die Region vor.

Subgruppenanalyse nach Ethnizität

Die explorative, post-hoc, ohne Korrektur für multiples Testen durchgeführte Subgruppenanalyse nach Ethnizität wurde in den beiden Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 für asiatische, kaukasische und Patienten sonstiger Ethnie vorgenommen.

ALXN1210-PNH-301

Tabelle 4-285: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Ethnizität für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT in der PEP der Studie ALXN1210-PNH-301 (Safety Set) mit Ravulizumab

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)		Total (N = 246)		OR	Breslow-Day-Test p-Wert
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E		
Anzahl Patienten	**110**		**107**		**217**		–	–
Patienten mit behandlungsbedinten UE	**110 (88,0)**	**566**	**105 (86,8)**	**556**	**215 (87,4)**	**1122**	–	–
Asiatisch	67 (93,1)	306	51	261	118	567	–	–

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)		Total (N = 246)		OR	Breslow-Day-Test p-Wert
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E		
			(89,5)		(91,5)			
Kaukasisch	36 (83,7)	210	41 (80,4)	243	77 (81,9)	453	–	–
Andere	7 (70,0)	50	13 (100)	52	20 (87,0)	102	–	–
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**46 (36,8)**	**74**	**40 (33,1)**	**72**	**86 (35,0)**	**146**	–	–
Übelkeit	11 (8,8)	14	10 (8,3)	14	21 (8,5)	28	–	–
Asiatisch	5 (6,9)	7	5 (8,8)	8	10 (7,8)	15	0,78	0,6312
Kaukasisch	4 (9,3)	4	4 (7,8)	4	8 (8,5)	8	1,21	
Andere	2 (20,0)	3	1 (7,7)	2	3 (13,0)	5	3,00	
Abdominelle Schmerzen	7 (5,6)	7	7 (5,8)	7	14 (5,7)	14	–	–
Asiatisch	6 (8,3)	6	4 (7,0)	4	10 (7,8)	10	1,20	0,5942
Kaukasisch	1 (2,3)	1	2 (3,9)	2	3 (3,2)	3	0,58	
Andere	0 (0,0)	0	1 (7,7)	1	1 (4,3)	1	–	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**54 (43,2)**	**83**	**58 (47,9)**	**83**	**112 (45,5)**	**166**	–	–
Nasopharyngitis	11 (8,8)	14	18 (14,9)	20	29 (11,8)	34	–	–
Asiatisch	4 (5,6)	6	9 (15,8)	10	13 (10,1)	16	0,31	0,2748
Kaukasisch	6 (14,0)	7	6 (11,8)	7	12 (12,8)	14	1,22	
Andere	1 (10,0)	1	3 (23,1)	3	4 (17,4)	4	0,37	
Infektion der oberen Atemwege	13 (10,4)	15	7 (5,8)	7	20 (8,1)	22	–	–
Asiatisch	11 (15,3)	13	4 (7,0)	4	15 (11,6)	17	2,39	0,3094
Kaukasisch	2 (4,7)	2	3 (5,9)	3	5 (5,3)	5	0,78	
Virale Infektion der oberen Atemwege	9 (7,2)	10	10 (8,3)	12	19 (7,7)	22	–	–
Asiatisch	6 (8,3)	7	8 (14,0)	10	14 (10,9)	17	0,56	0,2101
Kaukasisch	3 (7,0)	3	1 (2,0)	1	4 (4,3)	4	3,75	
Andere	0 (0,0)	0	1 (7,7)	1	1 (4,3)	1	–	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	**10 (8,0)**	**16**	**16 (13,2)**	**18**	**26 (10,6)**	**34**	–	–

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)		Total (N = 246)		OR	Breslow-Day-Test p-Wert
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E		
Hypokaliämie	6 (4,8)	11	6 (5,0)	8	12 (4,9)	19	–	–
Asiatisch	6 (8,3)	11	5 (8,8)	7	11 (8,5)	18	0,95	0,3857
Kaukasisch	0 (0,0)	0	1 (2,0)	1	1 (1,1)	1	–	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	**33 (26,4)**	**60**	**31 (25,6)**	**48**	**64 (26,0)**	**108**	–	–
Myalgie	7 (5,6)	8	9 (7,4)	12	16 (6,5)	20	–	–
Asiatisch	4 (5,6)	5	6 (10,5)	9	10 (7,8)	14	0,50	0,4136
Kaukasisch	3 (7,0)	3	3 (5,9)	3	6 (6,4)	6	1,20	
Erkrankungen des Nervensystems	**55 (44,0)**	**90**	**47 (38,8)**	**92**	**102 (41,5)**	**182**	–	–
Kopfschmerzen	45 (36,0)	70	40 (33,1)	72	85 (34,6)	142	–	–
Asiatisch	25 (34,7)	35	18 (31,6)	28	43 (33,3)	63	1,15	0,9929
Kaukasisch	6 (60,0)	9	7 (53,8)	11	13 (56,5)	20	1,29	
Andere	9 (7,2)	9	7 (5,8)	10	16 (6,5)	19		
Benommenheit	9 (7,2)	9	7 (5,8)	10	16 (6,5)	19	–	–
Asiatisch	7 (9,7)	7	4 (7,0)	6	11 (8,5)	13	1,43	0,5959
Kaukasisch	2 (4,7)	2	3 (5,9)	4	5 (5,3)	6	0,78	

Anmerkungen: % = n/N*100. E = Anzahl der Ereignisse.
Therapiebedingte UE schließen alle UE ein, die während oder nach der Verabreichung der ersten Studienmedikation aufgetreten sind.
Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer SOC hat, so wird er/sie nur einmal für diese SOC gezählt. Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer bevorzugten Bezeichnung hat, so wird er/sie nur einmal für diese bevorzugte Bezeichnung gezählt.
Der p-Wert stammt aus dem Breslow-Day-Test, der die Homogenität der Odds Ratios über die Subgruppen prüft.
Alle UE wurden anhand der MedDRA Version 20.1 codiert.

Die explorative, post-hoc durchgeführte Subgruppenanalyse zur Inzidenz von UE nach Ethnizität für die Studie ALXN1210-PNH-301 schloss die Ereignisse Übelkeit, Diarrhoe, abdominelle Schmerzen, Nasopharyngitis, Infektion der oberen Atemwege, virale Infektion der oberen Atemwege, Hypokaliämie, Myalgie, Kopfschmerzen und Benommenheit ein (siehe Tabelle 4-285). Für keines dieser Ereignisse wurde anhand des Breslow-Day-Test ein signifikanter Unterschied zwischen den OR der Ethnie beobachtet. Somit lag in der Studie ALXN1210-PNH-301 keine Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnizität vor.

ALXN1210-PNH-302

Tabelle 4-286: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Ethnizität für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT in der PEP der Studie ALXN1210-PNH-302 (Safety Set) mit Ravulizumab

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 97)		Eculizumab (N = 98)		Total (N = 195)		OR	Breslow-Day-Test p-Wert
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E		
Anzahl Patienten	85		87		172		–	–
Patienten mit behandlungsbedingten UE	**85 (87,6)**	**366**	**86 (87,8)**	**366**	**171 (87,7)**	**732**	–	–
Asiatisch	18 (78,3)	58	18 (94,7)	62	36 (85,7)	120	–	–
Kaukasisch	45 (90,0)	227	51 (83,6)	235	96 (86,5)	462	–	–
Andere	22 (91,7)	81	17 (94,4)	69	39 (92,9)	150	–	–
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**33 (34,0)**	**57**	**35 (35,7)**	**56**	**68 (34,9)**	**113**	–	–
Übelkeit	8 (8,2)	9	9 (9,2)	9	17 (8,7)	18	–	–
Asiatisch	0 (0,0)	0	1 (5,3)	1	1 (2,4)	1	–	0,4861
Kaukasisch	7 (14,0)	8	7 (11,5)	7	14 (12,6)	15	1,26	
Andere	1 (4,2)	1	1 (5,6)	1	2 (4,8)	2	0,74	
Diarrhoe	9 (9,3)	10	7 (7,1)	7	16 (8,2)	17	–	–
Asiatisch	0 (0,0)	0	1 (5,3)	1	1 (2,4)	1	–	0,2580
Kaukasisch	7 (14,0)	8	4 (6,6)	4	11 (9,9)	12	2,32	
Andere	2 (8,3)	2	2 (11,1)	2	4 (9,5)	4	0,73	
Abdominelle Schmerzen	6 (6,2)	9	9 (9,2)	9	15 (7,7)	18	–	–
Asiatisch	1 (4,3)	1	1 (5,3)	1	2 (4,8)	2	0,82	0,8352
Kaukasisch	4 (8,0)	6	6 (9,8)	6	10 (9,0)	12	0,80	
Andere	1 (4,2)	2	2 (11,1)	2	3 (7,1)	4	0,35	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**30 (30,9)**	**49**	**31 (31,6)**	**50**	**61 (31,3)**	**99**	–	–
Grippeähnliche Krankheit	7 (7,2)	8	8 (8,2)	10	15 (7,7)	18	–	–
Asiatisch	0 (0,0)	0	1 (5,3)	1	1 (2,4)	1	–	0,1319

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 97)		Eculizumab (N = 98)		Total (N = 195)		OR	Breslow-Day-Test p-Wert
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E		
Kaukasisch	6 (12,0)	6	4 (6,6)	5	10 (9,0)	11	1,94	
Andere	1 (4,2)	2	3 (16,7)	4	4 (9,5)	6	0,22	
Fieber (Pyrexie)	9 (9,3)	11	5 (5,1)	7	14 (7,2)	18	–	–
Asiatisch	0 (0,0)	0	1 (5,3)	1	1 (2,4)	1	–	0,1868
Kaukasisch	7 (14,0)	8	4 (6,6)	6	11 (9,9)	14	2,32	
Andere	2 (8,3)	3	0 (0,0)	0	2 (4,8)	3	–	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**54 (55,7)**	**81**	**51 (52,0)**	**72**	**105 (53,8)**	**153**	–	–
Nasopharyngitis	21 (21,6)	26	20 (20,4)	21	41 (21,0)	47	–	–
Asiatisch	7 (30,4)	10	7 (36,8)	7	14 (33,3)	17	0,75	0,8382
Kaukasisch	9 (18,0)	11	10 (16,4)	11	19 (17,1)	22	1,12	
Andere	5 (20,8)	5	3 (16,7)	3	8 (19,0)	8	1,32	
Infektion der oberen Atemwege	18 (18,6)	22	10 (10,2)	13	28 (14,4)	35	–	–
Asiatisch	2 (8,7)	2	3 (15,8)	4	5 (11,9)	6	0,51	0,1032
Kaukasisch	11 (22,0)	14	7 (11,5)	9	18 (16,2)	23	2,18	
Andere	5 (20,8)	6	0 (0,0)	0	5 (11,9)	6	–	
Erkrankungen des Nervensystems	**31 (32,0)**	**43**	**25 (25,5)**	**40**	**56 (28,7)**	**83**	–	–
Kopfschmerzen	26 (26,8)	31	17 (17,3)	26	43 (22,1)	57	–	–
Asiatisch	5 (21,7)	7	6 (31,6)	11	11 (26,2)	18	0,60	0,1922
Kaukasisch	16 (32,0)	19	9 (14,8)	13	25 (22,5)	32	2,72	
Andere	5 (20,8)	5	2 (11,1)	2	7 (16,7)	7	2,11	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**17 (17,5)**	**22**	**25 (25,5)**	**35**	**42 (21,5)**	**57**	–	–
Husten	5 (5,2)	5	10 (10,2)	11	15 (7,7)	16	–	–
Asiatisch	0 (0,0)	0	2 (10,5)	2	2 (4,8)	2	–	0,3364

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 97)		Eculizumab (N = 98)		Total (N = 195)		OR	Breslow-Day-Test p-Wert
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E		
Kaukasisch	3 (6,0)	3	7 (11,5)	7	10 (9,0)	10	0,49	
Andere	2 (8,3)	2	1 (5,6)	2	3 (7,1)	4	1,55	
Oropharyngeale Schmerzen	4 (4,1)	4	9 (9,2)	9	13 (6,7)	13	–	–
Asiatisch	1 (4,3)	1	1 (5,3)	1	2 (4,8)	2	0,82	0,6795
Kaukasisch	3 (6,0)	3	8 (13,1)	8	11 (9,9)	11	0.42	

Anmerkungen: % = n/N*100. E = Anzahl der Ereignisse.
Therapiebedingte UE schließen alle UE ein, die während oder nach der Verabreichung der ersten Studienmedikation aufgetreten sind.
Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer SOC hat, so wird er/sie nur einmal für diese SOC gezählt. Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer bevorzugten Bezeichnung hat, so wird er/sie nur einmal für diese bevorzugte Bezeichnung gezählt.
Der p-Wert stammt aus dem Breslow-Day-Test, der die Homogenität der Odds Ratios über die Subgruppen prüft.
Alle UE wurden anhand der MedDRA Version 20.1 codiert.

Die explorative, post-hoc durchgeführte Subgruppenanalyse zur Inzidenz von UE nach Ethnizität für die Studie ALXN1210-PNH-302 schloss die Ereignisse Übelkeit, Diarrhoe, abdominelle Schmerzen, Grippeähnliche Krankheit, Fieber (Pyrexie), Nasopharyngitis, Infektion der oberen Atemwege, Kopfschmerzen, Husten und oropharyngeale Schmerzen ein (siehe Tabelle 4-286). Für keines dieser Ereignisse wurde anhand des Breslow-Day-Test ein signifikanter Unterschied zwischen den OR der Ethnie beobachtet. Somit lag auch in der Studie ALXN1210-PNH-302 keine Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnizität vor.

Subgruppenanalyse nach Transfusionsvorgeschichte

Die explorative, post-hoc, ohne Korrektur für multiples Testen durchgeführte Subgruppenanalyse nach Transfusionsvorgeschichte wurde in der Studie ALXN1210-PNH-301 gemäß der a priori geplanten Stratifizierung für die Anzahl der im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation verabreichten Einheiten an EK (0, 1–14, > 14 Einheiten) vorgenommen. Für die Studie ALXN1210-PNH-302 wurde die Subgruppenanalyse ebenfalls gemäß der a priori geplanten Stratifizierung nach dem Vorliegen einer Transfusionsvorgeschichte (ja/nein) durchgeführt.

ALXN1210-PNH-301

Tabelle 4-287: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Transfusionsvorgeschichte für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT in der PEP der Studie ALXN1210-PNH-301 (Safety Set) mit Ravulizumab

Systemorganklassen Bevorzugte	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Total (N = 246)		

Bezeichnung	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	OR	Breslow-Day-Test p-Wert
Anzahl Patienten	**110**		**107**		**217**		–	–
Patienten mit behandlungsbedingten UE	**110 (88,0)**	**566**	**105 (86,8)**	**556**	**215 (87,4)**	**1122**	–	–
0 EK-Einheiten	20 (90,9)	131	20 (95,2)	77	40 (93,0)	208	–	–
1−14 EK-Einheiten	68 (85,0)	329	63 (82,9)	356	131 (84,0)	685	–	–
> 14 EK-Einheiten	22 (95,7)	106	22 (91,7)	123	44 (93,6)	229	–	–
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**46 (36,8)**	**74**	**40 (33,1)**	**72**	**86 (35,0)**	**146**	–	–
Übelkeit	11 (8,8)	14	10 (8,3)	14	21 (8,5)	28	–	–
0 EK-Einheiten	2 (9,1)	3	2 (9,5)	3	4 (9,3)	6	0,95	0,9905
1−14 EK-Einheiten	7 (8,8)	9	6 (7,9)	8	13 (8,3)	17	1,12	
> 14 EK-Einheiten	2 (8,7)	2	2 (8,3)	3	4 (8,5)	5	1,05	
Diarrhoe	10 (8,0)	12	5 (4,1)	7	15 (6,1)	19	–	–
0 EK-Einheiten	2 (9,1)	2	1 (4,8)	2	3 (7,0)	4	2,00	0,3474
1−14 EK-Einheiten	8 (10,0)	10	3 (3,9)	4	11 (7,1)	14	2,70	
> 14 EK-Einheiten	0 (0,0)	0	1 (4,2)	1	1 (2,1)	1	–	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**25 (20,0)**	**38**	**27 (22,3)**	**41**	**52 (21,1)**	**79**	–	–
Fieber (Pyrexie)	6 (4,8)	7	13 (10,7)	16	19 (7,7)	23	–	–
0 EK-Einheiten	3 (13,6)	4	0 (0,0)	0	3 (7,0)	4	–	0,0130
1−14 EK-Einheiten	3 (3,8)	3	10 (13,2)	11	13 (8,3)	14	0,26	
> 14 EK-Einheiten	0 (0,0)	0	3 (12,5)	5	3 (6,4)	5	–	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**54 (43,2)**	**83**	**58 (47,9)**	**83**	**112 (45,5)**	**166**	–	–
Nasopharyngitis	11 (8,8)	14	18 (14,9)	20	29 (11,8)	34	–	–
0 EK-Einheiten	2 (9,1)	4	2 (9,5)	2	4 (9,3)	6	0,95	0,6444
1−14 EK-Einheiten	5 (6,3)	6	11 (14,5)	12	16 (10,3)	18	0,39	
> 14 EK-Einheiten	4 (17,4)	4	5 (20,8)	6	9 (19,1)	10	0,80	

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)		Total (N = 246)		OR	Breslow-Day-Test p-Wert
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E		
Infektion der oberen Atemwege	13 (10,4)	15	7 (5,8)	7	20 (8,1)	22	–	–
0 EK-Einheiten	4 (18,2)	4	3 (14,3)	3	7 (16,3)	7	1,33	0,6854
1−14 EK-Einheiten	8 (10,0)	9	4 (5,3)	4	12 (7,7)	13	2,00	
> 14 EK-Einheiten	1 (4,3)	2	0 (0,0)	0	1 (2,1)	2	–	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	**33 (26,4)**	**60**	**31 (25,6)**	**48**	**64 (26,0)**	**108**	**–**	**–**
Rückenschmerzen	7 (5,6)	9	6 (5,0)	6	13 (5,3)	15	–	–
0 EK-Einheiten	0 (0,0)	0	1 (4,8)	1	1 (2,3)	1	–	0,2540
1−14 EK-Einheiten	7 (8,8)	9	5 (6,6)	5	12 (7,7)	14	1,36	
Erkrankungen des Nervensystems	**55 (44,0)**	**90**	**47 (38,8)**	**92**	**102 (41,5)**	**182**	**–**	**–**
Kopfschmerzen	45 (36,0)	70	40 (33,1)	72	85 (34,6)	142	–	–
0 EK-Einheiten	12 (54,5)	20	8 (38,1)	14	20 (46,5)	34	1,95	0,5864
1−14 EK-Einheiten	29 (36,3)	45	27 (35,5)	50	56 (35,9)	95	1.03	
> 14 EK-Einheiten	4 (17,4)	5	5 (20,8)	8	9 (19,1)	13	0.80	

Anmerkungen: % = n/N*100, E = Anzahl der Ereignisse,
Therapiebedingte UE schließen alle UE ein, die während oder nach der Verabreichung der ersten Studienmedikation aufgetreten sind,
Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer SOC hat, so wird er/sie nur einmal für diese SOC gezählt, Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer bevorzugten Bezeichnung hat, so wird er/sie nur einmal für diese bevorzugte Bezeichnung gezählt,
Der p-Wert stammt aus dem Breslow-Day-Test, der die Homogenität der Odds Ratios über die Subgruppen prüft,
Alle UE wurden anhand der MedDRA Version 20,1 codiert,

Die explorative, post-hoc durchgeführte Subgruppenanalyse zur Inzidenz von UE nach Transfusionsvorgeschichte schloss die Ereignisse Übelkeit, Diarrhoe, Fieber (Pyrexie), Nasopharyngitis, Infektion der oberen Atemwege, Rückenschmerzen und Kopfschmerzen ein (siehe Tabelle 4-287).

Der Breslow-Day-Test zeigte lediglich für das Ereignis Fieber (Pyrexie) einen nominell signifikanten Unterschied der OR der Kategorien der Transfusionsvorgeschichte an (p = 0,0130). Da Fieber (Pyrexie) bei Patienten, die im Jahr vor Studienbeginn keine bzw. > 14 EK-Einheiten erhalten hatten, unter der Behandlung mit Ravulizumab bzw. Eculizumab nicht auftrat, konnte die OR für diese Patientengruppen nicht berechnet werden. Die OR für

Patienten, die im Jahr vor Studienbeginn 1-14 EK-Einheiten erhalten hatten, betrug die OR 0,26. Bei der Interpretation dieser Ergebnisse sind jedoch die große Zahl an post-hoc durchgeführten Subgruppenanalysen sowie deren explorative Natur zu berücksichtigen, sodass keine Effektmodifikation durch die Transfusionsvorgeschichte angenommen werden kann.

ALXN1210-PNH-302

Tabelle 4-288: Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Transfusionsvorgeschichte für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT in der PEP der Studie ALXN1210-PNH-302 (Safety Set) mit Ravulizumab

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 97)		Eculizumab (N = 98)		Total (N = 195)		OR	Breslow-Day-Test p-Wert
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E		
Anzahl Patienten	**85**		**87**		**172**		–	–
Patienten mit behandlungsbedingten UE	**85 (87,6)**	**366**	**86 (87,8)**	**366**	**171 (87,7)**	**732**	–	–
Ja	10 (76,9)	47	11 (91,7)	45	21 (84,0)	92	–	–
Nein	75 (89,3)	319	75 (87,2)	321	150 (88,2)	640	–	–
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**33 (34,0)**	**57**	**35 (35,7)**	**56**	**68 (34,9)**	**113**	–	–
Übelkeit	8 (8,2)	9	9 (9,2)	9	17 (8,7)	18	–	–
Nein	8 (9,5)	9	9 (10,5)	9	17 (10,0)	18	0,90	–
Diarrhoe	9 (9,3)	10	7 (7,1)	7	16 (8,2)	17	–	–
Ja	1 (7,7)	1	0 (0,0)	0	1 (4,0)	1	–	0,3788
Nein	8 (9,5)	9	7 (8,1)	7	15 (8,8)	16	1,19	
Abdominelle Schmerzen	6 (6,2)	9	9 (9,2)	9	15 (7,7)	18	–	–
Ja	2 (15,4)	2	3 (25,0)	3	5 (20,0)	5	0,55	0,8688
Nein	4 (4,8)	7	6 (7,0)	6	10 (5,9)	13	0,67	
Verstopfung	7 (7,2)	7	5 (5,1)	6	12 (6,2)	13		
Nein	7 (8,3)	7	5 (5,8)	6	12 (7,1)	13	1,47	–
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**30 (30,9)**	**49**	**31 (31,6)**	**50**	**61 (31,3)**	**99**	–	–
Grippeähnliche Krankheit	7 (7,2)	8	8 (8,2)	10	15 (7,7)	18	–	–
Ja	1 (7,7)	1	0 (0,0)	0	1 (4,0)	1	–	0,2799

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 97)		Eculizumab (N = 98)		Total (N = 195)		OR	Breslow-Day-Test p-Wert
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E		
Nein	6 (7,1)	7	8 (9,3)	10	14 (8,2)	17	0,75	
Fieber (Pyrexie)	9 (9,3)	11	5 (5,1)	7	14 (7,2)	18	–	–
Ja	0 (0,0)	0	1 (8,3)	3	1 (4,0)	3	–	0,1331
Nein	9 (10,7)	11	4 (4,7)	4	13 (7,6)	15	2,46	
Brustschmerzen	3 (3,1)	5	9 (9,2)	12	12 (6,2)	17	–	–
Ja	0 (0,0)	0	2 (16,7)	3	2 (8,0)	3	–	0,3292
Nein	3 (3,6)	5	7 (8,1)	9	10 (5,9)	14	0,42	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**54 (55,7)**	**81**	**51 (52,0)**	**72**	**105 (53,8)**	**153**	–	–
Nasopharyngitis	21 (21,6)	26	20 (20,4)	21	41 (21,0)	47	–	–
Ja	3 (23,1)	3	4 (33,3)	4	7 (28,0)	7	0,60	0,4799
Nein	18 (21,4)	23	16 (18,6)	17	34 (20,0)	40	1,19	
Infektion der oberen Atemwege	18 (18,6)	22	10 (10,2)	13	28 (14,4)	35	–	–
Ja	5 (38,5)	6	0 (0,0)	0	5 (20,0)	6	–	0,0491
Nein	13 (15,5)	16	10 (11,6)	13	23 (13,5)	29	1,39	
Erkrankungen des Nervensystems	**31 (32,0)**	**43**	**25 (25,5)**	**40**	**56 (28,7)**	**83**	–	–
Kopfschmerzen	26 (26,8)	31	17 (17,3)	26	43 (22,1)	57	–	–
Ja	1 (7,7)	2	1 (8,3)	2	2 (8,0)	4	0,92	0,6384
Nein	25 (29,8)	29	16 (18,6)	24	41 (24,1)	53	1,85	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**17 (17,5)**	**22**	**25 (25,5)**	**35**	**42 (21,5)**	57	–	–
Husten	5 (5,2)	5	10 (10,2)	11	15 (7,7)	16	–	–
Ja	0 (0,0)	0	1 (8,3)	1	1 (4,0)	1	–	0,4393
Nein	5 (6,0)	5	9 (10,5)	10	14 (8,2)	15	0,54	
Oropharyngeale Schmerzen	4 (4,1)	4	9 (9,2)	9	13 (6,7)	13	–	–
Ja	2 (15,4)	2	0 (0,0)	0	2 (8,0)	2	–	0,0228

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Ravulizumab (N = 97)		Eculizumab (N = 98)		Total (N = 195)		OR	Breslow-Day-Test p-Wert
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E		
Nein	2 (2,4)	2	9 (10,5)	9	11 (6,5)	11	0,21	

Anmerkungen: % = n/N*100. E = Anzahl der Ereignisse.
Therapiebedingte UE schließen alle UE ein, die während oder nach der Verabreichung der ersten Studienmedikation aufgetreten sind.
Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer SOC hat, so wird er/sie nur einmal für diese SOC gezählt. Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer bevorzugten Bezeichnung hat, so wird er/sie nur einmal für diese bevorzugte Bezeichnung gezählt.
Der p-Wert stammt aus dem Breslow-Day-Test, der die Homogenität der Odds Ratios über die Subgruppen prüft.
Alle UE wurden anhand der MedDRA Version 20.1 codiert.

Die explorative, post-hoc durchgeführte Subgruppenanalyse zur Inzidenz von UE nach Transfusionsvorgeschichte für die Studie ALXN1210-PNH-301 schloss die Ereignisse Übelkeit, Diarrhoe, abdominelle Schmerzen, Verstopfung, Grippeähnliche Krankheit, Fieber (Pyrexie), Brustschmerzen, Nasopharyngitis, Infektion der oberen Atemwege, Kopfschmerzen, Husten und oropharyngeale Schmerzen ein (siehe Tabelle 4-288).

Der Breslow-Day-Test zeigte lediglich für die Ereignisse Infektion der oberen Atemwege und oropharyngeale Schmerzen jeweils einen nominell signifikanten Unterschied der OR der Kategorien der Transfusionsvorgeschichte an (p = 0,0491 und p = 0,0228). Da beide Ereignisse bei Patienten mit Transfusionsvorgeschichte unter der Behandlung mit Eculizumab nicht auftraten, konnten die OR für diese Patientengruppe nicht berechnet werden. Die OR für Patienten ohne Transfusionsvorgeschichte betrug für das Ereignis Infektion der oberen Atemwege 1,39 und für das Ereignis oropharyngeale Schmerzen 0,21. Bei der Interpretation dieser Ergebnisse sind jedoch die große Zahl an post-hoc durchgeführten Subgruppenanalysen sowie deren explorative Natur zu berücksichtigen. Zudem waren die Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach Transfusionsvorgeschichte zwischen den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 nicht konsistent, sodass insgesamt keine Effektmodifikation durch die Transfusionsvorgeschichte angenommen werden kann.

4.3.1.3.11 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

4.3.1.3.11.1 Hämolyse

Ergebnisse der PEP und EP

Der Anteil der Patienten mit LDH-N war in der PEP der beiden Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 zu fast allen Studienvisiten unter der Behandlung mit Ravulizumab größer als unter der Behandlung mit Eculizumab. Damit zeigte sich im Hinblick auf den Anteil der Patienten mit LDH-N eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab. Die OR für den Vergleich der adjustierten Prävalenz von LDH-N der beiden Behandlungsgruppen lag in der Studie ALXN1210-PNH-301 bei 1,187 (95 %-KI = [0,796; 1,769]). Damit hatten Patienten mit einer Ravulizumab-Behandlung eine um fast 19 % höhere Wahrscheinlichkeit für das Erreichen von LDH-N als Patienten, die eine Behandlung mit Eculizumab erhalten hatten. Zudem war die untere Grenze des 95 %-KI der OR größer als die a priori definierte NIM von 0,39, sodass die Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab statistisch demonstriert wurde. Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen brachten konsistente Ergebnisse hervor. Auch hier war die OR für das Erreichen von LDH-N in allen Fällen > 1, sodass die Wahrscheinlichkeit, eine LDH-N zu erreichen, unter der Behandlung mit Ravulizumab konsistent größer war als unter der Behandlung mit Eculizumab. Ähnliche Ergebnisse brachte die GEE-Analyse unter Ausschluss des Baseline-LDH-Spiegels als erklärende Variable in der Studie ALXN1210-PNH-302 hervor. Hier ergab sich eine OR für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen von 1,179 (95 %-KI = [0,737; 1,887]). Damit hatten auch die mit Eculizumab vorbehandelten Patienten mit einer Ravulizumab-Behandlung eine um fast 18 % erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Erreichen von LDH-N als Patienten, die weiterhin eine Behandlung mit Eculizumab erhalten hatten. Auch die durchgehende 52-wöchige Behandlung mit Ravulizumab war im Hinblick auf das Erreichen einerLDH-N in den beiden Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 der initialen Behandlung mit Eculizumab mit anschließender Umstellung auf Ravulizumab numerisch überlegen.

Während in Studie ALXN1210-PNH-301 bei der Komplementinhibitor-naiven Studienpopulation zu allen Studienvisiten und im Studienverlauf in beiden Behandlungsgruppen im Vergleich zur Baseline eine prozentuale Verringerung des LDH-Spiegels und damit eine Verringerung der Hämolyse zu beobachten war, zeigten sich in Studie ALXN1210-PNH-302 in beiden Behandlungsgruppen bedingt durch die Vorbehandlung mit Eculizumab und das Einschlusskriterium eines LDH-Spiegels von ≤ 1,5-fach ULN im Vergleich zur Baseline keine größeren Veränderungen des LDH-Spiegels im Studienverlauf. Die mittlere absolute Verringerung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline war jedoch unter der Behandlung mit Ravulizumab in Studie ALXN1210-PNH-301 zu allen Studienvisiten und in Studie ALXN1210-PNH-302 zur Mehrzahl der Studienvisiten größer als unter der Behandlung mit Eculizumab. Zudem lag die Differenz zwischen den Behandlungsarmen für die mittlere prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline bis Tag 183 anhand des MMRM in Studie ALXN1210-PNH-301 bei –0,8 %

(SEM = 2,2 %, 95 %-KI = [–5,2; 3,6]) und in Studie ALXN1210-PNH-302 bei –9,2 % (SEM = 4,1 %, 95 %-KI = [–18,8; 0,4]) jeweils zugunsten von Ravulizumab. Damit zeigte sich im Hinblick auf die prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline in der PEP in beiden Studien eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab. Zusätzlich war die untere Grenze des 95 %-KI der Differenz der mittleren prozentualen Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline zwischen den Behandlungsarmen größer als die a priori definierte NIM von –20 % (ALXN1210-PNH-301) bzw. –15 % (ALXN1210-PNH-302), sodass die Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab statistisch demonstriert wurde. Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen brachten konsistente Ergebnisse hervor und bestätigten in beiden Studien die statistische Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab. Auch hier war die Behandlungsdifferenz der mittleren prozentualen Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline in allen Analysen und in beiden Studien negativ, sodass eine Verringerung des LDH-Spiegels und somit die Verringerung einer Hämolyse unter der Behandlung mit Ravulizumab konsistent größer war als unter der Behandlung mit Eculizumab. Auch die durchgehende 52-wöchige Behandlung mit Ravulizumab war im Hinblick auf eine prozentuale Verringerung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline in Studie ALXN1210-PNH-301 der initialen Behandlung mit Eculizumab mit anschließender Umstellung auf Ravulizumab numerisch überlegen. In Studie ALXN1210-PNH-302 war die prozentuale Verringerung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline an Tag 365 in beiden Behandlungsarmen ähnlich, wobei sich eine numerische Überlegenheit von Eculizumab gegenüber Ravulizumab zeigte.

Für die Zeit bis zur ersten LDH-N zeigte sich auf Basis der Kaplan-Meier-Analyse in Studie ALXN1210-PNH-301 eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab (mediane Zeit bis zur ersten LDH-N: Ravulizumab: 24 Tage, 95 %-KI = [22; 29] vs. Eculizumab: 29 Tage, 95 %-KI = [24; 43]). Somit erreichten die Patienten unter einer Behandlung mit Ravulizumab 5 Tage früher eine LDH-N, und entsprechend des LDH-Spiegels keine Anzeichen von Hämolyse mehr, als unter der Behandlung mit Eculizumab.

Subgruppenanalysen

Die explorativen, post-hoc durchgeführten Subgruppenanalysen für das Erreichen von LDH-N nach Geschlecht, Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation, Krankheitsschwere (Screening-LDH-Spiegel), Region, Ethnizität sowie Transfusionsvorgeschichte ergaben keine Effektmodifikation durch die untersuchten Merkmale. Lediglich in der Studie ALXN1210-PNH-301 erreichte die Interaktion zwischen der Behandlung und dem Geschlecht nominelle Signifikanz (p = 0,0245). Bei der Interpretation dieser Ergebnisse sind jedoch die große Zahl an post-hoc durchgeführten Subgruppenanalysen sowie deren explorative Natur zu berücksichtigen. Zudem waren die Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach Geschlecht zwischen den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 nicht konsistent und es existiert keine plausible medizinische Rationale für die Erklärung etwaiger Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Insgesamt kann für die LDH-N deher keine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht angenommen werden.

Auch die explorativen, post-hoc durchgeführten Subgruppenanalysen für die prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline nach Geschlecht, Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation, Krankheitsschwere (Screening-LDH-Spiegel), Region, Ethnizität sowie Transfusionsvorgeschichte, ergaben keine Effektmodifikation durch die untersuchten Merkmale. Lediglich in der Studie ALXN1210-PNH-301 erreichte die Dreifachinteraktion von Behandlung, Krankheitsschwere (Screening-LDH-Spiegel) und Studienvisite nominelle Signifikanz ($p < 0,0001$). Die entsprechende Interaktion zwischen der Behandlung und der Krankheitsschwere war dagegen statistisch nicht signifikant ($p = 0,7861$). Bei der Interpretation dieser Ergebnisse sind jedoch die große Zahl an post-hoc durchgeführten Subgruppenanalysen sowie deren explorative Natur zu berücksichtigen. Außerdem waren die Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere zwischen den beiden Operationalisierungen (LDH-N und prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels) nicht konsistent, sodass insgesamt für die prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline keine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsschwere (Screening-LDH-Spiegel) angenommen werden kann.

4.3.1.3.11.2 Durchbruchhämolyse

Ergebnisse der PEP und EP

In der Studie ALXN1210-PNH-301 war in der randomisierten Behandlungsphase bis Woche 26 unter der Behandlung mit Ravulizumab der Anteil der Patienten, die trotz der Behandlung mit dem Komplementinhibitor eine potenziell lebensbedrohliche Durchbruchhämolyse erlebten, um 6,7 % geringer als unter der Behandlung mit Eculizumab. Damit war die Häufigkeit einer Durchbruchhämolyse in der Ravulizumab-Gruppe um mehr als das 2-fache geringer als in der Eculizumab-Gruppe. Diese deutliche numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab spiegelte sich in einem statistischen Trend wider ($p = 0,0558$). In einer post-hoc durchgeführten Analyse der Prävalenz von Ereignissen einer Durchbruchhämolyse pro 100 Patientenjahre zeigte sich die Behandlung mit Ravulizumab auch statistisch signifikant überlegen gegenüber der Behandlung mit Eculizumab ($p = 0,0337$). Zudem traten unter der Behandlung mit Eculizumab wiederholt Durchbruchhämolysen auf, während es sich in der Ravulizumab-Gruppe um einmalige Ereignisse handelte. 46,7 % der Ereignisse einer Durchbruchhämolyse, die unter der Behandlung mit Eculizumab auftraten, waren auf eine suboptimale C5-Inhibition zurückzuführen. In der Ravulizumab-Gruppe traten Durchbruchhämolysen jedoch ausschließlich aufgrund von transienten Ereignissen wie Infektionen auf. Post-hoc durchgeführte Cox-Regressionsanalysen bestätigten zudem das unter der Behandlung mit Ravulizumab statistisch signifikant geringere Risiko, eine Durchbruchhämolyse zu erleiden, im Vergleich zur Behandlung mit Eculizumab.

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in der Studie ALXN1210-PNH-302. Dort traten in der randomisierten Behandlungsphase bis Woche 26 unter der Behandlung mit Ravulizumab keine Durchbruchhämolysen auf. In der Eculizumab-Gruppe erlitten dagegen 5,1 % der Patienten Durchbruchhämolysen. Bei einem Patienten führte das wiederholte Auftreten von

Durchbruchhämolysen unter Eculizumab sogar zum vorzeitigen Ausscheiden aus der Studie aufgrund von mangelnder Wirksamkeit. Die post-hoc durchgeführte Analyse der Prävalenz von Ereignissen einer Durchbruchhämolyse pro 100 Patientenjahre bestätigte diese numerische Überlegenheit von Ravulizumab. Auch in der Studie ALXN1210-PNH-302 war bei 57,1 % der unter der Behandlung mit Eculizumab aufgetretenen Ereignisse einer Durchbuchhämolyse eine suboptimale C5-Inhibition der Grund für das Auftreten der Durchbruchhämolyse. Somit war auch bei Patienten, die vor Studienbeginn mit Eculizumab behandelt worden waren, eine deutliche numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab im Hinblick auf das Auftreten einer potenziell lebensbedrohlichen Durchbruchhämolyse trotz der Behandlung mit dem Komplementinhibitor zu verzeichnen.

In beiden randomisierten Studien konnte im Hinblick auf den prozentualen Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse die Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab statistisch demonstriert werden. Außerdem zeigten sich bezogen auf das Auftreten von Durchbruchhämolysen numerisch positive Effekte der Umstellung von einer Behandlung mit Eculizumab auf die Behandlung mit Ravulizumab. So erlitten in der Studie ALXN1210-PNH-301 unter der durchgehenden 52-wöchigen Behandlung mit Ravulizumab 95,2 % der Patienten sowohl in der PEP als auch in der EP keine Durchbruchhämolyse, während von den Patienten, die erst während der EP Ravulizumab erhalten hatten, nur 88,2 % in beiden Phasen keine Durchbruchhämolyse erlitten. Bei 10,1 % der Patienten traten während der PEP unter Eculizumab-Behandlung Durchbruchhämolysen auf, jedoch nicht in der EP unter Ravulizumab. Ebenso trat bei 92,3 % aller Patienten, die in der PEP unter Eculizumab eine Durchbruchhämolyse erlitten hatten, nach der Umstellung der Behandlung auf Ravulizumab in der EP keine erneute Durchbruchhämolyse auf. In der Studie ALXN1210-PNH-302, in der mit Eculizumab vorbehandelte Patienten untersucht wurden, traten bei 75,0 % aller Patienten, die in der PEP unter Eculizumab eine Durchbruchhämolyse erlitten hatten, unter der Behandlung mit Ravulizumab in der EP keine erneuten Durchbruchhämolysen auf und bei allen Patienten (100,0 %), die unter Eculizumab während der PEP keine Durchbruchhämolyse erlitten, traten auch während der Behandlung mit Ravulizumab in der EP keine Durchbruchhämolysen auf.

Subgruppenanalysen

Die Subgruppenanalyse für die randomisierte Behandlungsphase bis Woche 26 brachte für die Studie ALXN1210-PNH-301 keine signifikante Effektmodifikation durch das Geschlecht der Patienten hervor. Für die Studie ALXN1210-PNH-302 war eine statistische Evaluation der Effektmodifikation durch das Geschlecht nicht möglich, weil unter der Behandlung mit Ravulizumab sowohl bei Männern als auch bei Frauen keine Durchbruchhämolysen auftraten.

In der Altersgruppe 18–65 Jahre war der prozentuale Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse unter Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab in der Studie ALXN1210-PNH-301 um 8,1 % (95 %-KI = [–21,3; 5,4]) und in der Studie ALXN1210-PNH-302 um 6,0 % (95 %-KI = [–20,8; 9,1]) geringer. Dabei traten in der Studie ALXN1210-PNH-302 in der Ravulizumab-Gruppe keine Durchbruchhämolysen auf. In der Altersgruppe > 65 Jahre wurden in beiden Studien in beiden Behandlungsarmen keine

Ereignisse einer Durchbruchhämolyse beobachtet. Aus diesem Grund war die statistische Evaluation der Effektmodifikation durch das Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation anhand der OR der Altersgruppen und des Breslow-Day-Test nicht möglich.

Eine mögliche Effektmodifikation durch die Krankheitsschwere wurde in der Studie ALXN1210-PNH-301 anhand des LDH-Spiegels zum Zeitpunkt des Screenings (1,5-fach ULN < LDH <3-fach ULN und LDH ≥ 3-fach ULN) untersucht. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den OR der beiden LDH-Gruppen (p = 0,1109) und damit im Hinblick auf den prozentualen Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse keine Effektmodifikation durch die Krankheitsschwere. Aufgrund der durch die Vorbehandlnung mit Eculizumab bedingten Homogenität der Krankheitsschwere in der Studie ALXN1210-PNH-302 wurde auf eine Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere verzichtet.

Die potenzielle Effektmodifikation durch die Region wurde anhand der Regionen Nordamerika, Europa, Japan, restliche Region Asien-Pazifik und Lateinamerika untersucht. In der Studie ALXN1210-PNH-301 war der prozentuale Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse unter der Behandlung mit Ravulizumab in fast allen Regionen geringer als unter der Behandlung mit Eculizumab. Lediglich in Japan (Ravulizumab: n = 19, 15,2 %; Eculizumab: n = 15, 12,4 %) traten in beiden Behandlungsarmen keine Durchbruchhämolysen auf. Der Breslow-Day-Test brachte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den OR der Regionen hervor (p = 0,3795). Damit konnte keine Effektmodifikation durch die Region nachgewiesen werden. In der Studie ALXN1210-PNH-302 war der prozentuale Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse in Europa unter der Behandlung mit Ravulizumab um 7,6 % (95 %-KI = [–24,7; 10,1]) geringer als unter der Behandlung mit Eculizumab, wobei in der Ravulizumab-Gruppe bei keinem der Patienten Durchbruchhämolysen auftraten. In Nordamerika, Japan und der restlichen Region Asien-Pazifik traten in beiden Behandlungsarmen keine Durchbruchhämolysen auf. Lateinamerikanische Zentren waren in der Studie ALXN1210-PNH-302 nicht vertreten. Da für keine der Regionen die OR berechnet werden konnte, konnte auch der Breslow-Day-Test zur statistischen Evaluation einer Effektmodifikation durch die Region für diese Studie nicht durchgeführt werden.

Die Subgruppenanalyse für das Merkmal Ethnizität wurde für die Unterscheidung zwischen der asiatischen, der kaukasischen und sonstige Ethnien durchgeführt. In der Studie ALXN1210-PNH-301 war der prozentuale Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse bei Patienten mit aller Ethnien unter der Behandlung mit Ravulizumab geringer als unter der Behandlung mit Eculizumab. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den OR der Ethnien (p = 0,5933) und damit keine Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnizität. In der Studie ALXN1210-PNH-302 wurden bei asiatischen Patienten in beiden Behandlungsarmen keine Durchbruchhämolysen beobachtet. Bei kaukasischen Patienten und bei Patienten sonstiger Ethnien war jedoch der prozentuale Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse unter der Behandlung mit Ravulizumab geringer als unter der Behandlung mit Eculizumab, wobei bei beiden Ethnien in der Ravulizumab-Gruppe jeweils keine Durchbruchhämolysen auftraten. Die statistische Evaluation einer potenziellen

Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnizität war für diese Studie nicht möglich, da für keine Ethnizität die OR berechnet werden konnte.

Bei den Komplementinhibitor-naiven Patienten der Studie ALXN1210-PNH-301, die im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation 1−14 bzw. > 14 EK erhalten hatten, war der prozentuale Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse unter der Behandlung mit Ravulizumab jeweils geringer als unter der Behandlung mit Eculizumab. Bei Patienten, die im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation keine EK erhalten hatten, wurde bei einem Patienten in der Ravulizumab-Gruppe eine Durchbruchhämolyse beobachtet. Für diese Patientengruppe war die Schätzung der Differenz zwischen den Behandlungsgruppen jedoch mit einer großen Unsicherheit behaftet. Der Breslow-Day-Test brachte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den OR der Kategorien der Transfusionsvorgeschichte hervor (p = 0,2302). Damit konnte keine Effektmodifikation durch die Transfusionsvorgeschichte nachgewiesen werden. In der Studie ALXN1210-PNH-302 war der prozentuale Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse sowohl bei Patienten mit Transfusionsvorgeschichte als auch bei Patienten ohne Transfusionsvorgeschichte unter der Behandlung mit Ravulizumab geringer als unter der Behandlung mit Eculizumab. Dabei traten in der Ravulizumab-Gruppe keine Durchbruchhämolysen auf. Aus diesem Grund war die statistische Evaluation einer Effektmodifikation durch die Transfusionsvorgeschichte nicht möglich.

4.3.1.3.11.3 Transfusionsvermeidung

Ergebnisse der PEP und EP

Transfusionsvermeidung wurde in den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 anhand des Anteils der Patienten, die bis Tag 183 (Woche 26, PEP) bzw. bis Tag 365 (Woche 52, EP) Transfusionsvermeidung erreichten, sowie anhand der Gesamtzahl der bis zu diesem Zeitpunkt transfundierten EK-Einheiten gemessen.

In Studie ALXN1210-PNH-301 erreichten in der PEP bis Woche 26 unter der Behandlung mit Ravulizumab mit einem Anteil von 73,6 % (95 %-KI = [65,9; 81,3], n = 92) im Vergleich zur Behandlung mit Eculizumab (66,1 %, 95 %-KI = [57,68; 74,55], n = 80) insgesamt 6,8 % (95 %-KI = [–4,7; 18,1]) mehr Patienten eine Transfusionsvermeidung, was für eine deutliche numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab spricht. Außerdem konnte im Hinblick auf den prozentualen Anteil der Patienten, die Transfusionsvermeidung erreichten, die Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab statistisch demonstriert werden. Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigten die Robustheit der Ergebnisse der Wirksamkeitsanalyse hinsichtlich statistischer Nicht-Unterlegenheit sowie numerischer Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab. Hinsichtlich der Gesamtzahl transfundierter EK-Einheiten zeigte sich ebenfalls eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab. Es wurden unter der Behandlung mit Ravulizumab insgesamt nur 107 Transfusionen verabreicht, was etwa einem Viertel weniger als unter der Behandlung mit Eculizumab (144 Transfusionen) entspricht. Auch die auf Basis des

ANCOVA-Modells geschätzte mittlere Differenz der durchschnittlich pro transfundiertem Patient erhaltenen Anzahl an EK-Einheiten zwischen der Ravulizumab- und der Eculizumab-Behandlungsgruppe war negativ und betrug –0,57 ± 0,46 (95 %-KI = [–1,48; 0,34]) zugunsten von Ravulizumab. Die Gesamtzahl transfundierter EK-Einheiten lag unter der Behandlung mit Ravulizumab mit 155 EK-Einheiten zudem um nahezu ein Drittel unter der unter Eculizumab transfundierten Gesamtanzahl von 222 EK-Einheiten. Darüber hinaus benötigten unter der Behandlung mit Ravulizumab prozentual weniger Patienten eine Transfusion aufgrund eines Symptoms als unter der Behandlung mit Eculizumab. Auch der Anteil der Patienten, die bis Woche 26 einen Hämoglobin-Spiegel ≤ 7 g/dL und zusätzlich mindestens ein Symptom aufwiesen, war unter der Behandlung mit Ravulizumab geringer. Insbesondere die Symptome Fatigue und Kurzatmigkeit hatten in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe seltener zu einer Transfusion geführt als in der Eculizumab-Behandlungsgruppe.

Auch in der EP erreichten in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe bis Woche 52 66,9 % der Patienten unter der durchgehenden Behandlung mit Ravulizumab eine Transfusionsvermeidung, Bei Patienten, die während der randomisierten Behandlungsphase Eculizumab erhalten hatten und während der Extensionsphase auf die Behandlung mit Ravulizumab umgestellt wurden (Eculizumab-zu-Ravulizumab-Behandlungsgruppe), erreichte mit 58,0 % (n = 69) ein numerisch geringerer Anteil der Patienten bis Woche 52 Transfusionsvermeidung. Es wurden außerdem unter der Behandlung mit Ravulizumab mit insgesamt 201 Transfusionen bis Woche 52 ein Viertel weniger Transfusionen verabreicht als unter einer Behandlung mit Eculizumab mit Umstellung auf Ravulizumab in der EP (269 Transfusionen). Auch die Anzahl der insgesamt verabreichten EK-Einheiten lag unter der durchgehenden Behandlung mit Ravulizumab mit 297 EK-Einheiten um nahezu ein Drittel unter der in der Eculizumab-zu-Ravulizumab-Gruppe (420 EK-Einheiten).

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in der Studie ALXN1210-PNH-302. Hier erreichten bis zum Ende der randomisierten Behandlungsphase in Woche 26 unter der Behandlung mit Ravulizumab 87,6 % (95 %-KI = [81,1; 94,2], n = 85) der mit Eculizumab vorbehandelten Patienten und damit 5,5 % (95 %-KI = [–4,3; 15,7]) mehr Patienten eine Transfusionsvermeidung als in der Eculizumab-Gruppe (82,7 %, 95 %-KI = [75,16; 90,15], n = 81). Auch hier konnte im Hinblick auf den prozentualen Anteil der Patienten, die Transfusionsvermeidung erreichten, die Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab statistisch demonstriert werden. Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigten die Robustheit der Ergebnisse der Wirksamkeitsanalyse, welche eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab hinsichtlich des Anteils der Patienten, die Transfusionsvermeidung erreichten, zeigten. Für die Anzahl transfundierter EK-Einheiten zeigte sich ebenfalls eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab. Zudem benötigten unter der Behandlung mit Ravulizumab auch in dieser Studie prozentual weniger Patienten eine Transfusion aufgrund eines Symptoms als unter der Behandlung mit Eculizumab. Auch der Anteil der Patienten, die bis Woche 26 einen Hämoglobin-Spiegel von ≤ 7 g/dL und zusätzlich mindestens ein Symptom aufwiesen, war unter der Behandlung mit Ravulizumab geringer.

In der EP erreichten bis Woche 52 81,3 % der Patienten unter der durchgehenden Behandlung mit Ravulizumab eine Transfusionsvermeidung, was 2,4 % mehr Patienten entsprach als in der Eculizumab-Behandlungsgruppe, in der die Patienten erst in der EP auf die Behandlung mit Ravulizumab umgestellt wurden.

Insgesamt konnte anhand der Ergebnisse der PEP der Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 die Nicht-Unterlegenheit sowie einedeutliche numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab für den Endpunkt Transfusionsvermeidung demonstriert werden.

Subgruppenanalysen

Für das Merkmal Geschlecht hatte in den beiden Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 bei männlichen wie auch weiblichen Patienten unter der Behandlung mit Ravulizumab jeweils ein höherer Anteil der Patienten eine Transfusionsvermeidung erreicht als unter der Behandlung mit Eculizumab. Der Breslow-Day-Test zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den OR der beiden Geschlechter für den Anteil der Patienten, die eine Transfusionsvermeidung erzielten (ALXN1210-PNH-301: p = 0,2722; ALXN1210-PNH-302: p = 0,8712). Mit Ausnahme der weiblichen Patienten in Studie ALXN1210-PNH-302 war bei männlichen wie auch weiblichen Patienten auch die Gesamtzahl verabreichter Transfusionen sowie transfundierter EK-Einheiten unter der Behandlung mit Ravulizumab jeweils numerisch geringer als unter der Behandlung mit Eculizumab. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) und dem Geschlecht hinsichtlich der Gesamtzahl verabreichter Transfusionen (ALXN1210-PNH-301: p = 0,3262; ALXN1210-PNH-302: p = 0,5118) sowie auch hinsichtlich der Gesamtzahl transfundierter EK-Einheiten (ALXN1210-PNH-301: p = 0,6292; ALXN1210-PNH-302: p = 0,6004). Somit lag für den Endpunkt Transfusionsvermeidung keine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor.

Für das Merkmal Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation hatte in beiden Alterskategorien, 18–65 Jahre sowie > 65 Jahre, unter der Behandlung mit Ravulizumab jeweils ein höherer Anteil der Patienten eine Transfusionsvermeidung erreicht als unter der Behandlung mit Eculizumab. Der Breslow-Day-Test zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den OR der beiden Altersgruppen für den Anteil der Patienten, die eine Transfusionsvermeidung erreichten (ALXN1210-PNH-301: p = 0,8418; ALXN1210-PNH-302: p = 0,8007). Mit Ausnahme lediglich der Patienten in der Alterskategorie 18–65 Jahre der Studie ALXN1210-PNH-302 war zudem die Gesamtzahl verabreichter Transfusionen sowie transfundierter EK-Einheiten in beiden Altersgruppen unter der Behandlung mit Ravulizumab niedriger als unter der Behandlung mit Eculizumab. Es zeigte sich in beiden Studien keine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) und dem Alter hinsichtlich der Gesamtzahl verabreichter Transfusionen (ALXN1210-PNH-301: p = 0,397; ALXN1210-PNH-301: p = 0,5752) sowie auch hinsichtlich der Gesamtzahl transfundierter EK-Einheiten (ALXN1210-PNH-301: p = 0,2624; ALXN1210-PNH-302: p = 0,6457). Somit lag für den Endpunkt Transfusionsvermeidung auch keine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor.

Für das Merkmal Krankheitsschwere, gemessen am LDH-Spiegel bei Screening, hatte in der Studie ALXN1210-PNH-301 in beiden LDH-Gruppen, 1,5-fach ULN < LDH < 3-fach ULN und LDH ≥ 3-fach ULN, unter der Behandlung mit Ravulizumab jeweils ein höherer Anteil der Patienten Transfusionsvermeidung erreicht als unter der Behandlung mit Eculizumab. Der Breslow-Day-Test zeigt ein Studie ALXN1210-PNH-301 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den OR der beiden LDH-Gruppen für den Anteil der Patienten, die Transfusionsvermeidung erreichten (p = 0,2728). Zudem war die Gesamtzahl verabreichter Transfusionen sowie transfundierter EK-Einheiten in beiden LDH-Gruppen unter der Behandlung mit Ravulizumab jeweils niedriger als unter der Behandlung mit Eculizumab. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) und dem Screening-LDH-Spiegel hinsichtlich der Gesamtzahl verabreichter Transfusionen (p = 0,7966) sowie auch hinsichtlich der Gesamtzahl transfundierter EK-Einheiten (p = 0,8254). Somit lag für den Endpunkt Transfusionsvermeidung keine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsschwere (LDH-Spiegel bei Screening) vor. Aufgrund der durch die Vorbehandlung mit Eculizumab bedingten Homogenität hinsichtlich der Krankheitsschwere der in der Studie ALXN1210-PNH-302 eingeschlossenen Patienten wurde auf eine Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere verzichtet.

Für das Merkmal Region hatte in beiden Studien, ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302, in den Regionen Europa, Japan, Restliche Region Asien-Pazifik und Lateinamerika (nur in Studie ALXN1210-PNH-301) unter der Behandlung mit Ravulizumab jeweils ein höherer Anteil der Patienten eine Transfusionsvermeidung erreicht als unter der Behandlung mit Eculizumab. In der Region Nordamerika erreichten 60,0 % (95 %-KI = [14,66; 94,73]) der Patienten in der Ravulizumab-Gruppe und alle Patienten in der Eculizumab-Gruppe (95 %-KI = [39,76; 100,00]) eine Transfusionsvermeidung. In dieser Region wurden in den Behandlungsgruppen allerdings jeweils nur 5 Patienten oder weniger behandelt. In der Studie ALXN1210-PNH-302 hatte in der Region Nordamerika in beiden Behandlungsgruppen jeweils ein gleich hoher Anteil der Patienten eine Transfusionsvermeidung erreicht. Der Breslow-Day-Test ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den OR der unterschiedlichen Regionen für den Anteil der Patienten, die Transfusionsvermeidung erreichten (ALXN1210-PNH-301: p = 0,3785; ALXN1210-PNH-302: p = 0,8254). Auch hinsichtlich der Gesamtzahl verabreichter Transfusionen sowie transfundierter EK-Einheiten konnte in beiden Studien eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab beobachtet werden. So waren in der Studie ALXN-1210-PNH-301 die auf Basis des ANCOVA-Modells geschätzten mittleren Differenzen zwischen der Behandlung mit Ravulizumab und Eculizumab für die Mehrheit der Regionen (Europa, Restliche Region Asien-Pazifik und Lateinamerika) jeweils für beide Variablen negativ, was einer numerischen Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab entsprach. In der Studie ALXN-1210-PNH-302 waren die anhand des ANCOVA-Modells geschätzten mittleren Differenzen zwischen den Behandlungsgruppen für die Regionen Japan und Restliche Region Asien-Pazifik jeweils für beide Variablen negativ und zeigten somit ebenfalls eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab an. Es zeigte sich in beiden Studien keine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) und der Region hinsichtlich der Gesamtzahl verabreichter Transfusionen (ALXN1210-PNH-301:

p = 0,6014; ALXN1210-PNH-302: p = 0,3108) sowie auch hinsichtlich der Gesamtzahl transfundierter EK-Einheiten (ALXN1210-PNH-301: p = 0,5500; ALXN1210-PNH-302: p = 0,6824). Somit lag für den Endpunkt Transfusionsvermeidung keine Effektmodifikation durch das Merkmal Region vor.

Für das Merkmal Ethnizität hatte in der Studie ALXN1210-PNH-301 bei asiatischen und kaukasischen Patienten unter der Behandlung mit Ravulizumab jeweils ein höherer Anteil der Patienten eine Transfusionsvermeidung erreicht als unter der Behandlung mit Eculizumab. Somit zeigte sich in dieser Studie für die Mehrzahl der Ethnien eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab. In der Studie ALXN1210-PNH-302 hatte bei Patienten aller Ethnien unter der Behandlung mit Ravulizumab jeweils ein höherer Anteil der Patienten Transfusionsvermeidung erreicht als unter der Behandlung mit Eculizumab, sodass sich hier für alle Ethnien eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab zeigte. Der Breslow-Day-Test zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den OR der Ethnien für den Anteil der Patienten, die Transfusionsvermeidung erreichten (ALXN1210-PNH-301: p = 0,7671; ALXN1210-PNH-302: p = 0,9010). Zudem war die Gesamtzahl verabreichter Transfusionen sowie transfundierter EK-Einheiten auf Basis der anhand des ANCOVA-Modells geschätzten mittleren Differenzen zwischen den Behandlungen in Studie ALXN1210-PNH-301 bei allen Ethnien unter der Behandlung mit Ravulizumab jeweils niedriger als unter der Behandlung mit Eculizumab.

In der Studie ALXN1210-PNH-302 waren die geschätzten mittleren Differenzen der Gesamtzahl verabreichter Transfusionen für asiatische Patienten sowie die Differenzen der Gesamtzahl verabreichter EK-Einheiten für asiatische und kaukasische Patienten zwischen den Behandlungsgruppen negativ, was einer numerischen Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab entsprach. Es zeigte sich in beiden Studien keine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) und der Ethnizität hinsichtlich der Gesamtzahl verabreichter Transfusionen (ALXN1210-PNH-301: p = 0,9339; ALXN1210-PNH-302: p = 0,2162) sowie auch hinsichtlich der Gesamtzahl transfundierter EK-Einheiten (ALXN1210-PNH-301: p = 0,8442; ALXN1210-PNH-302: p = 0,4482). Somit lag für den Endpunkt Transfusionsvermeidung keine Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnizität vor.

Für das Stratifizierungsmerkmal Transfusionsvorgeschichte hatte in Studie ALXN1210-PNH-301 von allen Patienten, die im Jahr vor Studienbeginn eine oder mehr Transfusionen erhalten hatten (Kategorien 1-14 sowie > 14 EK-Einheiten), unter der Behandlung mit Ravulizumab ein höherer Anteil Transfusionsvermeidung erreicht als unter der Behandlung mit Eculizumab, was einer numerischen Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab entsprach (1-14 EK-Einheiten: OR = 1,22; > 14 EK-Einheiten: OR = 2,31). Bei Patienten, die im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation keine EK erhalten hatten, erreichten unter der Behandlung mit Ravulizumab 100 % (95 %-KI = [84,56; 100,00]) und unter der Behandlung mit Eculizumab 95,2 % (95 %-KI = [76,18; 99,88]) der Patienten eine Transfusionsvermeidung, was einer Differenz von 4,8 % (95 %-KI = [–24,78; 33,47])

entsprach. Der Breslow-Day-Test zeigte für die Studie ALXN1210-PNH-301 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den OR der Kategorien des Merkmals Transfusionsvorgeschichte für den Anteil der Patienten, die Transfusionsvermeidung erreichten (p = 0,4702). In der Studie ALXN1210-PNH-302 war der Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung bei Patienten, die im Jahr vor Studienbeginn keine Transfusion erhalten hatten und die den größten Anteil ausmachten, unter der Behandlung mit Ravulizumab ebenfalls höher als unter der Behandlung mit Eculizumab (OR = 4,38), was einer numerischen Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab entsprach. Bei den Patienten, die im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation mindestens eine Transfusion erhalten hatten und die nur einen geringen Anteil an der Studienpopulation ausmachten, betrug die Differenz für den Anteil der Patienten mit einer Transfusionsvermeidung zwischen den Behandlungen –27,6 % (95 %-KI = [–62,4; 14,1]). Die OR für diese Patientengruppe lag bei 0,32. Der mittels Breslow-Day-Test untersuchte Unterschied zwischen den OR der beiden Patientengruppen erreichte nominelle Signifikanz (p = 0,0114). Bei der Interpretation der Ergebnisse dieser post-hoc durchgeführten Analyse sind jedoch die große Gesamtzahl an post-hoc durchgeführten Subgruppenanalysen sowie deren explorative Natur zu berücksichtigen. Die Gesamtzahl verabreichter Transfusionen sowie transfundierter EK-Einheiten auf Basis der anhand des ANCOVA-Modells geschätzten mittleren Differenz zwischen den Behandlungsarmen war in Studie ALXN1210-PNH-301 für die Patientengruppe mit 0 EK-Einheiten sowie für Patienten mit 1–14 EK-Einheiten unter der Behandlung mit Ravulizumab niedriger als im Kontrollarm, was einer numerischen Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab entsprach.

In der Studie ALXN1210-PNH-302 betrug die anhand des ANCOVA-Modells geschätzte mittlere Differenz der durchschnittlich pro transfundiertem Patient erhaltenen Anzahl an Transfusionen zwischen der Ravulizumab- und der Eculizumab-Behandlungsgruppe für Patienten, die im Jahr vor Studienbeginn keine Transfusionen erhalten hatten und die den größten Anteil ausmachten, –0,12 ± 0,135 (95 %-KI = [–0,38; 0,15]) Transfusionen, was einer numerischen Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab entsprach. Bei den Patienten, die im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation mindestens eine Transfusion erhalten hatten und die nur einen geringen Anteil an der Studienpopulation ausmachten, betrug die Differenz 0,76 ± 0,35 (95 %-KI = [0,06; 1,45]). Die Interaktion zwischen der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) und der Transfusionsvorgeschichte hinsichtlich der Gesamtzahl verabreichter Transfusionen war in der Studie ALXN1210-PNH-301 statistisch nicht signifikant (p = 0,9240). In Studie ALXN1210-PNH-302 erreichte die Interaktion nominelle Signifikanz (p = 0,0114). Allerdings zeigte sich in beiden Studien keine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) und der Transfusionsvorgeschichte hinsichtlich der Gesamtzahl transfundierter EK-Einheiten (ALXN1210-PNH-301: p = 0,6343; ALXN1210-PNH-302: p = 0,1387). Unter Berücksichtigung der Heterogenität der Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach Transfusionsvorgeschichte zwischen den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 sowie der großen Zahl an post-hoc durchgeführten Subgruppenanalysen und deren explorativer Natur ergab sich insgesamt für den Endpunkt Transfusionsvermeidung keine Effektmodifikation durch das Merkmal Transfusionsvorgeschichte. Zusammenfassend

wurden in den beiden randomisierten Studien Studie ALXN1210-PNH-301 und Studie ALXN1210-PNH-302 keine sensitiven Subgruppen identifiziert.

4.3.1.3.11.4 Klinische Manifestationen der PNH

Ergebnisse der PEP und EP

Klinische Manifestationen der PNH wurden in den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 anhand eines patientenberichteten PNH-Symptomfragebogens bis Tag 183 der PEP sowie auch anhand der Einschätzung durch den Prüfarzt bis Tag 183 der PEP bzw. bis Tag 365 der EP erfasst.

Bei den Komplementinhibitor-naiven Patienten der Studie ALXN1210-PNH-301 wurde anhand der Ergebnisse des patientenberichteten PNH-Symptomfragebogens in der PEP eine geringfügige numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab für das Verschwinden der Symptome Brustschmerzen und Verwirrtheit festgestellt. Deutlicher war diese numerische Überlegenheit von Ravulizumab für das Symptom Fatigue. Hier betrug die OR für den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen lag bei 0,729 (95 %-KI = [0,421; 1,260]) zugunsten von Ravulizumab. Im Hinblick auf die Symptome abdominelle Schmerzen und Gelbverfärbung der Augen zeigte sich die Behandlung mit Eculizumab numerisch überlegen, während für das Auftreten der Symptome Kopfschmerzen, Kurzatmigkeit und Verfärbung des Urins keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet wurden.

In der Studie ALXN1210-PNH-302 zeigte sich anhand der Patientenberichte mithilfe des PNH-Symptomfragebogens eine deutliche numerische Überlegenheit der Behandlung mit Ravulizumab auch beim Auftreten des Symptoms Kurzatmigkeit. Die OR für den Unterschied zwischen der Behandlung mit Ravulizumab und der Behandlung mit Eculizumab lag bei 0,511 (95 %-KI = [0,238; 1,101]) zugunsten von Ravulizumab. Außerdem zeigte sich die Behandlung mit Ravulizumab im Hinblick auf das Auftreten von Verwirrtheit und Fatigue gegenüber der Behandlung mit Eculizumab geringfügig numerisch überlegen. Lediglich hinsichtlich des Auftretens einer Gelbverfärbung der Augen zeigte sich eine numerische Überlegenheit der Behandlung mit Eculizumab. Für die Symptome Kopfschmerzen, abdominelle Schmerzen und Verfärbung des Urins wurden keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.

Laut Einschätzung der Symptomatik durch den Prüfarzt zeigten sich in der Studie ALXN1210-PNH-301 im Hinblick auf das Auftreten von Dyspnoe, Fatigue und roter/dunkler Urin bzw. Hämoglobinurie keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. In der Studie ALXN1210-PNH-302 wurde jedoch eine deutliche numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab hinsichtlich des Auftretens von Dyspnoe gemäß der Einschätzung durch den Prüfarzt festgestellt. Dabei betrug die OR für den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen 1,888 (95 %-

KI = [0,937; 3,801]). Für das Vorhandensein von Fatigue zeigte sich hier die Behandlung mit Eculizumab der Behandlung mit Ravulizumab numerisch überlegen.

Insgesamt wurden unter der Behandlung mit Ravulizumab Verbesserungen der Symptomatik beobachtet. Dabei zeigte sich für die von den Patienten anhand des PNH-Symptomfragebogens berichteten klinischen Manifestationen der PNH, insbesondere hinsichtlich des Vorhandenseins der Symptome Kurzatmigkeit (Dyspnoe), Verwirrtheit und Fatigue eine numerische Überlegenheit der Behandlung mit Ravulizumab gegenüber der Behandlung mit Eculizumab.

Subgruppenanalyse

Eine Subgruppenanalyse nach Geschlecht wurde anhand einer deskriptiven Auflistung der Patientenantworten für das Vorhandensein klinischer Manifestation bis Tag 183 (Woche 26) in der Studie ALXN1210-PNH-301 sowie in der Studie ALXN1210-PNH-302 post-hoc durchgeführt. Es konnten keine systematischen Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Patienten im Hinblick auf das Vorhandensein von Symptomen unter der Behandlung mit Ravulizumab und unter der Behandlung mit Eculizumab identifiziert werden. Damit lagen in den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 für das mittels PNH-Symptomfragebogen erhobene Vorhandensein klinischer Manifestationen der PNH keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Zudem wurde eine deskriptive Subgruppenanalyse nach Geschlecht anhand einer deskriptiven Auflistung der Einschätzungen des Prüfarztes für das Vorhandensein klinischer Manifestation bis Tag 183 (Woche 26) für die Studie ALXN1210-PNH-301 und die Studie ALXN1210-PNH-302 post-hoc durchgeführt. Auch hier wurden keine systematischen Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Patienten im Hinblick auf das Vorhandensein von Symptomen unter der Behandlung mit Ravulizumab und unter der Behandlung mit Eculizumab identifiziert. Damit lagen in den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 für beide Operationalisierungen des Endpunkts (von den Patienten anhand des PNH-Symptomfragebogens berichtete Symptomatik sowie die anhand der Einschätzung durch den Prüfarzt erfassten klinische Manifestationen der PNH) keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor.

Eine Subgruppenanalyse nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation wurde anhand einer deskriptiven Auflistung der Patientenantworten für das Vorhandensein klinischer Manifestation bis Tag 183 (Woche 26) in der Studie ALXN1210-PNH-301 sowie in der Studie ALXN1210-PNH-302 jeweils für die Altersgruppen 18−65 Jahre und > 65 Jahre post-hoc durchgeführt. Es wurden keine systematischen Unterschiede für das Alter im Hinblick auf das Vorhandensein von Symptomen unter der Behandlung mit Ravulizumab und unter der Behandlung mit Eculizumab identifiziert. Damit lagen in den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 für das mittels PNH-Symptomfragebogen erhobene Vorhandensein klinischer Manifestationen der PNH keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Zusätzlich wurde post-hoc eine Subgruppenanalyse nach Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation anhand einer deskriptiven Auflistung der Einschätzungen des Prüfarztes für das Vorhandensein klinischer

Manifestation bis Tag 183 (Woche 26) in Studie ALXN1210-PNH-301 und Studie ALXN1210-PNH-302 jeweils für die Altersgruppen 18−65 Jahre und > 65 Jahre durchgeführt. Es wurden keine systematischen Unterschiede zwischen den beiden Altersgruppen im Hinblick auf das Vorhandensein von Symptomen unter der Behandlung mit Ravulizumab und unter der Behandlung mit Eculizumab identifiziert. Damit lagen in den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 für beide Operationalisierungen des Endpunkts, für anhand des patientenberichtetem PNH-Symptomfragebogens sowie auch für die anhand der Einschätzung durch den Prüfarzt erfasste klinische Manifestation der PNH, keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor.

Eine Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere wurde anhand einer deskriptiven Auflistung der Patientenantworten für das Vorhandensein klinischer Manifestation bis Tag 183 (Woche 26) in der Studie ALXN1210-PNH-301 für die zwei LDH-Spiegel 1,5-fach ULN < LDH < 3-fach ULN und LDH ≥ 3-fach ULN post-hoc durchgeführt. Es wurden keine systematischen Unterschiede zwischen den LDH-Gruppen im Hinblick auf das Vorhandensein von Symptomen unter der Behandlung mit Ravulizumab und unter der Behandlung mit Eculizumab identifiziert. Damit lagen in der Studie ALXN1210-PNH-301 für das mittels PNH-Symptomfragebogen erhobene Vorhandensein klinischer Manifestationen der PNH keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsschwere vor. Zusätzlich wurde eine Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere für die zwei LDH-Spiegel 1,5-fach ULN < LDH < 3-fach ULN und LDH ≥ 3-fach ULN anhand einer deskriptiven Auflistung der Einschätzungen des Prüfarztes für das Vorhandensein klinischer Manifestation bis Tag 183 (Woche 26) für die Studie ALXN1210-PNH-301 post-hoc durchgeführt. Es wurden keine systematischen Unterschiede für die Krankheitsschwere im Hinblick auf das Vorhandensein von Symptomen unter der Behandlung mit Ravulizumab und unter der Behandlung mit Eculizumab identifiziert. Damit lag in der Studie ALXN1210-PNH-301 für beide Operationalisierungen des Endpunkts, für anhand des patientenberichtetem PNH-Symptomfragebogens sowie auch für die anhand der Einschätzung durch den Prüfarzt erfasste klinische Manifestation der PNH, keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsschwere vor.

Eine Subgruppenanalyse nach Region wurde anhand einer deskriptiven Auflistung der Patientenantworten für das Vorhandensein klinischer Manifestation bis Tag 183 (Woche 26) in den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 für die Regionen Nordamerika, Europa, Japan, Rest des Asia-Pazifik Raums und Lateinamerika post-hoc durchgeführt. Es wurden keine systematischen Unterschiede zwischen den Regionen im Hinblick auf das Vorhandensein von Symptomen unter der Behandlung mit Ravulizumab und unter der Behandlung mit Eculizumab identifiziert. Damit lagen in den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 für das mittels PNH-Symptomfragebogen erhobene Vorhandensein klinischer Manifestationen der PNH keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Region vor. Zudem wurde eine Subgruppenanalyse nach Region anhand einer deskriptiven Auflistung der Einschätzungen des Prüfarztes für das Vorhandensein klinischer Manifestation bis Tag 183 (Woche 26) für die Studie ALXN1210-PNH-301 und die Studie ALXN1210-PNH-302 post-hoc durchgeführt. Auch hier wurden

keine systematischen Unterschiede zwischen den Regionen im Hinblick auf das Vorhandensein von Symptomen unter der Behandlung mit Ravulizumab und unter der Behandlung mit Eculizumab identifiziert. Damit lagen in den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 für beide Operationalisierungen des Endpunkts, für anhand des patientenberichtetem PNH-Symptomfragebogens sowie auch für die anhand der Einschätzung durch den Prüfarzt erfasste klinische Manifestation der PNH, keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Region vor.

Die Subgruppenanalyse nach Ethnizität wurde anhand einer deskriptiven Auflistung der Patientenantworten für das Vorhandensein klinischer Manifestation bis Tag 183 (Woche 26) für die Studie ALXN1210-PNH-301 und Studie ALXN1210-PNH-302 jeweils für die Ethnien asiatisch, kaukasisch und sonstige post-hoc durchgeführt. Es wurden keine systematischen Unterschiede zwischen den Ethnien im Hinblick auf das Vorhandensein von Symptomen unter der Behandlung mit Ravulizumab und unter der Behandlung mit Eculizumab identifiziert. Damit lagen in den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 für das mittels PNH-Symptomfragebogen erhobene Vorhandensein klinischer Manifestationen der keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnizität vor. Zudem wurde eine deskriptive Subgruppenanalyse nach Ethnizität anhand einer deskriptiven Auflistung der Einschätzungen des Prüfarztes für das Vorhandensein klinischer Manifestation bis Tag 183 (Woche 26) für die Studie ALXN1210-PNH-301 und die Studie ALXN1210-PNH-302 post-hoc durchgeführt. Auch hier wurden keine systematischen Unterschiede zwischen den Ethnien im Hinblick auf das Vorhandensein von Symptomen unter der Behandlung mit Ravulizumab und unter der Behandlung mit Eculizumab identifiziert. Damit lagen in den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 für beide Operationalisierungen des Endpunkts, für anhand des patientenberichtetem PNH-Symptomfragebogens sowie auch für die anhand der Einschätzung durch den Prüfarzt erfasste klinische Manifestation der PNH, keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnizität vor.

Die Subgruppenanalyse nach Tranfusionsvorgeschichte wurde anhand einer deskriptiven Auflistung der Patientenantworten für das Vorhandensein klinischer Manifestation bis Tag 183 (Woche 26) in der Studie ALXN1210-PNH-301 für die Anzahl der im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation verabreichten Einheiten an EK (0, 1–14, > 14 Einheiten) und in der Studie ALXN1210-PNH-302 für die die Tranfusionsvorgeschichte (ja oder nein), post-hoc deskriptiv durchgeführt. Es wurden keine systematischen Unterschiede für die Tranfusionsvorgeschichte im Hinblick auf das Vorhandensein von Symptomen unter der Behandlung mit Ravulizumab und unter der Behandlung mit Eculizumab identifiziert. Damit lagen in den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 für das mittels PNH-Symptomfragebogen erhobene Vorhandensein klinischer Manifestationen der PNH keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Tranfusionsvorgeschichte vor. Außerdem wurde für beide Studien eine deskriptive Subgruppenanalyse nach Tranfusionsvorgeschichte für die Einschätzungen des Prüfarztes für das Vorhandensein klinischer Manifestationen der PNH an Tag 183 (Woche 26) post-hoc durchgeführt. Auch hier wurden keine systematischen Unterschiede für die Tranfusionsvorgeschichte im Hinblick

auf das Vorhandensein von Symptomen unter der Behandlung mit Ravulizumab und unter der Behandlung mit Eculizumab identifiziert. Damit lagen in den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 für beide Operationalisierungen des Endpunkts, für anhand des patientenberichtetem PNH-Symptomfragebogens sowie auch für die anhand der Einschätzung durch den Prüfarzt erfasste klinische Manifestation der PNH, keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Tranfusionsvorgeschichte vor.

4.3.1.3.11.5 Fatigue

Ergebnisse der PEP und EP

Fatigue wurde in den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 anhand der FACIT-Fatigue-Skala gemessen. Sowohl bei den Komplementinhibitor-naiven Patienten der Studie ALXN1210-PNH-301 als auch bei den bereits mit Eculizumab behandelten Patienten der Studie ALXN1210-PNH-302 war zur Baseline eine Beeinträchtigung durch Fatigue zu beobachten. Dabei waren die durchschnittlichen FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte zur Baseline in der Studie ALXN1210-PNH-302 höher als in der Studie ALXN1210-PNH-301, was für eine geringere Beeinträchtigung der bereits mit Eculizumab behandelten Patienten spricht.

Dennoch zeigten sich in beiden Studien in beiden Armen im Behandlungsverlauf Verbesserungen der Fatigue. Dabei waren in der Studie ALXN1210-PNH-301 die absolute und die prozentuale Verbesserung der Fatigue unter der Behandlung mit Ravulizumab relativ zur Baseline zu allen Studienvisiten der PEP größer als unter der Behandlung mit Eculizumab. In der Studie ALXN1210-PNH-302 war die durchschnittliche absolute Verbesserung der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte unter der Behandlung mit Ravulizumab relativ zur Baseline ab Tag 29 größer als unter der Behandlung mit Eculizumab. Die durchschnittliche prozentuale Verbesserung Fatigue war dagegen zu allen Studienvisiten in der Ravulizumab-Gruppe größer als in der Eculizumab-Gruppe. Diese geringfügige numerische Überlegenheit von Ravulizumab wurde in beiden Studien durch die Analyse der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert an Tag 183 (Woche 26) anhand des MMRM bestätigt. Zudem war die untere Grenze des 95 %-KI der Differenz der Veränderung zur Baseline zwischen den Behandlungsgruppen in beiden Studien größer als die a priori definierte NIM (ALXN1210-PNH-301: −5, ALXN1210-PNH-302: −3), sodass die Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab statistisch demonstriert werden konnte. Auch an Tag 365 waren die absolute und die prozentuale Verbesserung der Fatigue bei den Patienten, die bis zu diesem Zeitpunkt insgesamt 52 Wochen mit Ravulizumab behandelt worden waren, in beiden Studien höher als bei Patienten, die in der EP von einer Behandlung mit Eculizumab auf eine Behandlung mit Ravulizumab umgestellt worden waren.

In der Studie ALXN1210-PNH-301 war auch der prozentuale Anteil an Patienten, die ein klinisch relevantes Ansprechen (Verbesserung der FACIT-Fatigue-Gesamtskala von mindestens 3 Punkten) zeigten, zu fast allen Studienvisiten der PEP in der Ravulizumab-Gruppe höher als in der Eculizumab-Gruppe. Die deutliche numerische Überlegenheit von

Ravulizumab zeigte sich auch an Tag 365 in einem höheren Anteil an Respondern bei den Patienten, die bis Tag 365 insgesamt 52 Wochen mit Ravulizumab behandelt worden waren (Ravulizumab: 64,5 %, Eculizumab zu Ravulizumab: 57,1 %). In der Studie ALXN1210-PNH-302 zeigte sich im Hinblick auf den prozentualen Anteil an Respondern im Verlauf der PEP keine eindeutige numerische Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Wirkstoffe. Am Ende der PEP an Tag 183 (Woche 26) war der prozentuale Anteil an Respondern unter der Behandlung mit Ravulizumab 2,6 % höher als unter der Behandlung mit Eculizumab, während an Tag 365 der prozentuale Anteil an Respondern bei Patienten, die in der EP von einer Behandlung mit Eculizumab auf die Behandlung mit Ravulizumab umgestellt worden waren, um 1,4 % höher war als bei Patienten, die eine 52-wöchige Ravulizumab-Behandlung erhalten hatten.

Subgruppenanalysen

In der Studie ALXN1210-PNH-301 zeigte sich bei Männern konsistent zu allen Studienvisiten eine positive geschätzte mittlere Differenz der Veränderung der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte zwischen den Behandlungsarmen und damit eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab im Hinblick auf die Verbesserung der Fatigue. Die Daten der Frauen waren mit sowohl positiven als auch negativen mittleren Differenzen der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte zwischen den Behandlungsarmen im Studienverlauf etwas heterogener. In der Studie ALXN1210-PNH-302 zeigte sich bei Männern ab Tag 29 und bei Frauen konsistent in der gesamten PEP jeweils eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab. In beiden Studien gab es keine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) und dem Geschlecht (ALXN1210-PNH-301: p = 0,0749, ALXN1210-PNH-302: p = 0,3905). Auch die Dreifachinteraktion von Behandlung, Geschlecht und Studienvisite war statistisch nicht signifikant (ALXN1210-PNH-301: p = 0,3166, ALXN1210-PNH-302: p = 0,8367). Somit lag keine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor.

In der Studie ALXN1210-PNH-301 ergab sich sowohl für Patienten im Alter von 18 bis 65 Jahren als auch für Patienten > 65 Jahre im Mittel zu allen Studienvisiten eine positive geschätzte mittlere Differenz der Veränderung der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte zwischen den Behandlungsarmen und damit im Hinblick auf die Verbesserung der Fatigue eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab. In der Studie ALXN1210-PNH-302 zeigte sich im Mittel bei der Verbesserung der Fatigue bei Patienten im Alter von 18 bis 65 Jahren ab Tag 29 und bei Patienten > 65 Jahre konsistent in der gesamten PEP eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab. In beiden Studien gab es keine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) und dem Alter (ALXN1210-PNH-301: p = 0,3725, ALXN1210-PNH-302: p = 0,4846). Auch die Dreifachinteraktion von Behandlung, Alter und Studienvisite war in beiden Studien statistisch nicht signifikant (ALXN1210-PNH-301: p = 0,1155, ALXN1210-PNH-302: p = 0,7768). Somit lag keine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation vor.

Im Hinblick auf eine potenzielle Effektmodifikation durch die Krankheitsschwere zeigte sich bei den Patienten der Studie ALXN1210-PNH-301, die zum Zeitpunkt des Screenings einen LDH-Spiegel zwischen 1,5-fach ULN und < 3-fach ULN aufwiesen, ein heterogenes Bild hinsichtlich der numerischen Überlegenheit einer der beiden Wirkstoffe bei der mittleren Veränderung der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte. Bei Patienten mit einem LDH-Spiegel ≥ 3-fach ULN zeigte sich im gesamten Studienverlauf bis Tag 183 (Woche 26) im Mittel eine positive geschätzte mittlere Differenz der Veränderung der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte zwischen den Behandlungsarmen und damit eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab bei der Verbesserung der Fatigue. Es gab keine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) und der Krankheitsschwere (Screening-LDH-Spiegel) (p = 0,2870). Auch die Dreifachinteraktion von Behandlung, Krankheitsschwere (Screening-LDH-Spiegel) und Studienvisite war statistisch nicht signifikant (p = 0,6887). Somit lag keine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsschwere vor. Aufgrund der durch die Vorbehandlnung mit Eculizumab bedingten Homogenität des Patientenkollektivs der Studie ALXN1210-PNH-302 hinsichtlich der Krankheitsschwere wurde auf eine Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere verzichtet.

In den Subgruppenanalysen nach Region zeigte sich in den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 für die Regionen Europa und Japan anhand der geschätzten mittleren Differenzen der Veränderung der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte zwischen den Behandlungsarmen im gesamten Studienverlauf bis Tag 183 eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab. Auch für die restliche Region Asien-Pazifik sowie für Lateinamerika war die geschätzte mittlere Differenz der Veränderung der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte zwischen den Behandlungsarmen in beiden Studien bei der Mehrzahl der Studienvisiten positiv, was für eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab spricht. Für die Region Nordamerika wurde in der Studie ALXN1210-PNH-301 für jede Studienvisite im Mittel eine positive geschätzte mittlere Differenz der Veränderung der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte zwischen den Behandlungsarmen und damit eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab beobachtet. Eine verlässliche Schätzung der Varianz der Daten (SEM und 95 %-KI) war für diese Region jedoch nicht möglich. In der Studie ALXN1210-PNH-302 wurde für die Region Nordamerika für jede Studienvisite im Mittel eine negative Differenz der Veränderung der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte zwischen den Behandlungsarmen und damit eine numerische Überlegenheit von Eculizumab gegenüber Ravulizumab beobachtet. In beiden Studien gab es keine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) und der Region (ALXN1210-PNH-301: p = 0,9426, ALXN1210-PNH-302: p = 0,6608). Auch die Dreifachinteraktion von Behandlung, Region und Studienvisite war jeweils statistisch nicht signifikant (ALXN1210-PNH-301: p = 0,5010, ALXN1210-PNH-302: p = 0,9995). Damit lag keine Effektmodifikation durch die Region vor.

In der Studie ALXN1210-PNH-301 war die Differenz der Veränderung der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte zwischen den Behandlungsarmen für Patienten aller Ethnien zu fast allen Studienvisiten positiv, was für eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber

Eculizumab spricht. Auch in der Studie ALXN1210-PNH-302 ergab sich für asiatische und kaukasische Patienten für fast alle Studienvisiten eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab bei der Verbesserung der Fatigue. Bei Patienten sonstiger Ethnien war die mittlere Differenz der Veränderung der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte zwischen den Behandlungsarmen zu allen Studienvisiten negativ. Diese Differenzwerte lagen jedoch alle im Bereich zwischen 0 und −0,5 Punkten. In beiden Studien gab es keine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) und der Ethnizität (ALXN1210-PNH-301: p = 0,6130, ALXN1210-PNH-302: p = 0,6523). Auch die Dreifachinteraktion von Behandlung, Ethnizität und Studienvisite war in beiden Studien statistisch nicht signifikant (ALXN1210-PNH-301: p = 0,5906, ALXN1210-PNH-302: p = 0,9726). Damit lag keine Effektmodifikation durch das Merkmal Ethnizität vor.

In der Subgruppenanalyse nach Transfusionsvorgeschichte zeigte sich in den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 bei Patienten, die im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation Transfusionen erhalten hatten, zu fast allen Studienvisiten eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab bei der Verbesserung der Fatigue anhand der geschätzten mittleren Differenz der Veränderung der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte zwischen den Behandlungsarmen. Bei Patienten, die im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation keine Transfusionen erhalten hatten, zeigte sich im Hinblick auf die geschätzte mittlere Differenz der Veränderung der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte zwischen den Behandlungsarmen und die daraus ableitbare numerische Überlegenheit einer der beiden Wirkstoffe ein heterogenes Bild. In beiden Studien gab es keine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung (Ravulizumab vs. Eculizumab) und der Transfusionsvorgeschichte (ALXN1210-PNH-301: p = 0,4233, ALXN1210-PNH-302: p = 0,0579). In der Studie ALXN1210-PNH-301 war auch die Dreifachinteraktion von Behandlung, Transfusionsvorgeschichte und Studienvisite statistisch nicht signifikant (p = 0,2628). In der Studie ALXN1210-PNH-302 erreichte diese Dreifachinteraktion nominelle Signifikanz (p = 0,0037). Bei der Interpretation dieser Ergebnisse sind jedoch die große Zahl an post-hoc durchgeführten Subgruppenanalysen sowie deren explorative Natur zu berücksichtigen. Zudem waren die Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach Transfusionsvorgeschichte zwischen den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 nicht konsistent, sodass insgesamt keine Effektmodifikation durch die Transfusionsvorgeschichte angenommen werden kann.

4.3.1.3.11.6 Hämoglobin-Stabilisierung

Ergebnisse der PEP und EP

Die Hämoglobin-Stabilisierung wurde in den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 anhand des Anteils der Patienten, die bis Tag 183 (Woche 26, PEP) bzw. bis Tag 365 (Woche 52, EP) eine Hämoglobin-Stabilisierung ohne Transfusionsgabe erreichten, gemessen.

In Studie ALXN1210-PNH-301 erreichten in der randomisierten Behandlungsphase bis Tag 183 (Woche 26) unter der Behandlung mit Ravulizumab mit einem Anteil von 68,0 % (95 %-KI = [59,8; 76,2], n = 85) im Vergleich zur Behandlung mit Eculizumab (64,5 %, 95 %-KI = [55,9; 73,0], n = 78) insgesamt 2,9 % (95 %-KI = [–8,8; 14,6]) mehr Patienten eine Hämoglobin-Stabilisierung, was einer geringfügigen numerischen Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab entspricht. Außerdem konnte im Hinblick auf den prozentualen Anteil der Patienten, die Hämoglobin-Stabilisierung erreichten, die Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab statistisch demonstriert werden. Die Sensitivitätsanalyse auf Basis des PP-Sets bestätigte die Robustheit der Ergebnisse der Wirksamkeitsanalyse hinsichtlich statistischer Nicht-Unterlegenheit sowie numerischer Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab. Zudem wurde für den Verlauf des mittleren Hämoglobin-Spiegels von der Baseline bis Tag 183 in beiden Behandlungsgruppen ein Anstieg beobachtet. Die Höhe des Anstiegs von der Baseline war hierbei zu jeder Post-Baseline-Studienvisite in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe höher als in der Eculizumab-Behandlungsgruppe, sodass sich auch hinsichtlich der Veränderung des Hämoglobin-Spiegels eine geringfügige numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab zeigte.

Auch in der EP erreichten in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe 61,3 % (n = 76) der Patienten unter der durchgehenden Behandlung mit Ravulizumab bis Woche 52 Hämoglobin-Stabilisierung, was 5,8 % mehr Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung entsprach als in der Eculizumab-Behandlungsgruppe (55,5 %, n = 66), in der die Patienten erst in der EP auf die Behandlung mit Ravulizumab umgestellt wurden. Dass auch nach einer Dauer von 52 Wochen ein hoher Anteil der Patienten unter der durchgehenden Behandlung mit Ravulizumab Hämoglobin-Stabilisierung erreichte, bestätigt zudem die Ergebnisse der PEP und die Wirksamkeit von Ravulizumab unter Langzeit-Bingungen. Somit bestätigten die Ergebnisse der PEP und der EP aus Studie ALXN1210-PNH-301 eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab.

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in der Studie ALXN1210-PNH-302. Hier erreichten bis zum Ende der randomisierten Behandlungsphase an Tag 183 (Woche 26) unter der Behandlung mit Ravulizumab mit 76,3 % (95 %-KI = [67,8; 84,8], n = 74) der Patienten 1,4 % (95 %-KI = [–10,4; 13,3]) mehr Patienten eine Hämoglobin-Stabilisierung als in der Eculizumab-Gruppe (75,5 %, 95 %-KI = [67,0;], n = 74), was für eine geringfügige numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab spricht. Auch hier konnte hinsichtlich des prozentualen Anteils der Patienten, die eine Hämoglobin-Stabilisierung erreichten, die Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab statistisch demonstriert werden. Die Sensitivitätsanalyse auf Basis der Daten des PP-Sets zeigte keinen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen und bestätigte die Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab. Hinsichtlich der Veränderung des Hämoglobin-Spiegels im Studienverlauf zeigten sich keine Unterschiede zwischen der Behandlung mit Ravulizumab und der Behandlung mit Eculizumab.

In der EP erreichten in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe 67,7 % (n = 65) der Patienten unter der durchgehenden Behandlung mit Ravulizumab bis Woche 52 Hämoglobin-

Stabilisierung, was 1,8 % weniger Patienten mit einer Hämoglobin-Stabilisierung entsprach als in der Eculizumab-Behandlungsgruppe (69,5 %, n = 66), in der die Patienten erst in der EP auf die Behandlung mit Ravulizumab umgestellt wurden. Somit zeigte sich in der EP eine geringfügige numerische Überlegenheit einer Eculizumab-Behandlung mit anschließender Umstellung auf Ravulizumab im Vergleich zu einer durchgehenden Behandlung mit Ravulizumab. Dass auch in dieser Studie nach einer Dauer von 52 Wochen ein hoher Anteil der Patienten unter der durchgehenden Behandlung mit Ravulizumab Hämoglobin-Stabilisierung erreichte, bestätigt die Ergebnisse der PEP und die Wirksamkeit von Ravulizumab unter Langzeit-Bedingungen.

Insgesamt konnte anhand der Ergebnisse der PEP in beiden Studien, Studie ALXN1210-PNH-301 und Studie ALXN1210-PNH-302, die Nicht-Unterlegenheit sowie die numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab hinsichtlich des Anteils der Patienten, die eine Hämoglobin-Stabilisierung erreichten, demonstriert werden. In der EP zeigte sich hinsichtlich der numerischen Überlegenheit einer der beiden Wirkstoffe eine heterogene Verteilung.

Subgruppenanalysen

Anhand einer Subgruppenanalyse wurde in den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 eine mögliche Effektmodifikation durch die Faktoren Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere (LDH-Spiegel zum Zeitpunkt des Screenings, nur in Studie ALXN1210-1210-PNH-301), Region, Ethnizität, und Transfusionsvorgeschichte für die randomisierte Behandlungsphase bis Tag 183 (Woche 26) überprüft.

Für das Merkmal Geschlecht zeigte sich in beiden Studien, ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 zwischen den Geschlechtergruppen eine heterogene Verteilung hinsichtlich des Anteils der Patienten, die eine Hämoglobin-Stabilisierung erreichten: Bei Männern erreichte unter der Behandlung mit Ravulizumab ein geringerer Anteil der Patienten Hämoglobin-Stabilisierung als unter der Behandlung mit Eculizumab (ALXN1210-PNH-301 OR = 0,80; ALXN1210-PNH-302: OR = 0,82), bei Frauen dagegen erreichte unter der Behandlung mit Ravulizumab ein höherer Anteil der Patienten eine Hämoglobin-Stabilisierung als unter der Behandlung mit Eculizumab (ALXN1210-PNH-301 OR = 1,85; ALXN1210-PNH-302: OR = 1,25). Der Breslow-Day-Test zeigte jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den OR der Geschlechter (ALXN1210-PNH-301 bzw. ALXN1210-PNH-302: p = 0,1214 bzw. p = 0,5319). Somit konnte in beiden Studien, Studie ALXN1210-PNH-301 und Studie ALXN1210-PNH-302, für den Endpunkt Hämoglobin-Stabilisierung keine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht nachgewiesen werden.

Für das Merkmal Alter bei der ersten Infusion der Studienmedikation zeigte sich in beiden Studien, ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302, zwischen den Altersgruppen eine heterogene Verteilung hinsichtlich des Anteils der Patienten, die Hämoglobin-Stabilisierung erreichten: Bei Patienten in einem Alter von 18–65 Jahren erreichte unter der Behandlung mit Ravulizumab ein höherer Anteil der Patienten eine Hämoglobin-Stabilisierung als unter der

Behandlung mit Eculizumab (ALXN1210-PNH-301: OR = 1,16; ALXN1210-PNH-302: OR = 1,09), bei Patienten in einem Alter von > 65 Jahren erreichte dagegen unter der Behandlung mit Ravulizumab ein geringerer Anteil Hämoglobin-Stabilisierung als unter der Behandlung mit Eculizumab (ALXN1210-PNH-301: OR = 0,80; ALXN1210-PNH-302: OR = 0,80). Der Breslow-Day-Test zeigte jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den OR der Altersgruppen (ALXN1210-PNH-301 bzw. ALXN1210-PNH-302: p = 0,6528 bzw. p = 0,7416). Somit konnte in beiden Studien, Studie ALXN1210-PNH-301 und Studie ALXN1210-PNH-302, für den Endpunkt Hämoglobin-Stabilisierung keine Effektmodifikation durch das Alter nachgewiesen werden.

Für das Merkmal Krankheitsschwere, gemessen am LDH-Spiegel bei Screening, erreichte in Studie ALXN1210-PNH-301 in beiden LDH-Gruppen, 1,5-fach ULN < LDH < 3-fach ULN und LDH ≥ 3-fach ULN, unter der Behandlung mit Ravulizumab jeweils ein höherer Anteil der Patienten eine Hämoglobin-Stabilisierung als unter der Behandlung mit Eculizumab. Der Breslow-Day-Test zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den OR der beiden LDH-Gruppen für den Anteil der Patienten, die eine Hämoglobin-Stabilisierung erreichten (p = 0,9873). Somit konnte in Studie ALXN1210-PNH-301 für den Endpunkt Hämoglobin-Stabilisierung keine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsschwere (LDH-Spiegel bei Screening) nachgewiesen werden. Aufgrund der durch die Vorbehandlnung mit Eculizumab bedingten Homogenität der Krankheitsschwere in der Studie ALXN1210-PNH-302 wurde auf eine Subgruppenanalyse nach Krankheitsschwere verzichtet.

Für das Merkmal Region erreichte in beiden Studien, ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302, in den Regionen Europa und Japan unter der Behandlung mit Ravulizumab jeweils ein höherer Anteil der Patienten eine Hämoglobin-Stabilisierung als unter der Behandlung mit Eculizumab (ALXN1210-PNH-301: Europa: OR = 1,38; Japan: OR = 1,90; ALXN1210-PNH-302: Europa: OR = 1,21; Japan: OR = 5,00), was einer numerischen Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab entspricht. Für die Region Nordamerika hatten in der Studie ALXN1210-PNH-301 unter der Behandlung mit Eculizumab alle Patienten eine Hämoglobin-Stabilisierung erreicht. Somit wurde in dieser Region eine numerische Überlegenheit von Eculizumab gegenüber Ravulizumab beobachtet, jedoch waren in beiden Behandlungsgruppen jeweils nur 5 Patienten oder weniger eingeschlossen. In Studie ALXN1210-PNH-302 hatte in der Region Nordamerika unter der Behandlung mit Ravulizumab ein niedrigerer Anteil der Patienten eine Hämoglobin-Stabilisierung erreicht als unter der Behandlung mit Eculizumab (OR = 0,18). Für die Region Lateinamerika (nur Studie ALXN1210-PNH-301) erreichte unter der Behandlung mit Eculizumab ein höherer Anteil der Patienten eine Hämoglobin-Stabilisierung als unter der Behandlung mit Ravulizumab (OR = 0,64). Für die restliche Region Asien-Pazifik zeigte sich eine heterogene Verteilung hinsichtlich des Anteils der Patienten, die Hämoglobin-Stabilisierung erreichten: In Studie ALXN1210-PNH-301 erreichte unter der Behandlung mit Ravulizumab jeweils ein höherer Anteil der Patienten eine Hämoglobin-Stabilisierung (OR = 1,25), in Studie ALXN1210-PNH-302 dagegen erreichte unter der Behandlung mit Ravulizumab jeweils ein niedrigerer Anteil der Patienten eine Hämoglobin-Stabilisierung als unter der Behandlung mit Eculizumab (OR = 0,59). Der Breslow-Day-Test zeigte keinen statistisch signifikanten

Unterschied zwischen den OR der unterschiedlichen Regionen für den Anteil der Patienten, die eine Hämoglobin-Stabilisierung erreichten (ALXN1210-PNH-301 bzw. ALXN1210-PNH-302: p = 0,5228 bzw. p = 0,1987). Insgesamt konnte in beiden Studien, Studie ALXN1210-PNH-301 und Studie ALXN1210-PNH-302, für den Endpunkt Hämoglobin-Stabilisierung keine Effektmodifikation durch die Region nachgewiesen werden.

Für das Merkmal Ethnizität erreichte in beiden Studien, ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302, bei asiatischen Patienten und Patienten sonstiger Ethnien unter der Behandlung mit Ravulizumab jeweils ein höherer Anteil der Patienten eine Hämoglobin-Stabilisierung als unter der Behandlung mit Eculizumab (ALXN1210-PNH-301: Asiaten OR = 1,30; Sonstige Ethnien OR = 1,64; ALXN1210-PNH-302: Asiaten OR = 1,05; Sonstige Ethnien OR = 2,69), was einer numerischen Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab entspricht. Bei kaukasischen Patienten zeigte sich eine heterogene Verteilung hinsichtlich des Anteils der Patienten, die eine Hämoglobin-Stabilisierung erreichten. Während in Studie ALXN1210-PNH-301 unter der Behandlung mit Ravulizumab ein höherer Anteil der kaukasischen Patienten Hämoglobin-Stabilisierung erreichte (OR = 1,18), erzielte in Studie ALXN1210-PNH-302 unter der Behandlung mit Ravulizumab ein niedrigerer Anteil der kaukasischen Patienten eine Hämoglobin-Stabilisierung als unter der Behandlung mit Eculizumab (OR = 0,77). Insgesamt zeigte sich somit in allen (ALXN1210-PNH-301) bzw. der Mehrzahl der Ethnien (ALXN1210-PNH-302) eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab. Der Breslow-Day-Test zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den OR der betrachteten Ethnien für den Anteil der Patienten, die eine Hämoglobin-Stabilisierung erreichten (ALXN1210-PNH-301 bzw. ALXN1210-PNH-302: p = 0,9665 bzw. p = 0,3912). In beiden Studien, ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302, konnte folglich für den Endpunkt Hämoglobin-Stabilisierung keine Effektmodifikation durch die Region nachgewiesen werden.

Für das Stratifizierungsmerkmal Transfusionsvorgeschichte erreichte in Studie ALXN1210-PNH-301 bei allen drei Gruppen des Merkmals (0, 1–14, > 14 verabreichte EK-Einheiten im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation) unter der Behandlung mit Ravulizumab ein höherer Anteil der Patienten eine Hämoglobin-Stabilisierung als unter der Behandlung mit Eculizumab (0 EK-Einheiten OR = 1,05; 1–14 EK-Einheiten OR = 1,02, > 14 EK-Einheiten OR = 1,93), was einer numerischen Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab entspricht. In Studie ALXN1210-PNH-302 zeigte sich eine heterogene Verteilung auf Basis der untersuchten Kategorien (Transfusion im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation erhalten, ja oder nein) hinsichtlich des Anteils der Patienten, die eine Hämoglobin-Stabilisierung erreichten: Bei den Patienten, die im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation eine Transfusion erhalten hatten und die nur einen geringen Anteil an der Studienpopulation ausmachten, war der Anteil der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung unter Behandlung mit Ravulizumab niedriger als unter Behandlung mit Eculizumab (OR = 0,25), was einer numerischen Überlegenheit von Eculizumab gegenüber Ravulizumab entspricht. Bei den Patienten, die im Jahr vor der ersten Dosis der Studienmedikation keine Transfusion erhalten hatten und die die Mehrheit der Studienpopulation ausmachten, war der Anteil der Patienten mit einer Hämoglobin-Stabilisierung dagegen unter Behandlung mit

Ravulizumab höher als unter Behandlung mit Eculizumab (OR = 1,48), was einer numerischen Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab entspricht. Der Breslow-Day-Test zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den OR der betrachteten Kategorien des Merkmals Tranfusionsvorgeschichte für den Anteil der Patienten, die Hämoglobin-Stabilisierung erreichten (ALXN1210-PNH-301 bzw. ALXN1210-PNH-302: p = 0,9665 bzw. p = 0,3912). Somit konnte in beiden Studien, Studie ALXN1210-PNH-301 und Studie ALXN1210-PNH-302, für den Endpunkt Hämoglobin-Stabilisierung keine Effektmodifikation durch die Transfusionsvorgeschichte nachgewiesen werden.

4.3.1.3.11.7 Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse

In der Studie ALXN1210-PNH-301 kam es während der PEP bei insgesamt drei Patienten zu je einem schweren unerwünschten vaskulären Ereignis. Dabei trat unter der Behandlung mit Ravulizumab bei einer Patientin eine tiefe Venenthrombose und bei einem Patienten eine Thrombose im rechten Unterschenkel auf. Ein Patient der Eculizumab-Gruppe erlitt eine mesenteriale Thrombose bei einer gleichzeitig erneut auftretenden neutropenischen Kolitis. Alle drei MAVE wurden vom Prüfarzt als nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend beurteilt. In der Studie ALXN1210-PNH-302 wurden in der PEP in beiden Behandlungsarmen keine MAVE beobachtet.

In der EP der Studie ALXN1210-PNH-301 wurde in beiden Behandlungsgruppen bei jeweils einem Patienten ein MAVE festgestellt. In der Ravulizumab-Gruppe erlitt ein Patient während des 7. – 12. Monates der EP eine Jugularvenenthrombose. Bei den Patienten, die in der EP von einer Behandlung mit Eculizumab auf eine Behandlung mit Ravulizumab umgestellt wurden, wurde bei einem Patienten eine arterielle Embolie festgestellt. Dieses Ereignis trat in den ersten 6 Monaten der EP auf. In der Studie ALXN1210-PNH-302 trat in den ersten 6 Monaten der EP in beiden Behandlungsgruppen bei jeweils einem Patienten ein MAVE auf. Dabei erlitt ein Patient unter der Behandlung mit Ravulizumab eine Thrombophlebitis. Ein Patient, der in der EP von einer Behandlung mit Eculizumab auf eine Behandlung mit Ravulizumab umgestellt worden war, erlitt einen Hirninfarkt.

Aufgrund der geringen Häufigkeit von MAVE in den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 in jeweils beiden Behandlungsgruppen wurde für den Endpunkt schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse auf Subgruppenanalysen verzichtet.

4.3.1.3.11.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Ergebnisse der PEP und EP

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 anhand der Bewertungsskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben.

Insgesamt war der allgemeine Gesundheitsstatus (Subskala Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität) sowie die Funktionen in den untersuchten Bereichen (Funktionsskalen Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Soziale Funktion) bei den bereits mit Eculizumab behandelten Patienten der Studie ALXN1210-PNH-302 zu Studienbeginn durchschnittlich höher als bei den Komplementinhibitor-naiven Patienten der Studie ALXN1210-PNH-301. Auch in Bezug auf die betrachteten Symptome und sonstigen Anzeichen (Symptomskalen Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö und Subskala Finanzielle Schwierigkeiten) wiesen die Patienten der Studie ALXN1210-PNH-302 auf Basis der durchschnittlichen Werte der EORTC-Subskalen eine geringere Belastung auf. Innerhalb der beiden Studien waren die Baseline-Werte der beiden Behandlungsgruppen vergleichbar.

Es zeigten sich in Studie ALXN1210-PNH-301 in allen Subskalen des EORTC QLQ-C30, einschließlich der Funktions- und Symptomskalen, in beiden Behandlungsarmen Verbesserungen der Werte. Auch bei den bereits mit Eculizumab behandelten Patienten der Studie ALXN1210-PNH-302 zeigten sich bei der Mehrzahl der Studienvisiten im Ravulizumab-Behandlungsarm relativ zur Baseline im Mittel Verbesserungen des Globalen Gesundheitsstatus‘ und der Lebensqualität. In beiden Behandlungsarmen traten Verbesserungen in der Mehrzahl der Funktionsskalen (Körperliche Funktion, Emotionale Funktion, Soziale Funktion, Rollenfunktion, Kognitive Funktion) sowie Verbesserungen in der Mehrheit der betrachteten PNH-assoziierten Symptome (Fatigue, Dyspnoe) auf.

Dabei war die mittlere absolute Verbesserung der Punktzahl in der Subskala Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 in Studie ALXN1210-PNH-301 unter der Behandlung mit Ravulizumab relativ zur Baseline zu allen Studienvisiten der PEP größer als unter der Behandlung mit Eculizumab. Auch in Studie ALXN1210-PNH-302 wiesen die Patienten unter Ravulizumab größere mittlere absolute Verbesserungen im Globalen Gesundheitsstatus und Lebensqualität auf als unter der Behandlung mit Eculizumab. Die Analyse der Veränderung zur Baseline in der Subskala Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 anhand des MMRM bestätigte zu fast allen (Studie ALXN1210-PNH-301) bzw. allen (Studie ALXN1210-PNH-302) Studienvisiten die geringfügige numerische Überlegenheit von Ravulizumab. Auch an Tag 365 war in Studie ALXN1210-PNH-301 die absolute Verbesserung in der Subskala Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität bei den Patienten, die bis zu diesem Zeitpunkt insgesamt 52 Wochen mit Ravulizumab behandelt worden waren, höher als bei Patienten, die in der EP von Eculizumab auf Ravulizumab umgestellt worden waren. In Studie ALXN1210-PNH-302 war die absolute Verbesserung in dieser Subskala bei den Patienten, die in der EP von Eculizumab auf Ravulizumab umgestellt worden waren, höher als bei Patienten, die insgesamt 52 Wochen mit Ravulizumab behandelt worden waren.

In Studie ALXN1210-PNH-301 war auch der prozentuale Anteil an Patienten, die eine klinische relevante Verbesserung (Verbesserung um mindestens 10 Punkte) zeigten, in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe zu allen Studienvisiten der PEP höher als in der Eculizumab-Behandlungsgruppe. In Studie ALXN1210-PNH-302 war der prozentuale Anteil

der Responder zur Mehrzahl der Studienvisiten der PEP zwar bei den Patienten, die in der EP von Eculizumab auf Ravulizumab umgestellt worden waren, höher als bei Patienten, die bis zu diesem Zeitpunkt insgesamt 52 Wochen mit Ravulizumab behandelt worden waren, doch die Behandlungsdifferenz am Ende der PEP an Tag 183 betrug 4,2 % (95 %-KI = [–6,6; 15,0]) zugunsten von Ravulizumab. Die numerische Überlegenheit von Ravulizumab, die sich in Studie ALXN1210-PNH-301 für die PEP gezeigt hatte, spiegelte sich auch in einem deutlich höheren Anteil an Respondern bei den für 52 Wochen mit Ravulizumab behandelten Patienten wider (Ravulizumab: 50,8 %, Eculizumab zu Ravulizumab: 39,5 %). In der Studie ALXN1210-PNH-302 war in der PEP bis Tag 183 unter Ravulizumab ein höherer Anteil an Respondern zu verzeichnen als unter Eculizumab. In der Gruppe, die zunächst mit Eculizumab behandelt wurde, nahm nach Umstellung auf Ravulizumab in der EP der Anteil an Respondern deutlich zu und überstieg numerisch den Anteil an Respondern unter durchgehender Ravulizumab-Behandlung (Ravulizumab: 16,7 %, Eculizumab zu Ravulizumab: 20,0 %). Dies zeigt einen Trend für den therapeutischen Vorteil von Ravulizumab gegenüber Eculizumab.

Auch für fast alle Funktionsskalen (Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Soziale Funktion) war die durchschnittliche absolute Verbesserung der Werte in Studie ALXN1210-PNH-301 unter der Behandlung mit Ravulizumab relativ zur Baseline zu allen Zeitpunkten größer als unter der Behandlung mit Eculizumab. Auch in Studie ALXN1210-PNH-302 war die durchschnittliche absolute Verbesserung der Werte unter der Behandlung mit Ravulizumab relativ zur Baseline in der Mehrzahl der Funktionsskalen zu allen Studienvisiten (Körperliche Funktion) bzw. zur Mehrzahl der Studienvisiten (Rollenfunktion und Soziale Funktion) größer als unter der Behandlung mit Eculizumab.

In beiden Studien bestätigte die Analyse der Veränderung zur Baseline in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 anhand des MMRM für die Mehrheit der Funktionsskalen für alle oder die Mehrzahl der Studienvisiten eine geringfügige numerische Überlegenheit von Ravulizumab.

Am 365. Studientag war die absolute Verbesserung in der Mehrzahl der Funktionsskalen (ALXN1210-PNH-301: Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion; ALXN1210-PNH-302: Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Kognitive Funktion, Soziale Funktion) bei den Patienten, die bis zu diesem Zeitpunkt insgesamt 52 Wochen mit Ravulizumab behandelt worden waren, höher als bei Patienten, die in der EP von Eculizumab auf Ravulizumab umgestellt worden waren.

In beiden Studien war zudem der prozentuale Anteil der Patienten, die in der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 eine Response (Verbesserung der Punktzahl von mindestens 10 Punkten) zeigten, in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe zu allen Studienvisiten der PEP jeweils höher als in der Eculizumab-zu-Ravulizumab-Behandlungsgruppe. Die numerische Überlegenheit von Ravulizumab, die sich in Studie ALXN1210-PNH-301 für die PEP gezeigt hatte, spiegelte sich auch in einem deutlich höheren Anteil an Respondern bei den für 52 Wochen mit Ravulizumab behandelten Patienten wider (Ravulizumab: 46,0 %, Eculizumab zu Ravulizumab: 38,7 %). In Studie

ALXN1210-PNH-302 war der Anteil der Patienten, die an Tag 365 in der Funktionsskala Körperliche Funktion eine Response erreichten, zwischen den beiden Behandlungsarmen vergleichbar (Ravulizumab: 17,7 %, Eculizumab zu Ravulizumab: 17,9 %).

In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Funktionsskalen, war auch für die Mehrzahl der Symptomskalen, die PNH-assoziierte Symptome bewerteten (Fatigue, Schmerzen), die durchschnittliche absolute Verbesserung der Werte relativ zur Baseline in Studie ALXN1210-PNH-301 unter Ravulizumab zu allen Studienvisiten oder ab Tag 29 größer als unter Eculizumab. Auch in Studie ALXN1210-PNH-302 war die durchschnittliche absolute Verbesserung der Werte relativ zur Baseline unter der Behandlung mit Ravulizumab für die EORTC-Symptomskala Fatigue zu allen Zeitpunkten größer als unter der Behandlung mit Eculizumab. Für die Subskalen, die die PNH-assoziierten Symptome Schmerzen und Dyspnoe bewerteten, zeigten sich über den Zeitverlauf keine konsistenten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. In beiden Studien bestätigte die Analyse der Veränderung zur Baseline in den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 anhand des MMRM für die Mehrheit der Subskalen, die PNH-assoziierte Symptome bewerten (Fatigue, Schmerzen, Dyspnoe), für alle oder die Mehrzahl der Studienvisiten eine geringfügige numerische Überlegenheit von Ravulizumab.

An Tag 365 der Studie war die absolute Verbesserung in allen (ALXN1210-PNH-301; Fatigue, Schmerzen, Dyspnoe) bzw. der Mehrzahl (ALXN1210-PNH-302: Fatigue und Schmerzen) der Symptomskalen, die PNH-assoziierte Symptome bewerteten, bei den 52 Wochen mit Ravulizumab behandelten Patienten, höher als bei Patienten, die in der EP von Eculizumab auf Ravulizumab umgestellt worden waren. Zudem war in beiden Studien der prozentuale Anteil der Patienten, die in der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 eine Response (Verbesserung der Punktzahl von mindestens 10 Punkten) zeigten, ab Tag 29 (Studie ALXN1210-PNH-301) bzw. zu allen Studienvisiten der PEP (Studie ALXN1210-PNH-302) in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe jeweils höher als in der Eculizumab-Behandlungsgruppe. Die numerische Überlegenheit von Ravulizumab, die sich in Studie ALXN1210-PNH-301 für die PEP gezeigt hatte, spiegelte sich auch in einem deutlich höheren Anteil an Respondern bei den für 52 Wochen mit Ravulizumab behandelten Patienten wider (Ravulizumab: 64,5 %, Eculizumab zu Ravulizumab: 58,8 %). In Studie ALXN1210-PNH-302 war der Anteil der Patienten, die an Tag 365 in der Funktionsskala Fatigue eine Response erreichten, zwischen den beiden Behandlungsarmen vergleichbar (Ravulizumab: 30,2 %, Eculizumab zu Ravulizumab: 30,5 %).

Insgesamt zeigten die Patienten unter Behandlung mit Ravulizumab in allen Bereichen (Globale Gesundheitsstatus und Lebensqualität, den Funktionsskalen sowie den Symptomskalen) eine bessere Entwicklung als die Patienten unter Eculizumab. Diese Resultate wurden durch Responder-Analysen bestätigt. Auch in der EP zeigte sich die 52-wöchige Behandlung mit Ravulizumab der initialen Behandlung mit Eculizumab mit Umstellung auf Ravulizumab nach 26 Wochen in beiden Studien weitestgehend numerisch überlegen. Diese Ergebnisse demonstrieren eine numerisch stärkere Verbesserung der Lebensqualität durch Ravulizumab gegenüber Eculizumab.

Subgruppenanalysen

In den untersuchten Subgruppen Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere (LDH), Region, Ethnizität und Transfusionsvorgeschichte wurden in den unterschiedlichen Skalen vereinzelt nominell signifikante Interaktionen festgestellt, welche jedoch in keinem Fall auf eine medizinische Rationale zurückgeführt werden konnten. Auch traten sie zwischen den beiden Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 nicht konsistent auf. Daher sind sie als Zufallsbefunde aufgrund der großen Zahl an post-hoc durchgeführten Subgruppenanalysen sowie deren explorativer Natur zu interpretieren. Damit liegen für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität keine Hinweise auf eine Effektmodifikation durch eines der untersuchten Subgruppenmerkmale vor.

4.3.1.3.11.9 Unerwünschte Ereignisse

Ergebnisse der PEP und der EP

Während der PEP der Studie ALXN1210-PNH-301 kam es unter der Behandlung mit Ravulizumab bei 88,0 % der Patienten und unter der Behandlung mit Eculizumab bei 86,8 % der Patienten zu UE. Bei 40,8 % der Patienten der Ravulizumab-Gruppe traten therapieassozierte UE auf. In der Eculizumab-Gruppe traten therapieassoziierte UE bei 41,3 % der Patienten auf. In beiden Behandlungsgruppen war die Mehrheit der UE vom Schweregrad 1 oder 2. SUE wurden bei insgesamt 20 Patienten (8,1 %) berichtet: 11 (8,8 %) Patienten mit 15 Ereignissen in der Ravulizumab-Gruppe und 9 (7,4 %) Patienten mit 13 Ereignissen in der Eculizumab-Gruppe. Bei insgesamt 5 (2,0 %) Patienten standen diese SUE in Zusammenhang mit der Studienmedikation: 4 (3,2 %) Patienten in der Ravulizumab-Gruppe und 1 (0,8 %) Patient in der Eculizumab-Gruppe. Während der PEP kam es weder zu Behandlungsabbrüchen aufgrund von UE noch zu Todesfällen. Patient 0694-304, der mit Eculizumab behandelt wurde, starb während der Extensionsphase (EP) an einem Adenokarzinom der Lunge, welches jedoch als nicht therapieassoziiert eingestuft wurde. ADA wurden in beiden Studien und Behandlungsarmen nur zu einzelnen Studienvisiten bei einzelnen Patienten nachgewiesen.

In der PEP der Studie ALXN1210-PNH-302 kam es unter Behandlung mit Ravulizumab bei 87,6 % der Patienten und unter der Behandlung mit Eculizumab bei 87,8 % der Patienten zu UE. Unter der Behandlung mit Ravulizumab traten bei 4,1 % der Patienten SUE auf. In der Eculizumab-Gruppe betrug der Anteil der Patienten mit SUE 8,2 %. In der Ravulizumab-Gruppe erlebten 24,7 % der Patienten mit der Therapie assoziierte UE. Unter der Behandlung mit Eculizumab traten bei 14,3 % der Patienten therapieassoziierte UE auf. Auch in der Studie ALXN1210-PNH-302 war die Mehrheit der UE vom Schweregrad 1 oder 2. Während der PEP wurden keine Todesfälle oder Behandlungsabbrüche aufgrund von UE berichtet.

In den ersten 6 Monaten der EP der Studie ALXN1210-PNH-301 bzw. ALXN1210-PNH-302 erlebten unter der durchgehenden Behandlung mit Ravulizumab 63,7 % bzw. 79,2 % der Patienten ein UE. Von den Patienten, die in der EP auf die Behandlung mit Ravulizumab umgestellt worden waren, erlebten 74,8 % bzw. 74,7 % der Patienten ein UE. Auch in der EP

war in beiden Behandlungsgruppen jeweils die Mehrzahl der UE nicht mit der Therapie assoziiert sowie vom Schweregrad 1 oder 2.

Insgesamt gab es in der PEP im Hinblick auf die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Damit weist Ravulizumab ein ähnlich gutes Sicherheitsprofil wie Eculizumab auf. Die Daten zum Auftreten unerwünschter Ereignisse bei 52-wöchiger Therapie mit Ravulizumab unterstützen diese Beobachtung zusätzlich.

Subgruppenanalysen

Explorative Subgruppenanalysen zur Inzidenz unerwünschter Ereignisse wurden für die Daten der PEP der Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 post-hoc ohne Korrektur für multiples Testen durchgeführt. Dabei wurden nur UE berücksichtigt, die in mindestens einer Subgruppe mindestens zehnmal auftraten. Für die überwiegende Mehrzahl der Ereignisse gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den OR der verschiedenen Subgruppen für das Auftreten von UE. Nur für wenige einzelne Ereignisse zeigten sich nominell signifikante Unterschiede zwischen einzelnen Subgruppen. Bei der Interpretation dieser Ergebnisse sind jedoch die große Zahl an post-hoc durchgeführten Subgruppenanalysen sowie deren explorative Natur zu berücksichtigen. Zudem waren die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zwischen den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 nicht konsistent und es existiert keine plausible medizinische Rationale für die Erklärung etwaiger Unterschiede zwischen den Subgruppen im Hinblick auf das Auftreten unerwünschter Ereignisse. Somit lag keine Effektmodifikation durch die untersuchten Subgruppenmerkmale Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere, Region, Ethnizität und Transfusionsvorgeschichte vor.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*

- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-289: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.**

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

Tabelle 4-290: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-291: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**

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

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

Tabelle 4-292: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-293: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3)**
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

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

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

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.10.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

- Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-294: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-295: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-296: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.10.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-297: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers mit Ravulizumab

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
ALXN1210 -PNH-103	Ja	Ja	Laufend	169 Tage Behandlungs -dauer und Extensions-phase bis zu 2 Jahre	Offene, intra-individuelle Dosis-Eskalationsstudie: Kohorte 1a: Induktionsdosis: 400 mg an Tag 1 und 8, 600 mg an Tag 15; Erhaltungsdosis: 900 mg an Tag 29 und nachfolgend alle vier Wochen; Gabe von Ravulizumab i.v. Kohorte 1b: Induktionsdosis: 600 mg an Tag 1 und 15; Erhaltungsdosis: 900 mg an Tag 29 und nachfolgend alle vier Wochen; Gabe von Ravulizumab i.v. Kohorte 2: Induktionsdosis: 600 mg an Tag 1, 900 mg an Tag 15; Erhaltungsdosis: 1800 mg an Tag 29 und nachfolgend alle vier Wochen; Gabe von Ravulizumab i.v.
ALXN1210 -PNH-201	Ja	Ja	Laufend	253 bis 281 Tage Behand-lungsdauer und Extensions-phase bis zu 2 Jahre	Offene, multizentrische Studie mit steigenden Mehrfachdosen: Kohorte 1: Induktionsdosis: 1400 mg an Tag 1, 1000 mg an Tag 15; Erhaltungsdosis: 1000 mg an Tag 29 und nachfolgend alle vier Wochen bis Tag 253; Gabe von Ravulizumab i.v. Kohorte 2: Induktionsdosis: 2000 mg an Tag 1, 1600 mg an Tag 22; Erhaltungsdosis: 1600 mg an Tag 43 und nachfolgend alle 6 Wochen bis Tag 253; Gabe von Ravulizumab i.v. Kohorte 3: Induktionsdosis: 1600 mg an Tag 1, 1600 mg an Tag 15; Erhaltungsdosis: 2400 mg an Tag 29 und nachfolgend alle 8 Wochen bis Tag 253; Gabe von Ravulizumab i.v.

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
					Kohorte 4: Induktionsdosis: 3000 mg an Tag 1; Erhaltungsdosis: 1000 mg an Tag 29 und nachfolgend alle vier Wochen bis Tag 253; Gabe von Ravulizumab i.v.
ALXN1210-PNH-304	Nein	Ja	Rekrutierung	26 Wochen	Kinder und Jugendliche mit PNH Eine Initialdosis Ravulizumab an Tag 1 und anschließend ab Tag 15 regelmäßige Erhaltungsdosen basierend auf dem Körpergewicht

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-297 hat, d.h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben wurden am 02.05.2019 letztmalig aktualisiert.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-297 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-298: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden mit Ravulizumab

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
ALXN1210-PNH-304	A1: Kinder und Jugendliche mit PNH

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

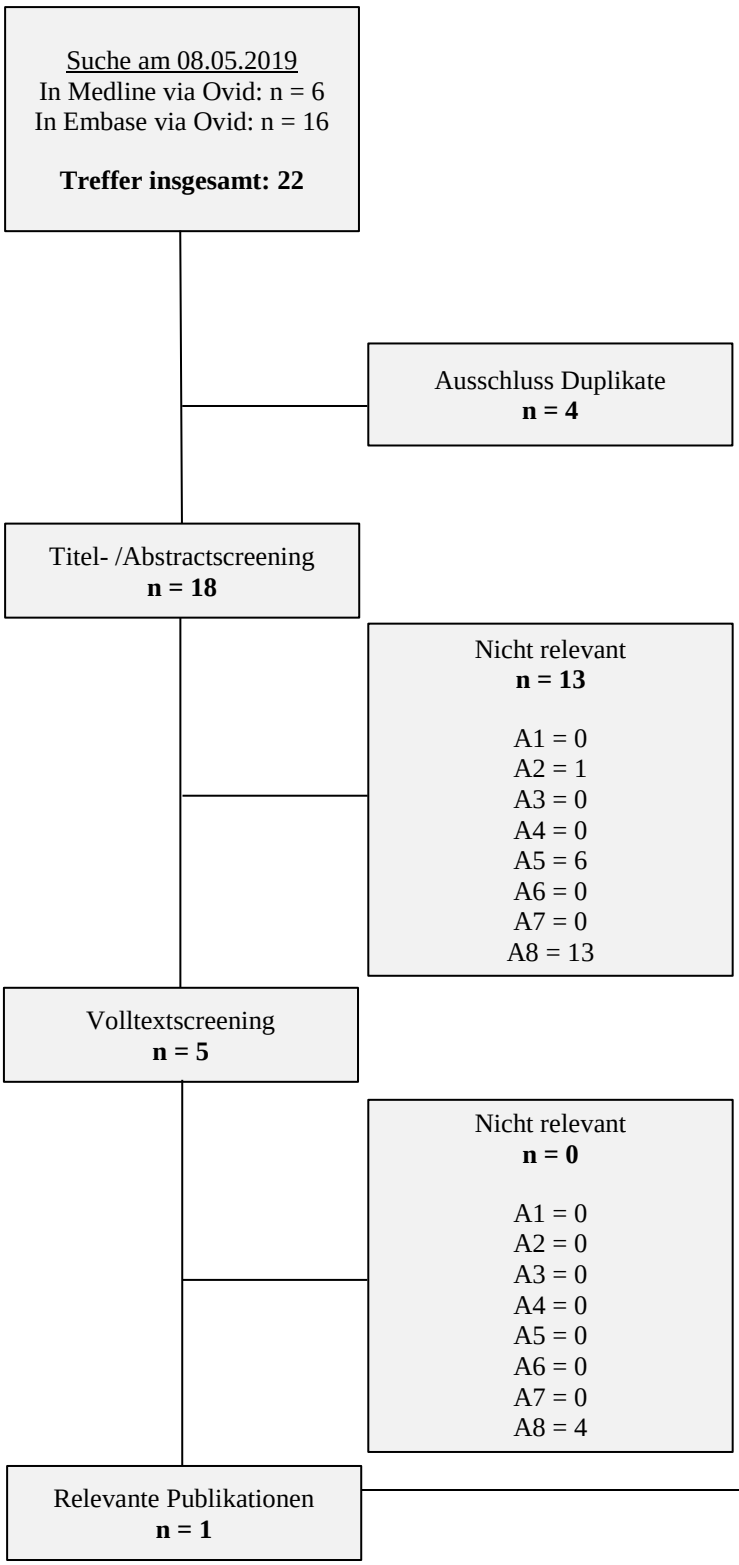


Abbildung 4-17: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit Ravulizumab

Die bibliografische Literaturrecherche erfolgte am 8. Mai 2019 in Übereinstimmung mit den im Anhang 4-A1 dargestellten Suchstrategien. Die Literaturrecherche in den Datenbanken Medline und Embase ergab 22 Treffer.

Nach Ausschluss von nicht relevanten Publikationen anhand von Titel und/oder Abstract sowie Volltextsuche mittels der zuvor definierten Ausschlusskriterien (s. 4.2.2) wurde eine relevante Publikation zu Ravulizumab im Anwendungsgebiet PNH identifiziert.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-299: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Weitere Untersuchungen mit Ravulizumab

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
ALXN1210-PNH-103	clinicaltrials.gov (109) http://apps.who.int/trialsearch (110)	Ja	Ja	Laufend
ALXN1210-PNH-201	clinicaltrials.gov (111) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ (112) http://apps.who.int/trialsearch (113, 114) https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-	Ja	Ja	Laufend

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
	pruefungen/index.html (115)			
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-299 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben für das Studienregister wurden am 02.05.2019 und die Angaben für die bibliografische Recherche wurden am 08.05.2019 letztmalig aktualisiert.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit Ravulizumab

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2 und 4.3.2.3.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-300: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit Ravulizumab

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Nicht zutreffend.						
Einarmige Dosis-Eskalationsstudie						
ALXN1210-PNH-103	Ja	Ja	Nein	Ja (15)	Ja (109, 110)	Ja (116)
ALXN1210-PNH-201	Ja	Ja	Nein	Ja (22)	Ja (111-115)	Ja (116)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

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

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Tabelle 4-301: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit Ravulizumab

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
ALXN1210-PNH-103	Offene, intra-individuelle Dosis-Eskalationsstudie Keine Randomisierung, Stratifizierung und Verblindung	Erwachsene, die noch nie zuvor mit Komplement-inhibitoren behandelt wurden	Insgesamt 13 Patienten in zwei Kohorten Kohorte 1 wurde in Kohorte 1a und 1b untergliedert	Screening-Phase bis zu 30 Tage, Induktions- und Erhaltungsphase bis zu 169 Tage, Extensionsphase bis zu zwei Jahre.	10 Zentren in Australien (3) und Korea (7) Beginn Studieneinschluss: 02.11.2015 Letzte Studienvisite: 14.06.2016 Datum des Datenschnitts: 31.08.2016	**Primärer Endpunkt**: Veränderung des LDH-Spiegels von Baseline bis Tag 169 **Sekundäre Endpunkte**: Veränderungen von klinischen Manifestationen der PNH: Fatigue, Abdominal-schmerzen, Dyspnoe, Dysphagie, Brustschmerzen und erektile Dysfunktion
ALXN1210-PNH-201	Offene, multizentrische Studie mit steigenden Mehrfachdosen, keine Randomisierung, Stratifizierung und Verblindung	Erwachsene, die noch nie zuvor mit Komplement-inhibitoren behandelt wurden	Insgesamt 26 Patienten in vier Kohorten	Screening-Phase bis zu 30 Tage, Induktions- und Erhaltungsphase bis zu 253 Tage, Extensionsphase bis zu zwei Jahre.	Die Studie wurde in 25 Zentren initiiert. Patientenscreening wurde in 18 Zentren in 8 Ländern durchgeführt. Die Studien-durchführung erfolgte in 15 Zentren in Deutschland, Frankreich, Kanada, Spanien, Südkorea,	**Primärer Endpunkt**: Veränderung des LDH-Spiegels von Baseline bis Tag 253 **Sekundäre Endpunkte**: Veränderungen von klinischen Manifestationen der PNH: Fatigue, Abdominal-schmerzen, Dyspnoe,

	Taiwan, Vereinigtes Königreich Beginn Studieneinschluss: 04.01.2016 Zeitpunkt, zu dem der letzte Patient die primäre Evaluationsperiode abgeschlossen hat: 23.02.2017 Datum des Datenschnitts: 24.05.2017	Dysphagie, Brustschmerzen und erektile Dysfunktion

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

ALXN1210-PNH-103

Tabelle 4-302: Charakterisierung der Interventionen – Studie ALXN1210-PNH-103 mit Ravulizumab

Studie	**Kohorte 1a** **N = 2**	**Kohorte 1b** **N = 4**	**Kohorte 2** **N = 7**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
ALXN1210-PNH-103	Induktionsdosis: 400 mg an Tag 1 und 8, 600 mg an Tag 15 Erhaltungsdosis: 900 mg an Tag 29 und nachfolgend alle vier Wochen	Induktionsdosis: 600 mg an Tag 1 und 15 Erhaltungsdosis: 900 mg an Tag 29 und nachfolgend alle vier Wochen	Induktionsdosis: 600 mg an Tag 1, 900 mg an Tag 15 Erhaltungsdosis: 1800 mg an Tag 29 und nachfolgend alle vier Wochen	Keine Vorbehandlung

Tabelle 4-303: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie ALXN1210-PNH-103 mit Ravulizumab

ALXN1210-PNH-103	**Statistik**	**Kohorte 1[a] (900 mg q4w) N = 6**	**Kohorte 2 (1800 mg q4w) N = 7**	**Total N = 13**
Demographische Parameter				
Geschlecht, n (%)	Männlich	4 (66,7)	2 (28,6)	6 (46,2)
	Weiblich	2 (33,3)	5 (71,4)	7 (53,8)
Ethnizität, n (%)	Nicht hispanisch/Latino	6 (100)	7 (100)	13 (100)
	Asiatisch	6 (100)	6 (85,7)	12 (92,3)
	Kaukasisch	0 (0,0)	1 (14,3)	1 (7,7)
Alter bei erster Infusion der Studienmedikation (Jahre)	Mittelwert (SD)	41,1 (10,87)	43,6 (13,48)	42,4 (11,91)
	Median	43,7	40,6	41,5
	Min; Max	24,5; 55,9	24,9; 62,3	24,5; 62,3
Gewicht zur Baseline (kg)	Mittelwert (SD)	71,3 (11,06)	64,7 (9,81)	67,7 (10,51)
	Median	66,8	63,0	66,7
	Min; Max	58,6; 88,5	49,1; 79,0	49,1; 88,5
Größe zur Baseline (cm)	Mittelwert (SD)	170,4 (6,34)	164,4 (10,12)	167,1 (8,80)
	Median	170,0	162,6	167,2
	Min; Max	161,0; 178,3	18,9; 27,6	151,0; 179,0

ALXN1210-PNH-103	Statistik	Kohorte 1[a] (900 mg q4w) N = 6	Kohorte 2 (1800 mg q4w) N = 7	Total N = 13
BMI zur Baseline (kg/m2)	Mittelwert (SD)	24,6 (3,59)	23,9 (2,88)	24,2 (3,10)
	Median	24,8	24,6	24,6
	Min; Max	18,4; 28,7	18,9; 27,6	18,4; 28,7
Krankheitsspezifische Parameter				
Alter bei PNH-Diagnose (Jahre)	Mittelwert (SD)	34,9 (12,34)	39,0 (10,23)	37,1 (10,97)
	Median	33,7	40,5	35,2
	Min; Max	18,7; 55,8	24,4; 54,3	18,7; 55,8
Diagnosemethode n (%)	Durchflusszytometrie	5 (83,3)	7 (100,0)	12 (92,3)
	Säurehämolysetest (Ham-Test)	0 (0;0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zuckerwassertest	0 (0;0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Sonstige	1 (16,7)	0 (0,0)	1 (7,7)
Jahre von Diagnose bis Einwilligungs-erklärung	Mittelwert (SD)	6,1 (4,27)	4,6 (4,75)	5,2 (4,41)
	Median	5,4	3,9	4,9
	Min; Max	0,1; 13,0	0,1; 12,6	0,1; 13,0
PNH-Klongröße				
Granulozyten (%)	Mittelwert (SD)	89,95 (6,981)	91,10 (6,512)	90,57 (6,470)
	Median	88,9	90,6	90,6
	Min; Max	81,4; 99,8	80,6, 99,4	80,6; 99,8
PNH-Erythrozyten (%)	Mittelwert (SD)	56,70 (15,805)	51,46 (23,283)	53,88 (19,559)
	Median	54,6	38,1	51,3
	Min; Max	39,5; 84,9	29,4; 90,5	29,4; 90,5
Transfusionen im Jahr vor der ersten Dosis Ravulizumab				
Anzahl der Patienten mit Transfusion	n	2	3	5
Anzahl der EK-Transfusionen	Mittelwert (SD)	3,5 (2,12)	1,3 (0,58)	2,2 (1,64)
	Median	3,5	1,0	2,0
	Min; Max	2,0; 5,0	1,0; 2,0	1,0; 5,0
Anzahl transfundierter EK-Einheiten	Mittelwert (SD)	8,5 (6,36)	2,7 (1,15)	5,0 (4,58)
	Median	8,5	2,0	4,0
	Min; Max	4,0; 13,0	2,0; 4,0	2,0; 13,0
Prozentuale Angaben basieren auf der Patientenanzahl in jeder Gruppe.				

Studiendesign

Bei der Studie ALXN1210-PNH-103 handelt es sich um eine offene, intra-individuelle Dosis-Eskalationsstudie zur Bewertung der Verträglichkeit, klinischen Wirksamkeit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der intravenösen Behandlung mit Ravulizumab bei

Patienten mit PNH, die noch nie zuvor mit Komplementinhibitoren behandelt wurden. Insgesamt waren 10 Zentren an der Studie beteiligt, von denen sich drei in Australien und sieben in Korea befanden. In die Studie wurden 13 Patienten eingeschlossen, die auf zwei Kohorten mit sechs bzw. sieben Patienten aufgeteilt wurden (siehe Tabelle 4-301).

Die Studiendauer gliederte sich in eine bis zu 4-wöchige Screening-Phase, eine 24 Wochen andauernde Behandlungsphase sowie eine bis zu zwei Jahre anhaltende Extensionsphase auf (siehe Abbildung 4-41).

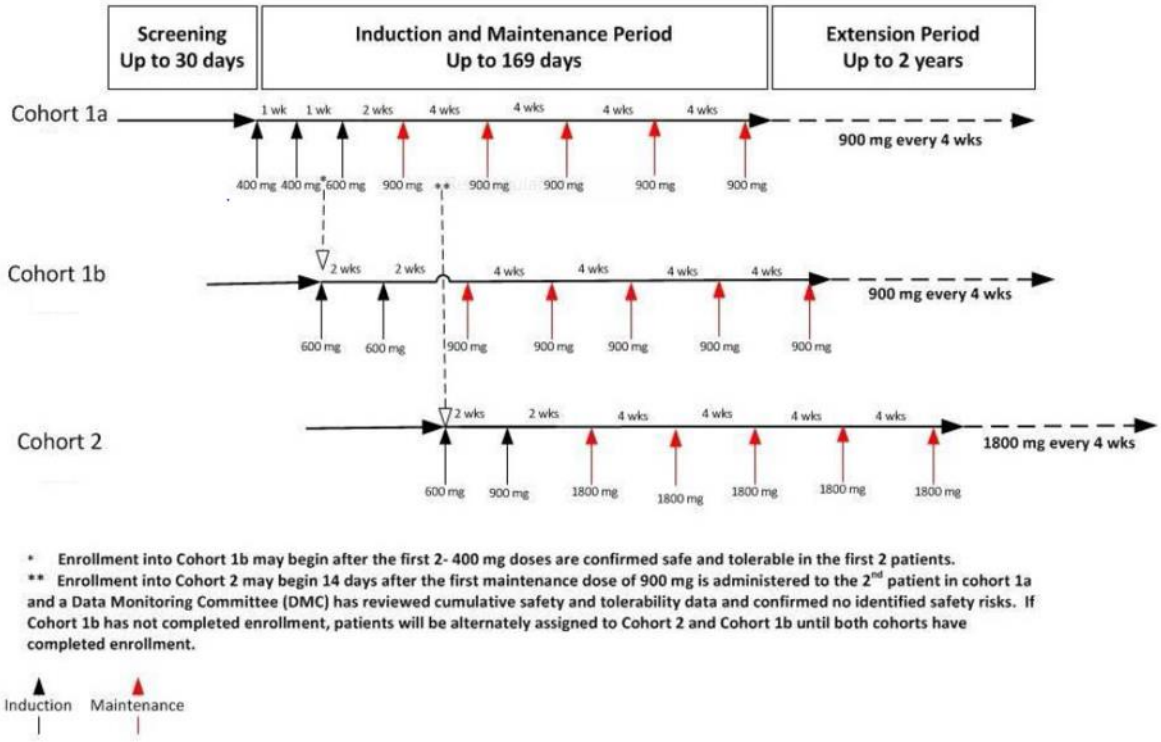


Abbildung 4-41: Studiendesign der Studie ALXN1210-PNH-103.

Ein- und Ausschlusskriterien

Damit Patienten an der Studie teilnehmen konnten, mussten Sie die folgenden Einschlusskriterien erfüllen:

- Mindestalter von 18 Jahren
- Klinische Diagnose von PNH, bestätigt anhand von lokaler, zurückliegender durchflusszytometrischer Analyse
- Mittlerer Laktatdehydrogenase (LDH)-Spiegel von ≥ 3-fach der Obergrenze des Normalbereichs bei Screening, basierend auf zwei Messungen aus separaten Blutproben, die mit einem Abstand von mindestens einem Tag während der Screeningphase genommen wurden
- Bereitschaft und Fähigkeit zu schriftlichem Einverständnis und zur Befolgung des Studienablaufplans

- Dokumentierte Impfung gegen Meningokokken-Infektion innerhalb der vergangenen drei Jahre vor Erhalt des Studienpräparats
- Patientinnen, die sich selbst als postmenopausal einstufen und den Nachweis dieses (postmenopausalen) Status‘ bei Screening basierend auf einer Kombination aus Amenorrhoe seit mindestens einem Jahr und einer erhöhten Serumkonzentration des Follikelstimulierenden Hormons (>30 IE/L) zu mindestens zwei Zeitpunkten (z.B. bei nicht stattfindender Hormonersatztherapie, Phytoöstrogene in der Nahrung) oder eine Östradiol-Konzentration von <10 pg/mL aufweisen
- Patientinnen im gebärfähigen Alter, die hocheffektive empfängnisverhütende Mittel beginnend ab Screening und fortgesetzt bis mindestens 24 Wochen nach Verabreichung der letzten Dosis von Ravulizumab verwenden
- Männliche Patienten mit einer (Ehe-)Partnerin im gebärfähigen Alter oder einer schwangeren oder stillenden (Ehe-)Partnerin, die mechanische Kontrazeption (Kondom) während der Behandlungsperiode und für mindestens sechs Monate nach Erhalt der letzten Ravulizumab-Dosis anwenden. Mechanische Kontrazeption war auch bei dokumentiertem medizinischem Nachweis über erfolgreiche Vasektomie nötig. (Ehe-)Partnerinnen von männlichen Patienten im zeugungsfähigen Alter mussten beginnend mit dem Screening und fortgesetzt bis mindestens sechs Monate nach Erhalt der letzten Ravulizumab-Dosis eine hocheffektive Kontrazeption oder zulässige Kontrazeption (definiert als gleichzeitige Benutzung von Kondom und entsprechender mechanischer Verhütung für die Partnerin) verwenden. Männliche Patienten durften während der Screening- sowie während der Behandlungsperiode und bis mindestens sechs Monate nach Erhalt der letzten Ravulizumab-Dosis keine Spermien spenden.

Patienten, die eines der folgenden Ausschlusskriterien erfüllten, wurden nicht in die Studie eingeschlossen:

- Aktuelle oder zurückliegende Behandlung mit Komplementinhibitor
- Thrombozytenzahl <30.000/mm³ (30 x 10^9/L) bei Screening
- Absolute Zahl neutrophiler Granulozyten <500/µL (0,5 x 10^9/L) bei Screening
- Zurückliegende Knochenmarkstransplantation
- Zurückliegende *N. meningitidis*-Infektion; zurückliegende unerklärte, wiederkehrende Infektion; Infektion, die eine systemische Behandlung mit Antibiotika innerhalb der letzten 90 Tage vor Erhalt der ersten Medikamentendosis erforderte
- Patientinnen, die eine Schwangerschaft planen oder aktuell schwanger oder in der Stillzeit waren
- Patientinnen, die bei Screening oder an Tag 1 einen positiven Schwangerschaftstest hatten
- Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen, falls sie eines der folgenden Medikamente nahmen:

  - Erythropoetin oder Immunsuppressiva, falls sie über einen Zeitraum von 26 Wochen vor Screening nicht in stabiler Dosierung verabreicht worden waren
  - Corticosteroide, falls sie über einen Zeitraum von vier Wochen vor Screening nicht in stabiler Dosierung verabreicht worden waren
  - Vitamin K-Antagonisten (Coumadin, Warfarin), wenn der INR-Wert (*international normalized ratio,* INR) in den vier Wochen vor Screening nicht stabil war
  - Eisen-Supplement oder Folsäure-Supplement, falls sie über einen Zeitraum von vier Wochen vor Screening nicht in stabiler Dosierung verabreicht worden waren
  - Niedermolekulares Heparin, falls sie über einen Zeitraum von vier Wochen vor Screening nicht in stabiler Dosierung verabreicht worden waren
- Unklare Erhöhung der Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) (über dem Normalbereich) in der Laboruntersuchung bei Screening
- Infektion mit dem humanen Immunodefizienzvirus (HIV), nachgewiesen anhand des HIV-1- oder HIV-2-Antikörper-Titers
- Akute oder chronische Hepatitis-B-Infektion (nachgewiesen durch das Vorliegen des Hepatitis-B-Oberflächen-Antigens oder Immunoglobulin-M-Antikörper gegen das Hepatitis-B-Hauptantigen)
- Aktive systemische bakterielle, virale oder Pilzinfektion innerhalb der letzten 14 Tage vor Verabreichung des Studienpräparats an Tag 1
- Immunisierung mit einem Lebendimpfstoff innerhalb eines Monats vor Verabreichung des Studienpräparats an Tag 1, oder geplante Immunisierung während der Studie
- Teilnahme an einer anderen klinischen Studie oder experimentellen Therapie entweder innerhalb der letzten 30 Tage vor Beginn der Therapie mit dem Behandlungspräparat an Tag 1 der hier vorliegenden Studie oder innerhalb von 5 Halbwertszeiten des anderen experimentellen Studienpräparats, je nachdem, welcher dieser Zeiträume länger war
- Größerer chirurgischer Eingriff innerhalb der letzten 90 Tage vor Verabreichung des Studienpräparats an Tag 1
- Vorliegen von Fieber (>37,6 °C in Verbindung mit einer symptomatischen viralen oder bakteriellen Infektion) innerhalb der letzten zwei Wochen vor erstmaliger Verabreichung des Studienpräparats
- Maligne Erkrankung innerhalb der letzten fünf Jahre vor Screening mit der Ausnahme von nicht-melanomem Hautkrebs sowie In-situ-Karzinom des Cervix, der ohne Rezidivhinweise behandelt wurde
- Bekannte zurückliegende schwere allergische oder anaphylaktische Reaktionen gegen ein Medikament (einschließlich Impfstoff) oder Allergen
- Allergie gegen pharmazeutische Hilfsstoffe von Ravulizumab (z.B. Polysorbat 80)
- Bekannte Allergie gegen Zellproteine von *Chinese hamster ovary*-Zellen

- Aktuelles oder zurückliegendes Vorliegen jeglicher klinisch signifikanter kardiologischer, hepatischer, immunologischer, pulmonaler oder rheumatoider Krankheiten, welche die Teilnahme des Patienten an der klinischen Studie nach Ansicht des Prüfarztes ausschließen
- Unfähigkeit, die Anforderungen der Studie erfüllen zu können
- Andere nicht spezifizierte Gründe, weshalb ein Patient nach Ansicht des Prüfarztes oder des Sponsors für die Teilnahme an der klinischen Studie ungeeignet war

Endpunkte

Um die Sicherheit, Verträglichkeit und klinische Wirksamkeit von Ravulizumab zu bewerten, wurden die folgenden Endpunkte erhoben:

- Primärer Endpunkt
    - Veränderung des LDH-Spiegels von Baseline bis Tag 169
- Sekundäre Endpunkte
    - Veränderung der hämolysebedingten hämatologischen Parameter: freies Hämoglobin, Haptoglobin, Retikulozyten-Zahl, PNH-Erythrozyten-Klongröße und D-Dimer
    - Veränderungen von klinischen Manifestationen der PNH: Fatigue, Abdominalschmerzen, Dyspnoe, Dysphagie, Brustschmerzen und erektile Dysfunktion
- Explorative Endpunkte
    - Veränderung des Transfusionsbedarfs zur Baseline
    - Veränderung von mit der PNH assoziierten Biomarkern zur Baseline (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, Albumin-Kreatinin-Verhältnis im Spontanurin, natriuretisches Peptid Typ B)
    - Veränderung der Lebensqualität (*quality of life*, QoL) zur Baseline, bewertet anhand der *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy [FACIT] Fatigue Scale*), Version 4.0, und der *European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire-Core 30 Scale* (QLQ-C30), Version 3.0
- Pharmakokinetik
    - Veränderung des Ravulizumab-Serumspiegels über die Zeit
    - Veränderung der hämolytischen Aktivität von Erythrozyten aus Hühnern (*chicken red blood cells*, cRBC) über die Zeit

- Veränderung der Konzentration an Gesamt- und freiem Komplementfaktor C5

- Immunogenität
  - Messung der gegen das Medikament gerichteten Antikörper (*antidrug antibodies*, ADA)

- Sicherheit
  - Veränderungen bei körperlichen Untersuchungen und von Vitalzeichen
  - Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG)
  - Veränderungen bei Laboruntersuchungen
  - Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE) sowie schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE)

Prüfintervention und Dosierung

Tabelle 4-304: Dosierung von Ravulizumab in der Studie ALXN1210-PNH-103

Kohorte (Patienten)	Induktionsdosis	Erhaltungsdosis
1a (n = 2)	400 mg an Tag 1 400 mg an Tag 8 600 mg an Tag 15	900 mg an Tag 29 und danach alle 28 Tage (Tage 57, 85, 113, 141) mit insgesamt 5 Dosen
1b (n = 4)	600 mg an Tag 1[a] 600 mg an tag 15	900 mg an Tag 29 und danach alle 28 Tage (Tage 57, 85, 113, 141) mit insgesamt 5 Dosen
2 (n = 7)	600 mg an Tag 1[b] 900 mg an tag 15	1800 mg an Tag 29 und danach alle 28 Tage (Tage 57, 85, 113, 141) mit insgesamt 5 Dosen[c]

a: Nach Sicherheitsüberprüfung von Kohorte 1a nach der zweiten 400 mg Dosis

b: Nach Prüfung des Data Monitoring Committee (DMC) von Kohorte 1a nach der vierten Dosis (erste Erhaltungsdosis 900 mg) + 14 Tage

c: Basierend auf der Bestätigung der Pharmakokinetik; Umstellung der Dosis (wenn nötig) durch Anpassung des Protokolls

In der Studie ALXN1210-PNH-103 wurden alle Patienten auf zwei Kohorten (Kohorte 1 und Kohorte 2) aufgeteilt. Allen Patienten beider Kohorten wurde Ravulizumab als intravenöse Infusion verabreicht. In Kohorte 1 wurden insgesamt sechs und in Kohorte 2 sieben Patienten behandelt. Die Kohorte 1 wurde in zwei Subkohorten untergliedert, so dass in Kohorte 1a zwei Patienten (n = 2) und in Kohorte 1b vier Patienten (n = 4) untersucht wurden. Für die Subkohorten der Kohorte 1 (1a und 1b) und für Kohorte 2 wurden individuelle Dosierungspläne festgelegt (siehe Tabelle 4-304).

Kohorte 1a erhielt an den Tagen 1 und 8 jeweils 400 mg Ravulizumab als Induktionsdosis. An Tag 15 wurde diese Dosis dann um 50 % erhöht, sodass den Patienten eine Dosis von 600 mg verabreicht wurde. Ab zwei Wochen nach Erhalt der letzten Dosis von 600 mg Dosis, d.h. ab Tag 29, bekamen alle Patienten eine monatliche Erhaltungsdosis von 900 mg mit insgesamt fünf Dosen (jeweils an den Tagen 29, 57, 85,113 und 141).

Die Patienten der Kohorte 1b wurden erst behandelt, nachdem die Sicherheitsdaten der Kohorte 1a nach Erhalt der zweiten Induktionsdosis bewertet worden waren. In Kohorte 1b erhielten die Patienten eine Induktionsdosis von 600 mg an den Tagen 1 und 15. Ähnlich wie bei Kohorte 1a erhielten alle Patienten anschließend eine monatliche Erhaltungsdosis von 900 mg mit insgesamt fünf Dosen (jeweils an den Tagen 29, 57, 85, 113 und 141).

Die Patienten der Kohorte 2 wurden erst behandelt, nachdem die Sicherheits- und Verträglichkeitsdaten von zwei Patienten der Kohorte 1a mindestens 14 Tage nach Erhalt der ersten Erhaltungsdosis bewertet worden waren. Die Induktionsdosis betrug in Kohorte 2 600 mg an Tag 1 und 900 mg an Tag 15. Im Vergleich zu den Kohorten 1a und 1b wurde den Patienten der Kohorte 2 anschließend eine monatliche Erhaltungsdosis von 1800 mg verabreicht.

Datenschnitte

Der beigefügte klinische Studienbericht zeigt die Daten der primären Evaluationsphase, d.h. der ersten 24 Wochen der Studie (Datum des Datenschnitts war der 31. August 2016). Weitere Datenschnitte waren nicht geplant.

Stichprobenumfang

Bei der ALXN1210-PNH-103 handelt es sich um eine offene Studie. Die ersten beiden Patienten, die gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien in die Studie eingeschlossen wurden, wurden der Kohorte 1a zugeordnet. Im Folgenden wurden Patienten für die Kohorte 1b (n = 4) nur dann zugelassen, wenn die ersten beiden Dosen von 400 mg der ersten beiden Patienten aus Kohorte 1a sicher und verträglich waren. Zwei Wochen nachdem dem zweiten Patienten aus Kohorte 1a die erste Erhaltungsdosis von 900 mg verabreicht wurde und das Data Monitoring Committee (DMC) keine Sicherheitsrisiken feststellen konnte, wurde die weitere Aufnahme von Patienten in Kohorte 2 durch das DMC empfohlen. Für den Fall, dass in Kohorte 2 bereits die ersten zwei Patienten eingeschlossen wurden, der Einschluss von Patienten in Kohorte 1b jedoch noch nicht komplett war, wurde die weitere Zuweisung zu den Kohorten 1b und 2 im Verhältnis von 1:1 durchgeführt.

Mit einer Stichprobe von insgesamt 12 Patienten aus beiden Kohorten konnte eine ungefähre statistische Power von 80 % erzielt werden, um eine mittlere gepaarte Differenz im LDH-Spiegel relativ zur Baseline von −40 % mit einer Standardabweichung von 25 % zu detektieren. Diese Ergebnisse basierten auf einem 2-seitigen, gepaarten t-Test mit einer Typ-1-Fehlerrate von 5 %.

Analysepopulationen

Das **Safety Set** beinhaltete alle Patienten, die mindestens eine Dosis Ravulizumab erhalten hatten. Diese Population wurde für die Sicherheitsanalysen verwendet.

Das **Full Analysis Set (FAS)** beinhaltete alle Patienten des Safety Sets, die eine Baseline-Messung und mindestens eine LDH-Messung nach Erhalt der ersten Ravulizumab-Dosis durchlaufen hatten.

Das **PK-Analyseset** beinhaltete alle Patienten mit ausreichenden Serumkonzentrationsdaten, die eine Berechnung von PK-Parametern ermöglichten. Das **PD-Analyseset** schloss alle Patienten ein, bei denen sowohl vor als auch nach der ersten Ravulizumab-Dosis eine PD-Messung durchgeführt wurde. Das **Immunogenitätsanalyse-Set** beinhaltete alle Patienten, von denen eine ADA-Probe sowohl vor als auch nach der ersten Ravulizumab-Dosis entnommen wurde.

Patientenfluss

Insgesamt sollten 12 Patienten in die Studie ALXN1210-PNH-103 eingeschlossen werden. Von den 17 gescreenten Patienten erfüllten vier (23,5 %) Patienten die Einschlusskriterien nicht, sodass schließlich 13 Patienten in die Studie eingeschlossen und mit Ravulizumab behandelt wurden. Die Induktions- und Erhaltungsphase wurde von allen sechs Patienten der Kohorte 1 sowie allen sieben Patienten der Kohorte 2 beendet (siehe Abbildung 4-42).

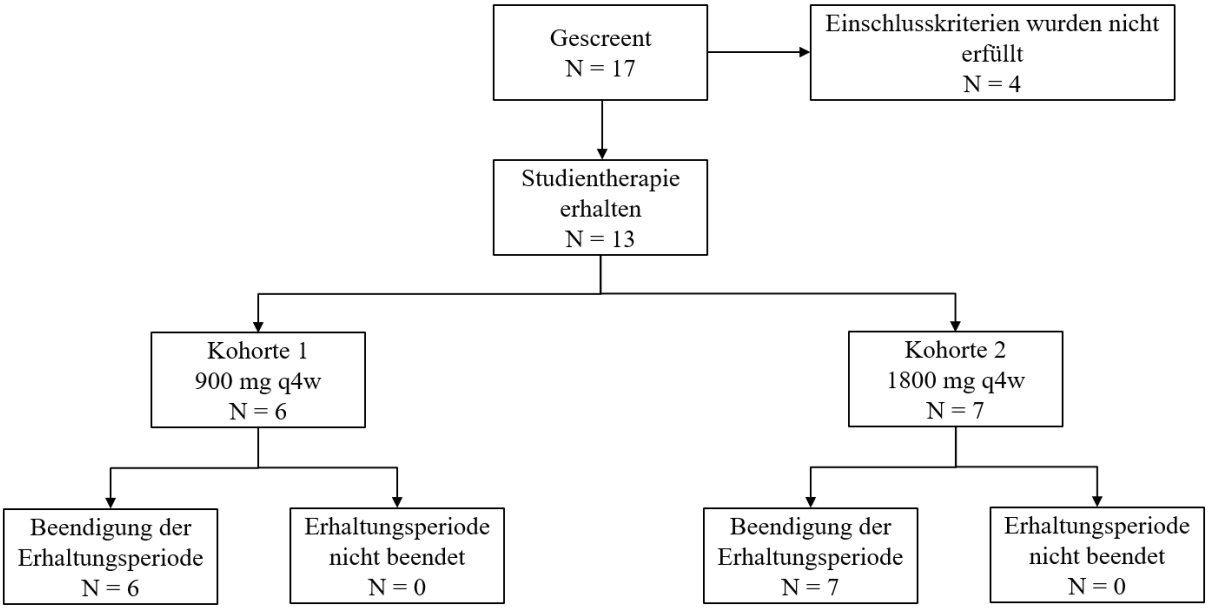


Abbildung 4-42: Patientenfluss der Studie ALXN1210-PNH-103. Kohorte 1 umfasst Kohorte 1a und 1b. Die Abkürzung q4w beschreibt, dass die Erhaltungsdosis alle vier Wochen verabreicht wurde.

Studienpopulation

Vor dem Einschluss in die Studie ALXN1210-PNH-103 mussten alle Patienten ihre schriftliche Einwilligung abgeben. Im Anschluss daran wurden alle Patienten hinsichtlich ihrer Eignung geprüft. Konnten Patienten die Einschluss- bzw. Ausschlusskriterien zum Zeitpunkt der Überprüfung nicht erfüllen, so bestand die Möglichkeit einer erneuten Überprüfung. Der Studieneinschluss geeigneter Patienten war dann möglich, wenn die Ausschlusskriterien vorübergehend, klinisch nicht signifikant, leicht zu behandeln und zum Zeitpunkt der ersten Dosis nicht mehr erfüllt waren.

Tabelle 4-303 gibt einen Überblick über die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Studienpopulation. An der Studie haben insgesamt 7 (53,8 %) Patientinnen und 6 (46,2 %) Patienten teilgenommen. In Kohorte 1 (Kohorte 1a und 1b) waren 4 Patienten (66,7 %) und 2 Patientinnen (33,3 %) eingeschlossen. In Kohorte 2 wurden 2 Patienten (28,6 %) und 5 Patientinnen (71,4 %) untersucht. Insgesamt 12 Patienten (92,3 %) waren asiatisch, davon 6 Patienten (100,0 %) in Kohorte 1 und 6 Patienten (85,7 %) in Kohorte 2. Ein Patient (14,3 %) in Kohorte 2 war kaukasisch. Das mittlere Alter der Patienten bei der ersten Infusion der Studienmedikation betrug in Kohorte 1 41,1 Jahre (SD = 10,9 Jahre), in Kohorte 2 43,6 Jahre (SD = 13,5 Jahre) und insgesamt 42,4 Jahre (SD = 11,9 Jahre). Damit gab es im Hinblick auf demographische Parameter keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Kohorten.

Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der PNH-Diagnose betrug insgesamt 37,1 Jahre (SD = 11,0 Jahre). Bei den Patienten der Kohorte 1 wurde die PNH im Mittel im Alter von 34,9 Jahren (SD = 12,3 Jahre) und bei den Patienten der Kohorte 2 im Alter von 39,0 Jahren (SD = 10,2 Jahre) diagnostiziert. Die Diagnose wurde bei insgesamt 12 Patienten (92,3 %) mittels Durchflusszytometrie gestellt. Nur bei einem Patienten in Kohorte 1 kam eine andere Methode zur Diagnosestellung zum Einsatz. Zwischen der Diagnose und der Einwilligung zur Studienteilnahme sind insgesamt im Durchschnitt 5,2 Jahre (SD = 4,4 Jahre) vergangen. Dabei betrug diese Zeitspanne in Kohorte 1 im Mittel 6,1 Jahre (SD = 4,3 Jahre) und in Kohorte 2 4,6 Jahre (SD = 4,8 Jahre).

Die PNH Klongröße lag für PNH-Erythrozyten insgesamt im Mittel bei 53,9 % (SD = 19,6 %) (Kohorte 1: Mittelwert = 56,7 %, SD = 15,8 %; Kohorte 2: Mittelwert = 51,5 %, SD = 23,3 %). Insgesamt hatten 5 Patienten (Kohorte 1: n = 2, Kohorte 2: n = 3) im Jahr vor der ersten Dosis Ravulizumab im Durchschnitt 2,2 (SD = 1,6) Transfusionen erhalten (Kohorte 1: Mittelwert = 3,5 Transfusionen, SD = 2,1; Kohorte 2: Mittelwert = 1,3 Transfusionen, SD = 0,6).

Insgesamt gab es auch im Hinblick auf krankheitsspezifische Parameter keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Kohorten.

Verzerrungspotenzial der Studie ALXN1210-PNH-103

Da es sich bei der Studie ALXN1210-PNH-103 um eine offene, intra-individuelle Dosis-Eskalationsstudie handelt, die nicht randomisiert, stratifiziert oder verblindet war, muss generell von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

ALXN1210-PNH-201

Tabelle 4-305: Charakterisierung der Interventionen – Studie ALXN1210-PNH-201 mit Ravulizumab

Studie	Kohorte 1 N = 6	Kohorte 2 N = 6	Kohorte 3 N = 7	Kohorte 4 N = 7	*ggf. weitere Spalten mit Behandlungs-charakteristika* *z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.*
ALXN1210-PNH-201	Induktions-dosis: 1400 mg an Tag 1, 1000 mg an Tag 15 Erhaltungs-dosis: 1000 mg an Tag 29 und nachfolgend alle 4 Wochen bis Tag 253	Induktions-dosis: 2000 mg an Tag 1, 1600 mg an Tag 22 Erhaltungs-dosis: 1600 mg an Tag 43 und nachfolgend alle 6 Wochen bis Tag 253	Induktions-dosis: 1600 mg an Tag 1, 1600 mg an Tag 15 Erhaltungs-dosis: 2400 mg an Tag 29 und nachfolgend alle 8 Wochen bis Tag 253	Induktions-dosis: 3000 mg an Tag 1, Erhaltungs-dosis: 5400 mg an Tag 29 und nachfolgend alle 4 Wochen bis Tag 253	Keine Vorbehandlung

Tabelle 4-306: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie ALXN1210-PNH-201 mit Ravulizumab

ALXN1210-PNH-201	Statistik	Kohorte 1 (1000 mg q4w) N = 6	Kohorte 2 (1600 mg q6w) N = 6	Kohorte 3 (2400 mg q8w) N = 7	Kohorte 4 (5400 mg q12w) N = 7	Total N = 26
Demographische Parameter						
Geschlecht, n (%)	Männlich	4 (66,7)	5 (83,3)	6 (85,7)	5 (71,4)	20 (76,9)
	Weiblich	2 (33,3)	1 (16,7)	1 (14,3)	2 (28,6)	6 (23,1)
Ethnizität, n (%)	Kaukasisch	5 (83,3)	4 (66,7)	3 (42,9)	3 (42,9)	15 (57,7)
	Asiatisch	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (57,1)	3 (42,9)	7 (26,9)
	Keine Angaben	1 (16,7)	2 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (11,5)
	Andere	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	1 (3,8)
	Nicht hispanisch/ Latino	4 (66,7)	4 (66,7)	7 (100)	7 (100)	22 (84,6)
	Hispanisch/Latino	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)
Alter bei erster Infusion der Studien-medikation (Jahre)	Mittelwert (SD)	43,1 (14,57)	48,6 (23,48)	37,3 (14,03)	48,5 (13,43)	44,3 (16,33)
	Median	39,2	43,6	39,8	52,7	41,01
	Min; Max	24,6; 67,1	23,0; 80,2	18,8; 57,5	27,5; 63,8	18,8; 80,2
Gewicht (kg)	Mittelwert (SD)	73,3 (7,91)	90,0 (15,58)	73,6 (15,90)	75,3 (13,72)	77,8 (14,62)
	Median	75,4	88,8	71,7	73,9	77,1

ALXN1210-PNH-201	**Statistik**	**Kohorte 1 (1000 mg q4w) N = 6**	**Kohorte 2 (1600 mg q6w) N = 6**	**Kohorte 3 (2400 mg q8w) N = 7**	**Kohorte 4 (5400 mg q12w) N = 7**	**Total N = 26**
	Min; Max	59,0; 81,0	72,0; 115,8	47,0; 93,0	58,0; 101,0	47,0; 115,8
Größe (cm)	Mittelwert (SD)	172,1 (8,94)	177,6 (8,57)	174,7 (13,80)	174,1 (11,02)	174,6 (10,46)
	Median	175,3	179,5	172,0	171,0	173,4
	Min; Max	160,0; 180,0	167,0; 188,0	154,0; 195,0	158,0; 188,0	154,0; 195,0
BMI (kg/m^2)	Mittelwert (SD)	24,7 (1,94)	28,4 (4,13)	23,8 (2,32)	24,7 (2,55)	25,3 (3,19)
	Median	24,6	26,8	24,1	23,2	25,2
	Min; Max	22,6; 27,9	25,5; 36,1	19,8; 26,9	22,4; 28,6	19,8; 36,1
Krankheitsspezifische Parameter						
Alter bei PNH-Diagnose (Jahre)	Mittelwert (SD)	37,5 (14,65)	43,6 (25,14)	33,0 (14,17)	39,1 (15,35)	38,1 (17,00)
	Median	34,3	34,1	33,1	34,7	34,0
	Min; Max	24,6; 65,1	18,9; 79,9	18,5; 57,2	21,8; 61,6	18,5; 79,9
Diagnose-methode n (%)	Durchfluss-zytometrie	5 (83,3)	5 (83,3)	5 (71,4)	6 (85,7)	21 (80,8)
	Säure-hämolysetest (Ham-Test)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Zucker-wassertest	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Sonstige	1 (16,7)	1 (16,7)	2 (28,6)	1 (14,3)	5 (19,2)
Jahre von Diagnose bis Einwilligungs-erklärung	Mittelwert (SD)	5,6 (9,40)	5,0 (3,86)	4,2 (9,16)	9,3 (11,98)	6,1 (8,92)
	Median	1,9	3,9	0,6	3,3	2,5
	Min; Max	0,0; 24,4	0,3; 11,0	0,1; 24,9	0,1; 33,0	0,0; 33,0
PNH-Klongröße						
Granulo-zyten (%)	Mittelwert (SD)	85,75 (14,582)	78,30 (24,323)	79,42[a] (14,395)	91,06 (13,315)	84,12[b] (16,914)
	Median	92,0	85,7	84,5	94,8	88,9
	Min; Max	64,4; 97,5	33,4; 98,6	61,6; 95,7	62,3; 99,9	33,4; 99,9
PNH-Erythro-zyten (%)	Mittelwert (SD)	65,97 (26,923)	37,73 (19,752)	43,64 (18,588)	57,64 (26,713)	51,20 (24,508)
	Median	72,8	43,8	51,6	56,3	52,8
	Min; Max	25,6; 92,9	3,4; 55,1	17,5; 70,1	14,2; 89,1	3,4; 92,9

ALXN1210-PNH-201	**Statistik**	**Kohorte 1 (1000 mg q4w) N = 6**	**Kohorte 2 (1600 mg q6w) N = 6**	**Kohorte 3 (2400 mg q8w) N = 7**	**Kohorte 4 (5400 mg q12w) N = 7**	**Total N = 26**
Transfusionen im Jahr vor der ersten Dosis Ravulizumab						
Anzahl der Patienten mit Transfusion	n	0	2	3	2	7
Anzahl der EK-Transfusionen	Mittelwert (SD)	0 (0,0)	9,0 (9,90)	4,7 (3,51)	3,0 (1,41)	5,4 (5,22)
	Median	0,0	9,0	5,0	3,0	4,0
	Min; Max	0,0; 0,0	2,0; 16,0	1,0; 8,0	2,0; 4,0	1,0; 16,0
Anzahl transfundierter EK-Einheiten	Mittelwert (SD)	0 (0,0)	15,0 (16,97)	9,7 (6,81)	6,0 (2,83)	10,1 (8,86)
	Median	0,0	15,0	12,0	6,0	8,0
	Min; Max	0,0; 0,0	3,0; 27,0	2,0; 15,0	4,0; 8,0	2,0; 27,0

Prozentuale Angaben basieren auf der Patientenanzahl in jeder Gruppe. q4w bedeutet alle 4 Wochen, q6w, q8w und q12w bedeuten alle 6, 8 bzw. 12 Wochen.

a: n = 5

b: n = 24

Studiendesign

Bei der Studie ALXN1210-PNH-201 handelt es sich um eine offene, multizentrische Studie mit steigenden Mehrfachdosen zur Bewertung der klinischen Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit, Immunogenität, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Ravulizumab bei intravenöser Verabreichung bei Patienten mit PNH, die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren therapiert wurden. Die Studie wurde in 25 Zentren initiiert und das Patientenscreening erfolgte in insgesamt 18 Zentren in acht Ländern. In Deutschland, Frankreich, Kanada, Spanien, Südkorea, Taiwan und im Vereinigten Königreich waren insgesamt 15 Zentren an der Studiendurchführung beteiligt (siehe Tabelle 4-301). Insgesamt wurden 26 von 33 gescreenten Patienten in die Studie eingeschlossen, mit Ravulizumab behandelt und beendeten die primäre Evaluationsphase. Für die Studie wurden die Patienten in vier Kohorten aufgeteilt (jeweils 6 bis 7 Patienten pro Kohorte).

Die Studiendauer gliederte sich in eine Screening-Phase von maximal 30 Tagen, eine Behandlungsphase von 253 bzw. 281 Tagen (abhängig von der jeweiligen Kohorte) sowie

eine Extensionsphase von bis zu zwei Jahren (siehe

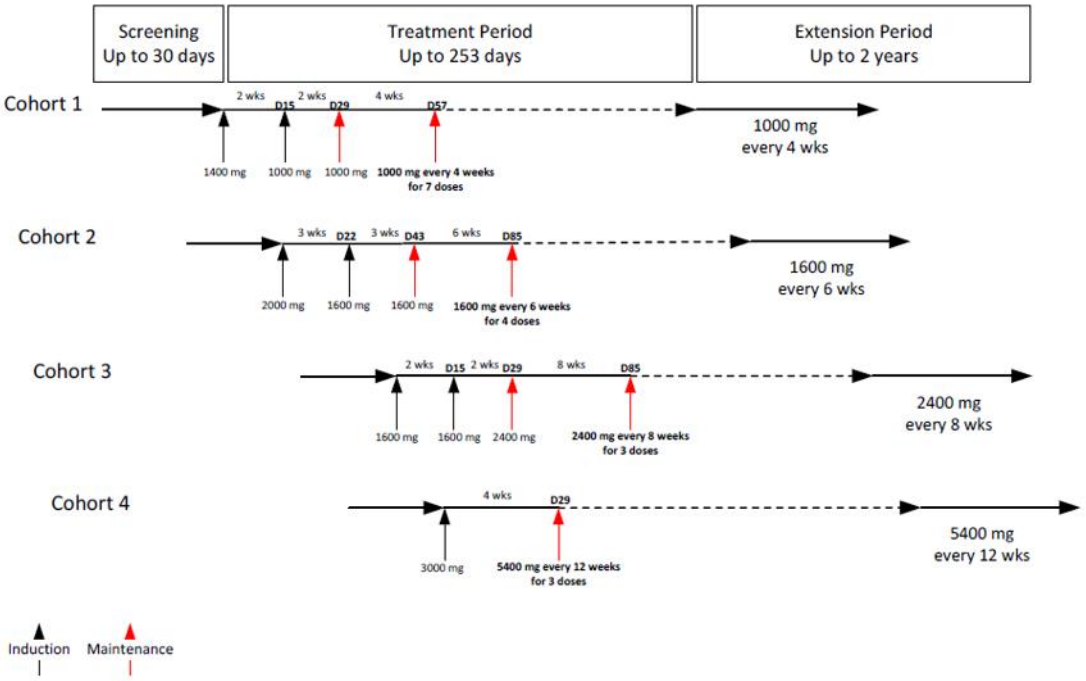


Abbildung 4-43).

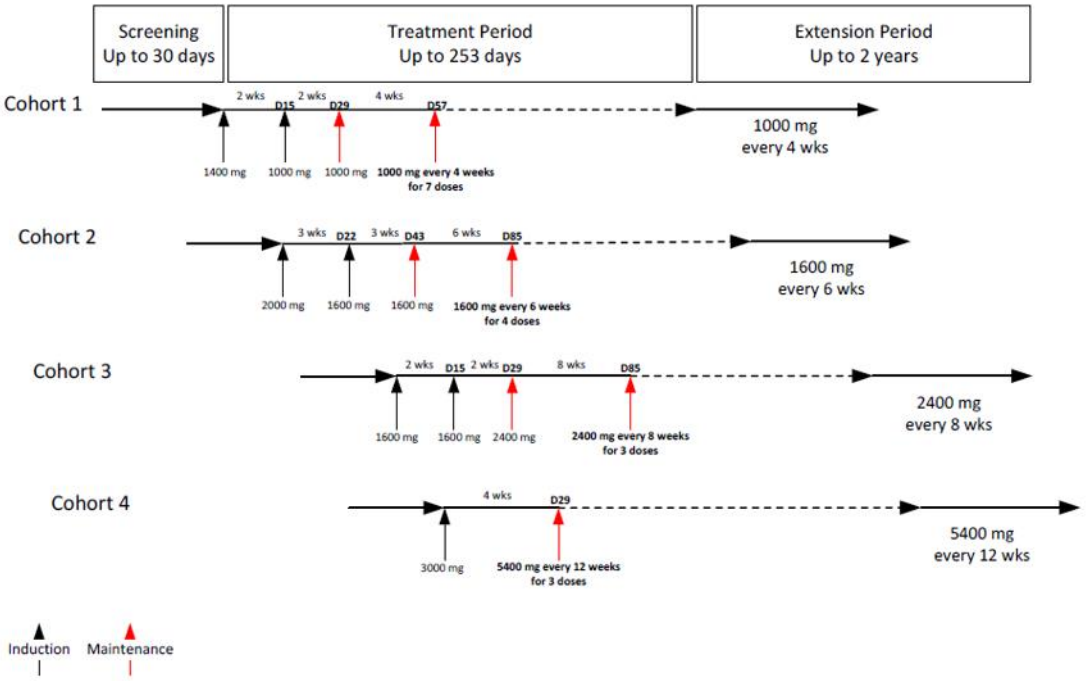


Abbildung 4-43: Studiendesign der Studie ALXN1210-PNH-201.

Ein- und Ausschlusskriterien

Für die Teilnahme an der Studie mussten die Patienten die folgenden Einschlusskriterien erfüllen:

- Mindestalter von 18 Jahren zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung
- Klinische Diagnose von PNH, bestätigt anhand von durchflusszytometrischer Analyse von Erythrozyten oder Granulozyten
- Mittlerer Laktatdehydrogenase (LDH)-Serumspiegel von ≥ 3-fach der Obergrenze des Normalbereichs, basierend auf zwei Messungen aus separaten Blutproben, die mit einem Abstand von mindestens einem Tag während der Screeningphase genommen wurden
- Bereitschaft und Fähigkeit zu schriftlichem Einverständnis und zum Befolgen des Studienablaufplans vor Studieneinschluss
- Dokumentiertre Meningokokken-Impfung innerhalb der vergangenen drei Jahre
- Patientinnen, die sich selbst als postmenopausal einstufen und den Nachweis dieses (postmenopausalen) Status‘ bei Screening basierend auf einer Kombination aus Amenorrhoe seit mindestens einem Jahr und einer erhöhten Serumkonzentration des Follikelstimulierenden Hormons (> 30 IE/L) zu mindestens zwei Zeitpunkten (z.B. bei nicht stattfindender Hormonersatztherapie, Phytoöstrogene in der Nahrung) oder eine Östradiol-Konzentration < 10 pg/mL aufweisen
- Patientinnen im gebärfähigen Alter, die hocheffektive empfängnisverhütende Mittel beginnend ab Screening und fortgesetzt bis etwa acht Monate nach Verabreichung der letzten Dosis von Ravulizumab verwenden.
- Männliche Patienten mit einer (Ehe-)Partnerin im gebärfähigen Alter oder einer schwangeren oder stillenden (Ehe-)Partnerin, die mechanische Kontrazeption (Kondom) während der Behandlungsperiode und für mindestens acht Monate nach Erhalt der letzten Ravulizumab-Dosis anwenden. Mechanische Kontrazeption war auch bei dokumentiertem medizinischem Nachweis über erfolgreiche Vasektomie nötig. (Ehe-) Partnerinnen von männlichen Patienten im zeugungsfähigen Alter mussten beginnend mit Screening und fortgesetzt bis mindestens acht Monate nach Erhalt der letzten Ravulizumab-Dosis eine hocheffektive Kontrazeption oder zulässige Kontrazeption (definiert als gleichzeitige Benutzung von Kondom und entsprechender mechanischer Verhütung für die Partnerin) verwenden. Männliche Patienten durften während der Screening- sowie während der Behandlungsperiode und bis mindestens acht Monate nach Erhalt der letzten Ravulizumab-Dosis keine Spermien spenden.

Patienten, die eines der folgenden Ausschlusskriterien erfüllten, wurden nicht in die Studie eingeschlossen:

- Aktuelle oder zurückliegende Behandlung mit Komplementinhibitor
- Thrombozytenzahl <30.000/mm³ (30 x 10^9/L) bei Screening
- Absolute Zahl neutrophiler Granulozyten <500/µL (0,5 x 10^9/L) bei Screening
- Erfolgte / zurückliegende Knochenmarkstransplantation

- Zurückliegende *N. meningitidis*-Infektion oder andere unerklärte, wiederkehrende Infektion
- Patientinnen, die eine Schwangerschaft planten oder aktuell schwanger oder in der Stillzeit waren
- Patientinnen, die bei Screening oder an Tag eins einen positiven Schwangerschaftstest hatten
- Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen, falls sie eines der folgenden Medikamente nahmen und innerhalb des genannten Zeitraums vor dem Screening keine stabile Dosierung erreicht hatten (Beurteilung durch den Prüfarzt):
    - Erythropoetin oder Immunsuppressiva für mindestens acht Wochen
    - Corticosteroide für mindestens vier Wochen
    - Vitamin K-Antagonisten (Coumadin, Warfarin) mit einem stabilen INR-Wert (*international normalized ratio*, INR) für mindestens vier Wochen
    - Eisen-Supplement oder Folsäure-Supplement für mindestens vier Wochen
    - Niedermolekulares Heparin für mindestens vier Wochen
- Infektion mit dem humanen Immunodefizienzvirus (HIV), nachgewiesen anhand des HIV-1- oder HIV-2-Antikörper-Titers
- Akute oder chronische Hepatitis-B-Infektion (nachgewiesen durch das Vorliegen des Hepatitis-B-Oberflächen-Antigens oder Immunoglobulin-M-Antikörper gegen das Hepatitis-B-Hauptantigen
- Akute oder chronische Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV), nachgewiesen durch einen Antikörpertiter
- Aktive systemische bakterielle, virale oder Pilzinfektion innerhalb der letzten 14 Tage vor Verabreichung des Studienpräparats an Tag 1
- Immunisierung mit einem Lebendimpfstoff innerhalb eines Monats vor Verabreichung des Studienpräparats an Tag 1
- Teilnahme an einer anderen interventionellen klinischen Studie oder experimentellen Therapie entweder innerhalb der letzten 30 Tage vor Beginn der Therapie mit dem Behandlungspräparat an Tag 1 der hier vorliegenden Studie oder innerhalb von 5 Halbwertszeiten des anderen experimentellen Studienpräparats, je nachdem, welcher dieser Zeiträume länger war
- Größerer chirurgischer Eingriff innerhalb der letzten 90 Tage vor Verabreichung des Studienpräparats an Tag 1
- Vorliegen von Fieber ≥38 °C innerhalb der letzten 2 Wochen vor Verabreichung des Studienpräparats an Tag 1
- Maligne Erkrankung innerhalb der letzten 5 Jahre vor Screening mit der Ausnahme von nicht-melanomem Hautkrebs sowie In-situ-Karzinom der Cervix, die ohne Rezidivhinweise behandelt wurde
- Bekannte zurückliegende schwere allergische oder anaphylaktische Reaktionen gegen ein Medikament (einschließlich Impfstoff) oder Allergen
- Allergie gegen pharmazeutische Hilfsstoffe von Ravulizumab (z.B. Polysorbat 80)
- Bekannte Allergie gegen Zellproteine von *Chinese hamster ovary*-Zellen

- Aktuelles oder zurückliegendes Vorliegen jeglicher klinisch signifikanter kardiologischer, pulmonaler, renaler, endokriner oder hepatischer Krankheiten (z.B. aktive Hepatitis), welche die Teilnahme des Patienten an der klinischen Studie nach Ansicht des Prüfarztes ausschließen
- Unfähigkeit, die Anforderungen der Studie erfüllen zu können
- Andere nicht spezifizierte Gründe, weshalb ein Patient für die Teilnahme an der klinischen Studie nach Ansicht des Prüfarztes oder des Sponsors für die Teilnahme an der klinischen Studie ungeeignet war

Endpunkte

Um die Sicherheit, Verträglichkeit und klinische Wirksamkeit von Ravulizumab zu bewerten, wurden die folgenden Endpunkte erhoben:

- Primärer Endpunkt
    - Veränderung des LDH-Spiegels von Baseline bis Tag 253
- Sekundäre Endpunkte
    - Veränderung der hämolysebedingten hämatologischen Parameter: Freies Hämoglobin, Haptoglobin, Retikulozyten-Zahl, PNH-Erythrozyten-Klongröße und D-Dimer
    - Veränderungen von klinischen Manifestationen der PNH: Fatigue, Abdominalschmerzen, Dyspnoe, Dysphagie, Brustschmerzen und erektile Dysfunktion
- Explorative Endpunkte
    - Veränderung des Transfusionsbedarfs zur Baseline
    - Veränderung von mit der PNH assoziierten Biomarkern zur Baseline (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, Albumin-Kreatinin-Verhältnis im Spontanurin, natriuretisches Peptid Typ B)
    - Veränderung der Lebensqualität (*quality of life*, QoL) zur Baseline, bewertet anhand der *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy [FACIT] Fatigue Scale*), Version 4.0, und der *European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire-Core 30 Scale* (QLQ-C30), Version 3.0
    - Veränderung der Häufigkeit, an denen Patienten ein schwerwiegendes unerwünschtes vaskuläres Ereignis (MAVE) erleiden, zur Baseline
- Pharmakokinetik und Pharmakodynamik

  - Veränderung des Ravulizumab-Serumspiegels über die Zeit
  - Veränderung der hämolytischen Aktivität von Erythrozyten aus Hühnern (*chicken red blood cells*, cRBC) über die Zeit
  - Veränderung der Konzentration an Gesamt- und freiem Komplementfaktor C5
- Immunogenität
  - Messung der gegen das Medikament gerichteten Antikörper (*antidrug antibodies*, ADA)
- Sicherheit
  - Veränderungen zur Baseline bei körperlichen Untersuchungen und von Vitalzeichen
  - Veränderungen zur Baseline im Elektrokardiogramm (EKG)
  - Veränderungen zur Baseline bei Laboruntersuchungen
  - Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE) sowie schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE)

Prüfintervention und Dosierung

Tabelle 4-307: Dosierung von Ravulizumab in der Studie ALXN1210-PNH-201

Kohorte (Patienten)	Induktionsdosis	Erhaltungsdosis
1 (n = 6)	1400 mg an Tag 1 1000 mg an Tag 15	1000 mg an Tag 29 und anschließend alle 28 Tage (alle 4 Wochen) bis Tag 253 (Tage 57, 85, 113, 141, 169, 197, 225, 253) Insgesamt 9 Erhaltungsdosen
2 (n = 6)	2000 mg an Tag 1 1600 mg an Tag 22	1600 mg an Tag 43 und anschließend alle 42 Tage (alle 6 Wochen) bis Tag 253 (Tage 85, 127, 169, 211, 253) Insgesamt 6 Erhaltungsdosen
3 (n = 7)	1600 mg an Tag 1 1600 mg an Tag 15	2400 mg an Tag 29 und anschließend alle 56 Tage (alle 8 Wochen) bis Tag 253 (Tage 85, 141, 197, 253) Insgesamt 5 Erhaltungsdosen
4 (n = 7)	3000 mg an Tag 1	5400 mg an Tag 29 und anschließend alle 84 Tage (alle 12 Wochen) bis Tag 281 (Tage 113, 197, 281) Insgesamt 4 Erhaltungsdosen

In der Studie ALXN1210-PNH-201 wurden alle Patienten in vier Kohorten aufgeteilt, um die Sicherheit, Verträglichkeit und klinische Wirksamkeit von Ravulizumab zu bewerten. Allen Patienten wurde Ravulizumab als intravenöse Infusion verabreicht. In den Kohorten 1 und 2 wurden jeweils 6 Patienten und in den Kohorten 3 und 4 jeweils 7 Patienten untersucht.

Tabelle 4-307 gibt einen Überblick über die Interventionen der Studie ALXN1210-PNH-201. Patienten in Kohorte 1 erhielten an Tag 1 eine Induktionsdosis von 1400 mg Ravulizumab und eine weitere Induktionsdosis von 1000 mg an Tag 15. An Tag 29 erhielten die Patienten die erste von insgesamt neun Erhaltungsdosen von 1000 mg Ravulizumab, die im weiteren Verlauf der Studie alle 28 Tage (alle 4 Wochen) verabreicht wurde.

In Kohorte 2 erhielten alle Patienten eine Induktionsdosis von 2000 mg an Tag 1 sowie eine weitere Induktionsdosis von 1600 mg an Tag 22. An Tag 43 erhielten die Patienten die erste von insgesamt sechs Erhaltungsdosen von 1600 mg Ravulizumab, die im weiteren Verlauf der Studie alle 42 Tage (alle 6 Wochen) verabreicht wurde.

Patienten in Kohorte 3 erhielten an Tag 1 und an Tag 15 jeweils eine Induktionsdosis von 1600 mg. An Tag 29 erhielten die Patienten die erste von insgesamt fünf Erhaltungsdosen von 2400 mg Ravulizumab, die im weiteren Verlauf der Studie alle 56 Tage (alle 8 Wochen) verabreicht wurde.

In Kohorte 4 erhielten die Patienten an Tag eine einmalige Induktionsdosis von 3000 mg Ravulizumab. An Tag 29 erhielten die Patienten die erste von insgesamt vier Erhaltungsdosen von 5400 mg, die im weiteren Verlauf der Studie alle 84 Tage (alle 12 Wochen) verabreicht wurde.

Datenschnitte

Der beigefügte Studienbericht beinhaltet die Analysen der primären Evaluationsphase aller behandelter Patienten bis einschließlich Tag 253 (Kohorten 1-3) bzw. Tag 281 (Kohorte 4). Der Datenschnitt erfolgte am 24. Mai 2017. Weitere Datenschnitte waren nicht geplant.

Stichprobenumfang

Bei der Studie ALXN1210-PNH-201 handelt es sich um eine offene Studie, in die insgesamt 26 Patienten eingeschlossen wurden. Der Studieneinschluss erfolgte sequenziell. Bevor die Dosis-Eskalation in der nächsten Kohorte bzw. innerhalb von Kohorte 4 begann, prüfte das DMC die verfügbaren Sicherheitsdaten zu folgenden Zeitpunkten:

- 15 Tage nachdem der zweite Patient in Kohorte 1 die zweite Induktionsdosis erhalten hatte, um zu entscheiden, ob die Behandlung in Kohorte 2 initiiert werden konnte.
- 15 Tage nachdem der zweite Patient in Kohorte 2 die zweite Induktionsdosis erhalten hatte, um zu entscheiden, ob die Behandlung in Kohorte 3 initiiert werden konnte.
- 15 Tage nachdem der zweite Patient in Kohorte 3 die erste Erhaltungsdosis erhalten hatte, um zu entscheiden, ob die Behandlung in Kohorte 4 initiiert werden konnte.

- Ungefähr 7 Tage nachdem der zweite Patient in Kohorte 4 die Dosis von 3000 mg erhalten hatte, um die Sicherheit zu beurteilen.

- Ungefähr 7 Tage nachdem der zweite Patient in Kohorte 4 die erste Dosis von 5400 mg erhalten hatte, um die Sicherheit zu beurteilen.

Wenn weitere Patienten gescreent wurden und für die Studienteilnahme in Frage kamen, bevor das DMC die Dosis-Eskalation empfohlen hatte, wurden diese Patienten der aktiven Kohorte mit der niedrigsten Dosierung zugeteilt.

Eine Stichprobe von insgesamt 20 Patienten (alle Kohorten kombiniert) war notwendig, um mit einer ungefähren statistischen Power von 95 % eine mittlere gepaarte Differenz im LDH-Spiegel relativ zur Baseline von −40 % an Tag 253 mit einer geschätzten Standardabweichung von 45 % zu detektieren. Diese Ergebnisse basierten auf einem 2-seitigen, gepaarten t-Test mit einer Typ-1-Fehlerrate von 5 %. Zur Berücksichtigung einer potenziellen Dropout-Rate von 15 % wurden insgesamt 26 Patienten in die Studie eingeschlossen.

Analysepopulationen

Das **Safety Set** beinhaltete alle Patienten, die mindestens eine Dosis Ravulizumab erhalten haben. Diese Population wurde für die Sicherheitsanalysen verwendet.

Das **Full Analysis Set (FAS)** beinhaltete alle Patienten des Safety Sets, die eine Baseline-Messung und mindestens eine LDH-Messung nach Erhalt der ersten Ravulizumab-Dosis durchlaufen hatten. Das FAS wurde für die Wirksamkeitsanalysen verwendet.

Das **PK-Analyseset** beinhaltete alle Patienten mit ausreichenden Serumkonzentrationsdaten, die eine Berechnung von PK-Parametern ermöglichten. Das PK-Analyseset wurde für alle PK-Analysen verwendet. Das **PD-Analyseset** schloss alle Patienten ein, bei denen sowohl vor als auch nach der ersten Ravulizumab-Dosis eine PD-Messung durchgeführt wurde. Das PD-Analyseset wurde für alle PD-Analysen verwendet. Das **Immunogenitätsanalyse-Set** beinhaltete alle Patienten, von denen eine ADA-Probe sowohl vor als auch nach der ersten Ravulizumab-Dosis entnommen wurde. Das Immunogenitätsanalyse-Set wurde für alle Analysen zur Immunogenität verwendet.

Patientenfluss

Von insgesamt 33 gescreenten Patienten erfüllten 7 Patienten (21,2 %) die Einschlusskriterien nicht. Insgesamt wurden 26 Patienten (78,8 %) in die Studie eingeschlossen und den einzelnen Kohorten zugewiesen. Alle 26 Patienten haben die Erhaltungsperiode beendet (siehe Abbildung 4-44).

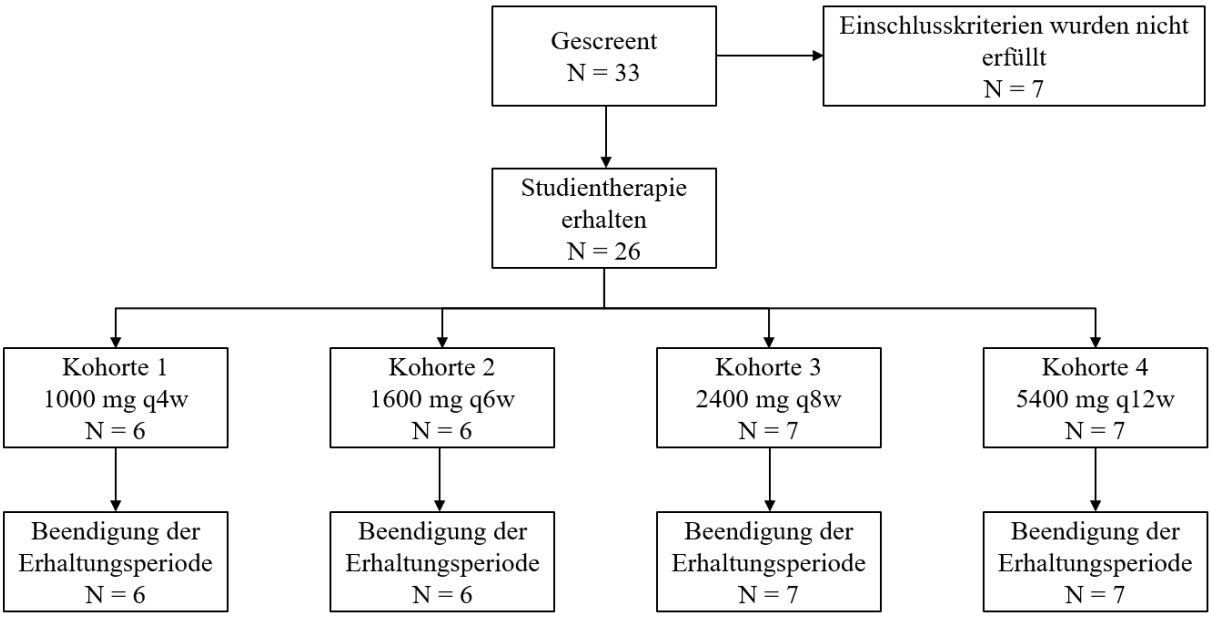


Abbildung 4-44: Patientenfluss der Studie ALXN1210-PNH-103. Die Abkürzung q4w beschreibt, dass die Erhaltungsdosis alle 4 Wochen verabreicht wurde. Dementsprechend wurden die Erhaltungsdosen in den Kohorten 2, 3 und 4 jeweils alle 6, 8 und 12 Wochen verabreicht.

Studienpopulation

Tabelle 4-306 gibt einen Überblick über die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Studienpopulation. Die Mehrheit aller Patienten (20 Patienten, 76,9 %) war männlich (Kohorte 1: n = 4, 66,7 %; Kohorte 2: n = 5, 83,3 %; Kohorte 3: n = 6, 85,7 %; Kohorte 4: n = 5, 71,4 %). Insgesamt wurden in die Studie 6 Patientinnen (23,1 %) eingeschlossen (Kohorte 1: n = 2, 33,3 %; Kohorte 2: n = 1, 16,7 %; Kohorte 3: n = 1, 14,3 %; Kohorte 4: n = 2, 28,6 %). Die Mehrheit der Studienteilnehmer (15 Patienten, 57,7 %) war kaukasisch (Kohorte 1: n = 5, 83,3 %; Kohorte 2: n = 4, 66,7 %; Kohorte 3: n = 3, 42,9 %; Kohorte 4: n = 3, 42,9 %). Das Durchschnittsalter aller Patienten bei der ersten Infusion der Studienmedikation betrug 44,3 Jahre (SD = 16,3 Jahre) (Kohorte 1: Mittelwert = 43,1 Jahre, SD = 14,6; Kohorte 2: Mittelwert = 48,6 Jahre, SD = 23,5; Kohorte 3: Mittelwert = 37,3 Jahre, SD = 14,0; Kohorte 4: Mittelwert = 48,5 Jahre, SD = 13,4). Es gab keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Kohorten hinsichtlich der demographischen Parameter.

Das mittlere Alter der Patienten bei PNH-Diagnose betrug 38,1 Jahre (SD = 17,0 Jahre) (Kohorte 1: Mittelwert = 37,5 Jahre, SD = 14,7; Kohorte 2: Mittelwert = 43,6 Jahre, SD = 25,1; Kohorte 3: Mittelwert = 33,0 Jahre, SD = 14,2; Kohorte 4: Mittelwert = 39,1 Jahre, SD = 15,4). Bei der Mehrheit der Patienten (21 Patienten, 80,8 %) wurde die Diagnose anhand von Durchflusszytometrie gestellt (Kohorte 1: n = 5, 83,3 %; Kohorte 2: n = 5, 83,3 %; Kohorte 3: n = 5, 71,4 %; Kohorte 4: n = 6, 85,7 %). Bei insgesamt 5 Patienten (19,2 %) wurde zur Diagnosestellung eine andere Methode eingesetzt (Kohorte 1: n = 1, 16,7 %; Kohorte 2: n = 1, 16,7 %; Kohorte 3: n = 2, 28,6 %; Kohorte 4: n = 1, 14,3 %). Die Zeitspanne zwischen der PNH-Diagnose und der Einwilligung zur Studienteilnahme betrug

insgesamt im Mittel 6,1 Jahre (SD = 8,9 Jahre) (Kohorte 1: Mittelwert = 5,6 Jahre, SD = 9,4; Kohorte 2: Mittelwert = 5,0 Jahre, SD = 3,9; Kohorte 3: Mittelwert = 4,2 Jahre, SD = 9,2; Kohorte 4: Mittelwert = 9,3 Jahre, SD = 12,0).

Die PNH Klongröße lag für PNH-Erythrozyten insgesamt im Mittel bei 51,2 % (SD = 24,5 %) (Kohorte 1: Mittelwert = 66,0 %, SD = 26,9 %; Kohorte 2: Mittelwert = 37,7 %, SD = 19,8 %; Kohorte 3: Mittelwert = 43,6 %, SD = 18,6 %; Kohorte 4: Mittelwert = 57,6 %, SD = 26,7 %). Insgesamt hatten 7 Patienten (Kohorte 1: n = 0, Kohorte 2: n = 2, Kohorte 3: n = 3, Kohorte 4: n = 2) im Jahr vor der ersten Dosis Ravulizumab im Durchschnitt 5,4 (SD = 5,2) Transfusionen erhalten (Kohorte 1: Mittelwert = 0,0 Transfusionen, SD = 0,0; Kohorte 2: Mittelwert = 9,0 Transfusionen, SD = 9,9; Kohorte 3: Mittelwert = 4,7 Transfusionen, SD = 3,5; Kohorte 4: Mittelwert = 3,0 Transfusionen, SD = 1,4).

Insgesamt gab es auch im Hinblick auf krankheitsspezifische Parameter keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Kohorten.

Verzerrungspotenzial der Studie ALXN1210-PNH-201

Da es sich bei der Studie ALXN1210-PNH-201 um eine offene, multizentrische Studie mit steigenden Mehrfachdosen handelt, die nicht randomisiert, stratifiziert oder verblindet war, muss generell von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-308: Matrix der Endpunkte in den weiteren Untersuchungen mit Ravulizumab

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	ALXN1210-PNH-103	ALXN1210-PNH-201
Mortalität	–	–	–	–
Morbidität	Hämolyse	Prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels	X[1]	X[1]
		Patientenanteil mit LDH-N (≤ 1-fach ULN)	X	X
		Patientenanteil mit LDH ≤ 1,5-fach ULN)	X	X
	Transfusionsvermeidung	Patientenanteil mit Transfusionsvermeidung	X_E	X_E
		Anzahl transfundierter EK-Einheiten	X	X
	Klinische Manifestationen der PNH	Veränderung klinischer Manifestationen, Einschätzung durch den Prüfarzt	X[2]	X[2]
	Fatigue	FACIT-Fatigue-Skala	X^E	X^E
	Schwere unerwünschte	Inzidenz von MAVE	X^E	X^E

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	ALXN1210-PNH-103	ALXN1210-PNH-201
	vaskuläre Ereignisse			
Lebensqualität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	EORTC QLQ-C30	X^{E}	X^{E}
Sicherheit	UE und SUE	Inzidenz von UE und SUE	X	X
	Immunogenität	ADA	X	X
X^{1}: Primärer Endpunkt		X^{E}: Explorativer Endpunkt		
X^{2}: Wichtiger sekundärer Endpunkt		X: Endpunkt wurde erhoben		

4.3.2.3.3.1 Hämolyse – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-309: Operationalisierung von Hämolyse – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studien-übergreifend	Der Rückgang einer Hämolyse wurde anhand der Normalisierung des LDH-Spiegels (LDH-N) sowie anhand der absoluten und prozentualen Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline bestimmt. Der LDH-Spiegel der Patienten wurde zum Screening und zu allen Studienvisiten gemessen. Dabei wurden die Proben jeweils vor der Gabe der Studienmedikation genommen. **LDH-N** Für alle Studienvisiten wurde die Anzahl sowie der prozentuale Anteil der Patienten, die LDH-N erreichten, deskriptiv zusammengefasst. Ein Patient hat LDH-N erreicht, wenn sein LDH-Spiegel auf unter 234 U/L gesunken war. Des Weiteren wurde der prozentuale Anteil der Patienten, die eine LDH-Spiegel von 1,5 x ULN oder weniger erreichen, deskriptiv zusammengefasst. **Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline** Die absoluten LDH-Spiegel und die absolute sowie die prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline wurden für alle Visiten deskriptiv mit einem Wilcoxon-Rangsummentest analysiert und deskriptiv zusammengefasst. Die Veränderung zur Baseline wurde anschließend für alle Visiten mithilfe eines gemischten Modells für wiederholte Messungen (MMRM) mit den fixen, kategorialen Effekten der Behandlung, der Stratifizierungsmerkmale, der Studienvisite sowie der Interaktion von Studienvisite und Behandlungsgruppe als auch dem LDH-Spiegel zur Baseline als kontinuierliche fixe Kovariante geschätzt. Zur Modellierung des intraindividuellen Fehlers wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. Wenn diese Analyse fehlschlug, wurden die folgenden Strukturen getestet und die finale Kovarianzstruktur anhand des Informationskriteriums nach Akaike und anhand der autoregressiven, zusammengesetzten Symmetrie erster Ordnung und der Toeplitz-Methode bestimmt. Die Kenward-Roger-Approximation wurde für die Schätzung der Nennerfreiheitsgrade verwendet. Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wurde die absolute und die prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline mithilfe des Wilcoxon-Rangsummentests analysiert. LOCF wurde für Patienten mit fehlenden Werten an Tag 169 verwendet. Wenn die MMRM-Analyse aufgrund der geringen Fallzahl zu keinem Ergebnis kam, wurde der Wilcoxon-

	Rangsummentest für die primäre Analyse verwendet.
ALXN1210-PNH-103	Der LDH-Spiegel der Patienten wurde an Tag 1 sowie an den Tagen 8, 15, 22, 29, 43, 57, 85, 113, 141, 148 und 169 (jeweils in einem Zeitfenster von ± 2 Tagen) für Kohorte 1 und 2 gemessen und deskriptiv dargestellt.
ALXN1210-PNH-201	Der LDH-Spiegel der Patienten wurde für Kohorte 1, 2 und 3 an Tag 1 sowie an den Tagen 7, 15, 22, 29, 43, 57, 85, 113, 127, 141, 169, 197, 211, 225 und 253 sowie für Kohorte 4 zusätzlich an Tag 281 (jeweils in einem Zeitfenster von ± 2 Tagen) gemessen und deskriptiv dargestellt.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Da es sich bei den Studien ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 um offene, einarmige Interventionsstudien handelt, die mit einem hohen Risiko der Verzerrung einhergehen, ist auch für den Endpunkt Hämolyse mit einer hohen Verzerrungswahrscheinlichkeit zu rechnen.

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Für die Analyse wurden die Daten aller Patienten berücksichtigt. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lagen keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor und es wurden keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrung führen können, identifiziert.

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

ALXN1210-PNH-103

Normalisierung des LDH-Spiegels (LDH-N)

Tabelle 4-310: Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten, die bis Tag 169 (Woche 24) eine Normalisierung des LDH-Spiegels auf ≤ ULN (LDH-N) erreichten, aus ALXN1210-PNH-103 (FAS) mit Ravulizumab

Visite	LDH ≤ ULN, n (%)	Kohorte 1 (N = 6)	Kohorte 2 (N = 7)	Gesamt (N = 13)
Baseline	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Nein	6 (100)	7 (100)	13 (100)
Tag 8	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Nein	6 (100)	4 (57,1)	10 (76,9)
Tag 15	Ja	1 (16,7)	1 (14,3)	2 (15,4)
	Nein	5 (83,3)	6 (85,7)	11 (84,6)

Visite	LDH ≤ ULN, n (%)	Kohorte 1 (N = 6)	Kohorte 2 (N = 7)	Gesamt (N = 13)
Tag 22	Ja	1 (16,7)	2 (28,6)	3 (23,1)
	Nein	5 (83,3)	5 (71,4)	10 (76,9)
Tag 29	Ja	3 (50,0)	3 (42,9)	6 (46,2)
	Nein	3 (50,0)	4 (57,1)	7 (53,8)
Tag 43	Ja	3 (50,0)	4 (57,1)	7 (53,8)
	Nein	3 (50,0)	3 (42,9)	6 (46,2)
Tag 57	Ja	3 (50,0)	5 (71,4)	8 (61,5)
	Nein	3 (50,0)	2 (28,6)	5 (38,5)
Tag 85	Ja	4 (66,7)	5 (71,4)	9 (69,2)
	Nein	2 (33,3)	2 (28,6)	4 (30,8)
Tag 113	Ja	3 (50,0)	4 (57,1)	7 (53,8)
	Nein	3 (50,0)	3 (42,9)	6 (46,2)
Tag 141	Ja	3 (50,0)	5 (71,4)	8 (61,5)
	Nein	3 (50,0)	2 (28,6)	5 (38,5)
Tag 148	Ja	4 (66,7)	4 (57,1)	8 (61,5)
	Nein	2 (33,3)	3 (42,9)	5 (38,5)
Tag 169	Ja	4 (66,7)	4 (57,1)	8 (61,5)
	Nein	2 (33,3)	3 (42,9)	5 (38,5)

Kohorte 1 enthält Kohorte 1a und 1b.

Die Erhaltungsdosis war 900 mg für Kohorte 1 und 1800 mg für Kohorte 2.

ULN = 234 U/L.

Die absolute Veränderung zur Baseline ist nur für Patienten dargestellt, von denen zur Baseline und zur jeweiligen Studienvisite Daten vorlagen.

Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

Der LDH-Spiegel konnte nicht zu jeder Visite für alle Patienten bestimmt werden.

Die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten, die im Verlauf der Studie ALXN1210-PNH-103 bis Tag 169 (Woche 24) LDH-N (LDH-Spiegel ≤ 234 U/L) erreichten, sind in Tabelle 4-310 dargestellt. Zum Start der Studie wiesen alle Patienten einen erhöhten LDH-Spiegel über ULN auf, da dies ein Einschlusskriterium war. Schon an Tag 15 konnte bei dem ersten Patienten eine Normalisierung des LDH-Spiegels beobachtet werden. Es ergab sich weiter eine rapide Verbesserung der LDH-Werte, schon an Tag 43 erreichten mehr als die Hälfte der Patienten LDH-N, d.h., diese Patienten wiesen keine Hämolyse mehr auf. Bis zum Tag 169 war der Anteil an Patienten mit LDH-N auf 61,5 % gestiegen.

Tabelle 4-311: Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten, die bis Tag 169 (Woche 24) eine annähernde Normalisierung des LDH-Spiegels auf 1,5-fach ULN erreichten, aus

ALXN1210-PNH-103 (FAS) mit Ravulizumab

Visite	LDH ≤ 1,5-fach ULN, n (%)	Kohorte 1 (N = 6)	Kohorte 2 (N = 7)	Gesamt (N = 13)
Baseline	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Nein	6 (100)	7 (100)	13 (100)
Tag 8	Ja	1 (16,7)	0 (0,0)	1 (7,7)
	Nein	5 (83,3)	4 (57,1)	9 (69,2)
Tag 15	Ja	2 (33,3)	2 (28,6)	4 (30,8)
	Nein	4 (66,7)	5 (71,4)	9 (69,2)
Tag 22	Ja	5 (83,3)	6 (85,7)	11 (84,6)
	Nein	1 (16,7)	1 (14,3)	2 (15,4)
Tag 29	Ja	5 (83,3)	5 (71,4)	10 (76,9)
	Nein	1 (16,7)	2 (28,6)	3 (23,1)
Tag 43	Ja	5 (83,3)	7 (100)	12 (92,3)
	Nein	1 (16,7)	0 (0,0)	1 (7,7)
Tag 57	Ja	5 (83,3)	7 (100)	12 (92,3)
	Nein	1 (16,7)	0 (0,0)	1 (7,7)
Tag 85	Ja	5 (83,3)	7 (100)	12 (92,3)
	Nein	1 (16,7)	0 (0,0)	1 (7,7)
Tag 113	Ja	6 (100)	6 (85,7)	12 (92,3)
	Nein	0 (0,0)	1 (14,3)	1 (7,7)
Tag 141	Ja	5 (83,3)	7 (100)	12 (92,3)
	Nein	1 (16,7)	0 (0,0)	1 (7,7)
Tag 148	Ja	6 (100)	7 (100)	13 (100)
	Nein	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tag 169	Ja	5 (83,3)	7 (100)	12 (92,3)
	Nein	1 (16,7)	0 (0,0)	1 (7,7)

Kohorte 1 enthält Kohorte 1a und 1b.

Die Erhaltungsdosis war 900 mg für Kohorte 1 und 1800 mg für Kohorte 2.

ULN = 234 U/L.

Die absolute Veränderung zur Baseline ist nur für Patienten dargestellt, von denen zur Baseline und zur jeweiligen Studienvisite Daten vorlagen.

Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

Der LDH-Spiegel konnte nicht zu jeder Visite für alle Patienten bestimmt werden.

Die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten, die im Verlauf der Studie ALXN1210-PNH-103 bis Tag 169 (Woche 24) eine annähernde Normalisierung des LDH-Spiegels auf 1,5-fach ULN erreichten, sind in Tabelle 4-311 dargestellt. Zum Start der Studie wiesen alle Patienten einen erhöhten LDH-Spiegel über 1,5-fach ULN auf, da dies ein

Einschlusskriterium für die Studie war. Bereits an Tag 8 hatte der erste Patient einen LDH-Spiegel von unter 1,5-fach ULN erreicht. In den folgenden Visiten verbesserte sich der LDH-Spiegel rapide und bereits an Tag 43 erreichten 92,3 % der Patienten unter der Behandlung mit Ravulizumab einen LDH-Spiegel unter 1,5-fach ULN. Bis zu Tag 169 blieb dieser Anteil stabil bei 92,3 %.

Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline

Tabelle 4-312: Beobachtete Werte, absolute und prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels zur Baseline bis Tag 169 (Woche 24) aus ALXN1210-PNH-103 (FAS) mit Ravulizumab

Visite	Statistik	Kohorte 1 (N = 6)	Kohorte 2 (N = 7)	Gesamt (N = 13)
Baseline				
Beobachteter Wert	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	1709,95 (582,118)	1532,71 (355,050)	1614,52 (461,172)
	Median	1744,85	1424,30	1541,00
	Min; Max	779,3; 2392,7	1048,7; 2057,7	779,3; 2392,7
Tag 8				
Beobachteter Wert	n	6	4	10
	Mittelwert (SD)	551,17 (176,782)	621,50 (195,984)	579,30 (177,439)
	Median	571,00	599,50	582,00
	Min; Max	263,0; 808,0	406,0; 881,0	263,0; 881,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	4	10
	Mittelwert (SD)	−1158,78 (533,837)	−1095,50 (180,007)	−1133,47 (412,543)
	Median	−1315,00	−1113,35	−1227,35
	Min; Max	−1789,7; −217,3	−1287,3; −868,0	−1789,7; −217,3
	p-Wert	–	–	0,0020
Prozentuale Veränderung zur Baseline	n	6	4	10
	Mittelwert (SD)	−64,050 (19,0998)	−64,313 (5,0524)	−64,155 (14,5325)
	Median	−68,050	−65,965	−66,765
	Min; Max	−82,93; −27,88	−68,13; −57,19	−82,93; −27,88
	p-Wert	–	–	0,0020
Tag 15				
Beobachteter Wert	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	362,00 (102,588)	427,57 (148,186)	397,31 (128,539)
	Median	392,00	376,00	379,00
	Min; Max	205,0; 485,0	231,0; 687,0	205,0; 687,0
Absolute Veränderung	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	−1347,95 (497,235)	−1105,14 (238,411)	−1217,21 (383,810)

Visite	Statistik	Kohorte 1 (N = 6)	Kohorte 2 (N = 7)	Gesamt (N = 13)
zur Baseline	Median	−1312,85	−1038,00	−1162,00
	Min; Max	−1971,7; −574,3	−1510,7; −817,7	−1971,7; −574,3
	p-Wert	–	–	0,0002
Prozentuale Veränderung zur Baseline	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	−78,100 (3,7685)	−72,520 (4,8342)	−75,095 (5,0975)
	Median	−78,075	−73,420	−75,110
	Min; Max	−82,40; −73,69	−77,97; −63,89	−82,40; −63,89
	p-Wert	–	–	0,0002
Tag 22				
Beobachteter Wert	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	267,33 (67,878)	284,43 (72,826)	276,54 (68,193)
	Median	260,50	291,00	278,00
	Min; Max	167,0; 359,0	192,0; 382,0	167,0; 382,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	−1442,62 (522,005)	−1248,29 (290,785)	−1337,98 (407,409)
	Median	−1487,85	−1140,00	−1263,00
	Min; Max	−2033,7; −612,3	−1675,7; −844,7	−2033,7; −612,3
	p-Wert	–	–	0,0002
Prozentuale Veränderung zur Baseline	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	−83,610 (3,1930)	−81,444 (2,2729)	−82,444 (2,8450)
	Median	−84,050	−81,550	−82,130
	Min; Max	−87,89; −78,57	−84,93; −77,32	−87,89; −77,32
	p-Wert	–	–	0,0002
Tag 29				
Beobachteter Wert	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	249,00 (84,794)	284,86 (106,512)	268,31 (94,944)
	Median	223,50	255,00	237,00
	Min; Max	163,0; 394,0	175,0; 477,0	163,0; 477,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	−1460,95 (515,676)	−1247,86 (319,263)	−1346,21 (417,122)
	Median	−1530,85	−1161,00	−1304,00
	Min; Max	−1998,7; −616,3	−1699,7; −857,7	−1998,7; −616,3
	p-Wert	–	–	0,0002
Prozentuale Veränderung	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	−84,832 (3,6257)	−81,264 (6,6566)	−82,911 (5,5730)

Visite	Statistik	Kohorte 1 (N = 6)	Kohorte 2 (N = 7)	Gesamt (N = 13)
zur Baseline	Median	−85,010	−83,650	−83,650
	Min; Max	−90,20; −79,08	−86,26; −66,51	−90,20; −66,51
	p-Wert	–	–	0,0002
Tag 43				
Beobachteter Wert	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	249,17 (84,741)	232,00 (52,038)	239,92 (66,524)
	Median	253,00	229,00	233,00
	Min; Max	153,0; 382,0	167,0; 322,0	153,0; 382,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	−1460,78 (527,561)	−1300,71 (323,398)	−1374,59 (418,519)
	Median	−1517,85	−1195,30	−1254,00
	Min; Max	−2010,7; −626,3	−1786,7; −860,7	−2010,7; −626,3
	p-Wert	–	–	0,0002
Prozentuale Veränderung zur Baseline	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	−84,728 (4,0840)	−84,627 (2,7274)	−84,674 (3,2667)
	Median	−83,915	−84,800	−84,030
	Min; Max	−91,43; −80,37	−87,59; −80,29	−91,43; −80,29
	p-Wert	–	–	0,0002
Tag 57				
Beobachteter Wert	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	260,17 (90,962)	228,29 (58,940)	243,00 (73,879)
	Median	236,50	200,00	223,00
	Min; Max	147,0; 391,0	162,0; 323,0	147,0; 391,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	−1449,78 (508,923)	−1304,43 (345,087)	−1371,52 (416,112)
	Median	−1516,85	−1195,00	−1291,00
	Min; Max	−2048,7; −632,3	−1763,7; −817,7	−2048,7; −632,3
	p-Wert	–	–	0,0002
Prozentuale Veränderung zur Baseline	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	−84,393 (2,9685)	−84,563 (4,8915)	−84,485 (3,9551)
	Median	−84,135	−86,100	−85,620
	Min; Max	−89,43; −81,14	−89,49; −77,32	−89,49; −77,32
	p-Wert	–	–	0,0002
Tag 85				
Beobachteter	n	6	7	13

Visite	Statistik	Kohorte 1 (N = 6)	Kohorte 2 (N = 7)	Gesamt (N = 13)
Wert	Mittelwert (SD)	254,00 (111,511)	209,00 (39,463)	229,77 (80,654)
	Median	221,50	204,00	207,00
	Min; Max	168,0; 472,0	151,0; 264,0	151,0; 472,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	−1455,95 (509,712)	−1323,71 (336,186)	−1384,75 (411,668)
	Median	−1539,35	−1181,00	−1313,00
	Min; Max	−1920,7; −611,3	−1802,7; −866,7	−1920,7; −611,3
	p-Wert	–	–	0,0002
Prozentuale Veränderung zur Baseline	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	−84,605 (4,5902)	−86,000 (2,9926)	−85,356 (3,7122)
	Median	−85,125	−87,610	−85,200
	Min; Max	−90,61; −78,44	−89,28; −81,46	−90,61; −78,44
	p-Wert	–	–	0,0002
Tag 113				
Beobachteter Wert	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	234,17 (70,624)	236,00 (81,599)	235,15 (73,541)
	Median	228,00	202,00	213,00
	Min; Max	142,0; 334,0	164,0; 391,0	142,0; 391,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	−1475,78 (524,709)	−1296,71 (302,001)	−1379,36 (411,038)
	Median	−1532,35	−1186,00	−1298,00
	Min; Max	−2058,7; −637,3	−1786,7; −882,7	−2058,7; −637,3
	p-Wert	–	–	0,0002
Prozentuale Veränderung zur Baseline	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	−85,738 (2,9389)	−84,651 (3,3314)	−85,153 (3,0767)
	Median	−85,615	−85,450	−85,450
	Min; Max	−90,66; −81,78	−88,49; −79,45	−90,66; −79,45
	p-Wert	–	–	0,0002
Tag 141				
Beobachteter Wert	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	259,50 (102,717)	220,71 (64,015)	238,62 (82,765)
	Median	233,50	208,00	212,00
	Min; Max	149,0; 417,0	168,0; 349,0	149,0; 417,0
Absolute Veränderung	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	−1450,45 (495,397)	−1312,00 (315,501)	−1375,90 (396,471)

Visite	Statistik	Kohorte 1 (N = 6)	Kohorte 2 (N = 7)	Gesamt (N = 13)
zur Baseline	Median	−1511,35	−1180,30	−1329,00
	Min; Max	−2048,7; −630,3	−1708,7; −877,7	−2048,7; −630,3
	p-Wert	–	–	0,0002
Prozentuale Veränderung zur Baseline	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	−84,637 (3,0489)	−85,457 (2,8677)	−85,078 (2,8577)
	Median	−85,930	−83,690	−85,620
	Min; Max	−87,48; −80,69	−89,29; −82,87	−89,29; −80,69
	p-Wert	–	–	0,0002
Tag 148				
Beobachteter Wert	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	240,67 (75,983)	223,86 (45,009)	231,62 (59,115)
	Median	217,50	228,00	225,00
	Min; Max	154,0; 348,0	170,0; 286,0	154,0; 348,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	−1469,28 (515,157)	−1308,86 (335,205)	−1382,90 (416,759)
	Median	−1527,35	−1164,30	−1316,00
	Min; Max	−2044,7; −625,3	−1771,7; −853,7	−2044,7; −625,3
	p-Wert	–	–	0,0002
Prozentuale Veränderung zur Baseline	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	−85,410 (2,9451)	−84,986 (3,3392)	−85,182 (3,0393)
	Median	−85,430	−86,100	−85,460
	Min; Max	−89,22; −80,24	−89,60; −81,41	−89,60; −80,24
	p-Wert	–	–	0,0002
Tag 169				
Beobachteter Wert	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	232,00 (82,292)	227,86 (50,581)	229,77 (64,074)
	Median	207,00	226,00	225,00
	Min; Max	147,0; 376,0	157,0; 299,0	147,0; 376,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	−1477,95 (516,713)	−1304,86 (337,803)	−1384,75 (419,963)
	Median	−1540,85	−1126,00	−1316,00
	Min; Max	−2016,7; −632,3	−1791,7; −864,7	−2016,7; −632,3
	p-Wert	–	–	0,0002
Prozentuale Veränderung	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	−85,952 (3,1897)	−84,736 (3,7736)	−85,297 (3,4289)

Visite	Statistik	Kohorte 1 (N = 6)	Kohorte 2 (N = 7)	Gesamt (N = 13)
zur Baseline	Median	−86,130	−87,070	−86,860
	Min; Max	−90,61; −81,14	−88,12; −79,01	−90,61; −79,01
	p-Wert	–	–	0,0002

Kohorte 1 enthält Kohorte 1a und 1b.

Erhaltungsdosis war 900 mg für Kohorte 1 und 1800 mg für Kohorte 2.

Die absolute Veränderung zur Baseline ist nur für Patienten dargestellt, von denen zur Baseline und zur jeweiligen Studienvisite Daten vorlagen.

Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

Die p-Werte basieren auf einem Wilcoxon-Rangsummentest, der die absolute und prozentuale Veränderung zur Baseline gegen 0 testet.

Der LDH-Spiegel konnte nicht zu jeder Visite für alle Patienten bestimmt werden.

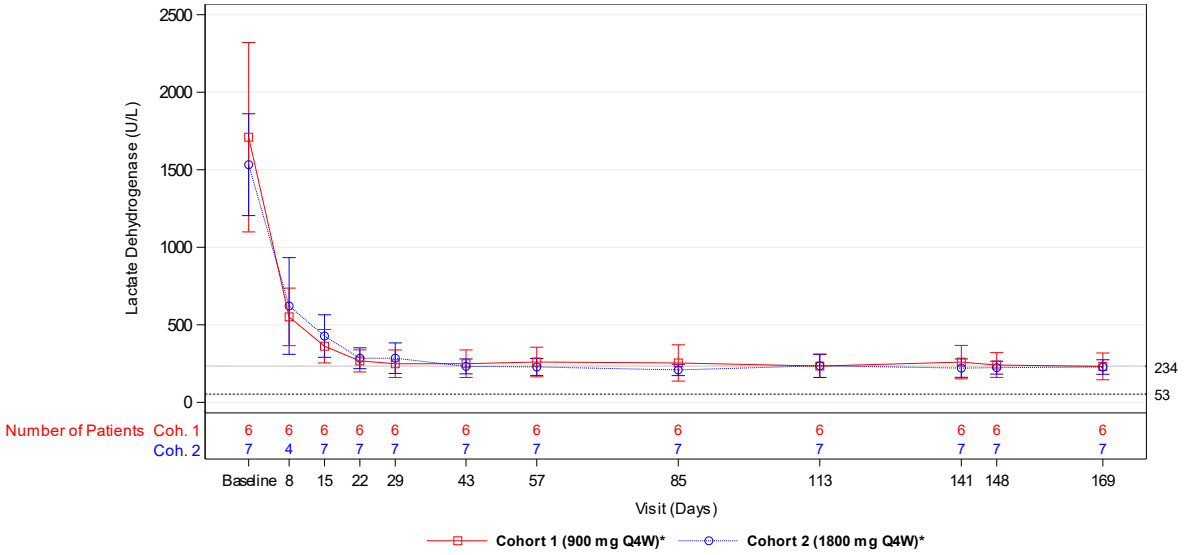


Abbildung 4-45: Mittlerer LDH-Spiegel (U/L) und 95 %-KI bis Tag 169 (Woche 24) in der Studie ALXN1210-PNH-103 (FAS) für Kohorte 1 (rote durchgezogene Linie) und für Kohorte 2 (blaue gestrichelte Linie). Die schwarzen Zahlen an der x-Achse geben den Tag der Studienvisite (*Visit (Days)*) an. Die roten Zahlen geben die Anzahl der Patienten (n) in Kohorte 1 an. Die blauen Zahlen geben die Anzahl der Patienten (n) in Kohorte 2 an. Baseline war definiert als der Mittelwert aller verfügbaren Messungen vor der ersten Dosis der Studienmedikation. Die schwarze gepunktete horizontale Linie zeigt die Obergrenze des Normalbereichs (ULN) an. Die schwarz gestrichelte horizontale Linie zeig die Untergrenze des Normalbereichs an. *=Erhaltungsdosis.

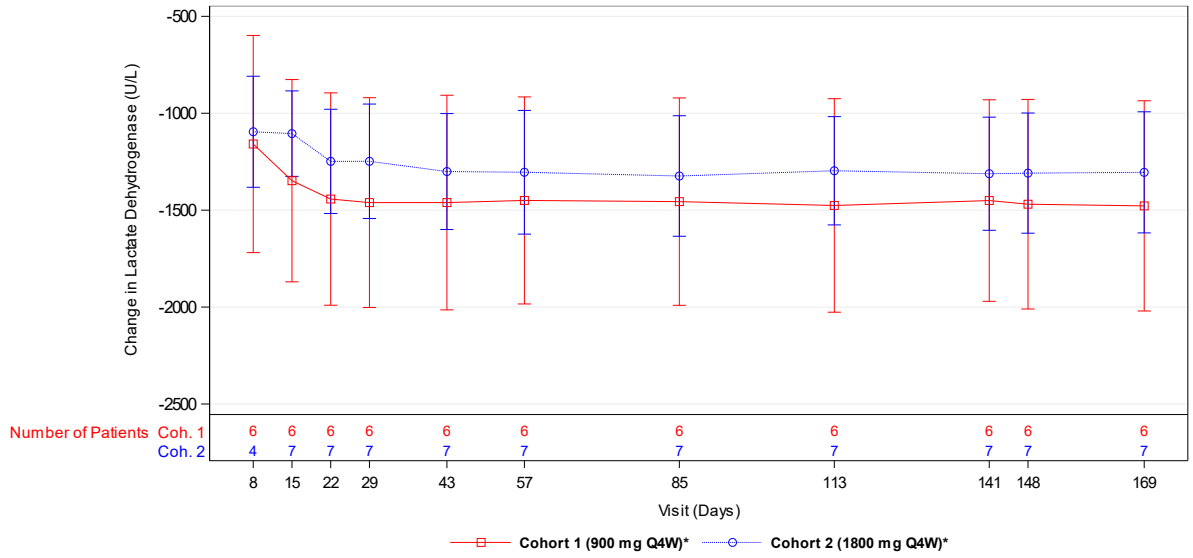


Abbildung 4-46: Mittlere absolute Veränderung des LDH-Spiegel (U/L) und 95 %-KI bis Tag 169 (Woche 24) in der Studie ALXN1210-PNH-103 (FAS) für Kohorte 1 (rote durchgezogene Linie) und für Kohorte 2 (blaue gestrichelte Linie). Die schwarzen Zahlen an der x-Achse geben den Tag der Studienvisite (*Visit (Days)*) an. Die roten Zahlen geben die Anzahl der Patienten (n) in Kohorte 1 an. Die blauen Zahlen geben die Anzahl der Patienten (n) in Kohorte 2 an. Baseline war definiert als der Mittelwert aller verfügbaren Messungen vor der ersten Dosis der Studienmedikation. *=Erhaltungsdosis.

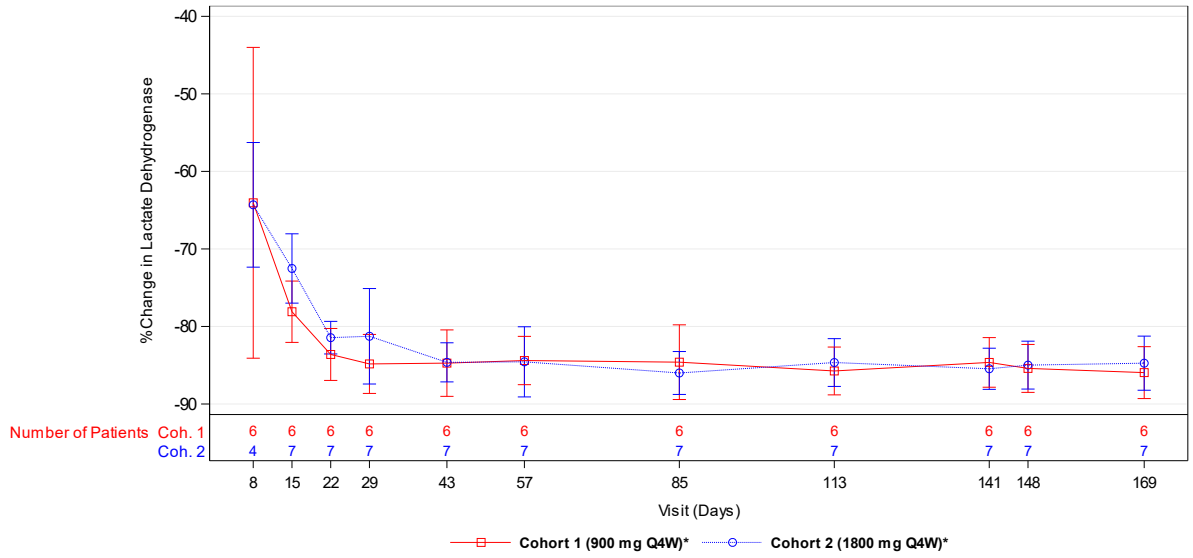


Abbildung 4-47: Mittlere prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels und 95 %-KI bis Tag 169 (Woche 24) in der Studie ALXN1210-PNH-103 (FAS) für Kohorte 1 (rote durchgezogene Linie) und für Kohorte 2 (blaue gestrichelte Linie). Die schwarzen Zahlen an der x-Achse geben den Tag der Studienvisite (*Visit (Days)*) an. Die roten Zahlen geben die Anzahl der Patienten (n) in Kohorte 1 an. Die blauen Zahlen geben die Anzahl der Patienten (n) in Kohorte 2 an. Baseline war definiert als der Mittelwert aller verfügbaren Messungen vor der ersten Dosis der Studienmedikation. *=Erhaltungsdosis.

Die beobachteten mittleren LDH-Spiegel sowie die absolute und prozentuale Veränderung zur Baseline sind in Tabelle 4-312 dargestellt. Der mittlere LDH-Spiegel bzw. die mittlere absolute Veränderung des LDH-Spiegels sowie die 95 %-KI im Zeitverlauf der Studie ALXN1210-PNH-103 bis Tag 169 (Woche 24) sind in Abbildung 4-45 bzw. Abbildung 4-46 dargestellt. Abbildung 4-47 zeigt die prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels zur Baseline.

Zur Baseline betrug der mittlere (SD) LDH-Spiegel der Gesamtkohorte 1614,52 U/L (461,172 U/L). Bereits an Tag 8 war der LDH-Spiegel im Mittel (SD) um −1133,47 U/L (412,543) gesunken und hatte sich damit im Durchschnitt (SD) auf 579,30 U/L (177,439 U/L) verbessert. Bis Tag 169 fiel der LDH-Spiegel im Vergleich zur Baseline um durchschnittlich (SD) −1384,75 U/L (419,963) ab und hatte sich damit im Mittel (SD) weiter auf 229,77 U/L (64,074 U/L) verbessert (siehe Abbildung 4-45 und Abbildung 4-46). Somit hatten die Patienten an Tag 169 im Mittel in beiden Kohorten LDH-N (LDH-Spiegel ≤ 234 U/L) erreicht. Prozentual war der LDH-Spiegel im Studienverlauf entsprechend bereits an Tag 8 im Mittel (SD) um −64,16 % (14,53 %) und an Tag 169 im Mittel (SD) um −85,30 % (3,43 %) gesunken (siehe Abbildung 4-47).

Zu allen Visiten war unter der Behandlung mit Ravulizumab eine statistisch signifikante Verringerung des mittleren LDH-Spiegels und damit eine Verbesserung der Hämolyse der Patienten zu beobachten ($p \leq 0{,}002$).

Tabelle 4-313: Ergebnisse der Analyse der prozentualen Veränderung des LDH-Spiegels anhand des MMRM relativ zur Baseline bis Tag 169 (Woche 24) aus ALXN1210-PNH-103 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Absolute Veränderung zur Baseline (N = 13)	Prozentuale Veränderung zur Baseline (N = 13)
Tag 8		
n	10	10
LS-Mittelwert (SEM)	−1055,94 (22,593)	−63,47 (1,553)
95 %-KI	(−1100,74; −1011,14)	(−66,55; −60,39)
p-Wert	<0,0001	<0,0001
Tag 15		
n	13	13
LS-Mittelwert (SEM)	−1223,33 (20,027)	−75,13 (1,383)
95 %-KI	(−1263,09; −1183,56)	(−77,87; −72,38)
p-Wert	<0,0001	<0,0001
Tag 22		
n	13	13
LS-Mittelwert (SEM)	−1344,10 (20,027)	−82,47 (1,383)
95 %-KI	(−1383,86; −1304,33)	(−85,22; −79,72)
p-Wert	<0,0001	<0,0001
Tag 29		
n	13	13
LS-Mittelwert (SEM)	−1352,33 (20,027)	−82,94 (1,383)
95 %-KI	(−1392,09; −1312,56)	(−85,69; −80,19)
p-Wert	<0,0001	<0,0001
Tag 43		
n	13	13
LS-Mittelwert (SEM)	−1380,71 (20,027)	−84,70 (1,383)
95 %-KI	(−1420,48; −1340,95)	(−87,45; −81,95)
p-Wert	<0,0001	<0,0001
Tag 57		
n	13	13
LS-Mittelwert (SEM)	−1377,64 (20,027)	−84,51 (1,383)

95 %-KI	(−1417,40; −1337,87)	(−87,26; −81,77)
p-Wert	<0,0001	<0,0001
Tag 85		
n	13	13
LS-Mittelwert (SEM)	−1390,87 (20,027)	−85,39 (1,383)
95 %-KI	(−1430,63; −1351,10)	(−88,14; −82,64)
p-Wert	<0,0001	<0,0001
Tag 113		
n	13	13
LS-Mittelwert (SEM)	−1385,48 (20,027)	−85,18 (1,383)
95 %-KI	(−1425,25; −1345,72)	(−87,93; −82,43)
p-Wert	<0,0001	<0,0001
Tag 141		
n	13	13
LS-Mittelwert (SEM)	−1382,02 (20,027)	−85,11 (1,383)
95 %-KI	(−1421,79; −1342,25)	(−87,86; −82,36)
p-Wert	<0,0001	<0,0001
Tag 148		
n	13	13
LS-Mittelwert (SEM)	−1389,02 (20,027)	−85,21 (1,383)
95 %-KI	(−1428,79; −1349,25)	(−87,96; −82,46)
p-Wert	<0,0001	<0,0001
Tag 169		
n	13	13
LS-Mittelwert (SEM)	−1390,87 (20,027)	−85,33 (1,383)
95 %-KI	(−1430,63; −1351,10)	(−88,08; −82,58)
p-Wert	<0,0001	<0,0001

Die absolute Veränderung zur Baseline ist nur für Patienten dargestellt, von denen zur Baseline und zur jeweiligen Studienvisite Daten vorlagen.

Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

Die Schätzer basieren auf einem MMRM, das den Level des LDH-Spiegels zur Baseline und die Studienvisite beinhaltet. Es wurde eine autoregressive strukturierte Kovarianzstruktur verwendet.

Die p-Werte stehen für die statistische Untersuchung, ob die absolute und die prozentuale Veränderung von null abweicht

Die Ergebnisse der Analyse der prozentualen Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline bis Tag 169 (Woche 24) anhand des MMRM sind in Tabelle 4-313 dargestellt. Auch anhand des MMRM ließ sich eine rapide, stabile Verbesserung des LDH-Spiegels für alle Visiten beobachten. Auch hier zeigte sich für die Gesamtkohorte bereits an Tag 8 eine

mittlere geschätzte Verringerung des LDH-Spiegels um −1055,94 U/L (SEM = 22,593, 95 %-KI = [−1100,74; −1011,14]) bzw. −63,47 % (SEM = 1,553, 95 %-KI = [−66,55; −60,39]). Bis Tag 169 verbesserte sich der LDH-Spiegel im Mittel weiter um −1390,87 U/L (SEM = 20,027, 95 %-KI = [−1430,63; −1351,10]) bzw. −85,33 % (SEM = 1,383, 95 %-KI = [−88,08; −82,58]). Zu allen Visiten war unter der Behandlung mit Ravulizuamb auch anhand des MMRM eine statistisch signifikante Verringerung des mittleren LDH-Spiegels und damit eine Verbesserung der Hämolyse der Patienten zu beobachten ($p \leq 0,0001$).

ALXN1210-PNH-201

Normalisierung des LDH-Spiegels (LDH-N)

Tabelle 4-314: Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten, die bis Tag 281 (Woche 40) eine Normalisierung des LDH-Spiegels auf ≤ ULN (LDH-N) erreichten, aus ALXN1210-PNH-201 (FAS) mit Ravulizumab

Visite	LDH ≤ ULN, n (%)	Kohorte 1 (N = 6)	Kohorte 2 (N = 6)	Kohorte 3 (N = 7)	Kohorte 4 (N = 7)	Gesamt (N = 26)
Baseline	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Nein	6 (100)	6 (100)	7 (100)	7 (100)	26 (100)
Tag 7	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Nein	6 (100)	6 (100)	7 (100)	6 (85,7)	25 (96,2)
Tag 15	Ja	0 (0,0)	2 (33,3)	0 (0,0)	1 (14,3)	3 (11,5)
	Nein	6 (100)	3 (50,0)	7 (100)	6 (85,7)	22 (84,6)
Tag 22	Ja	3 (50,0)	2 (33,3)	2 (28,6)	1 (14,3)	8 (30,8)
	Nein	3 (50,0)	4 (66,7)	5 (71,4)	6 (85,7)	18 (69,2)
Tag 29	Ja	1 (16,7)	2 (33,3)	1 (14,3)	2 (28,6)	6 (23,1)
	Nein	5 (83,3)	4 (66,7)	6 (85,7)	5 (71,4)	20 (76,9)
Tag 43	Ja	4 (66,7)	1 (16,7)	2 (28,6)	3 (42,9)	10 (38,5)
	Nein	2 (33,3)	5 (83,3)	5 (71,4)	4 (57,1)	16 (61,5)
Tag 57	Ja	4 (66,7)	2 (33,3)	4 (57,1)	4 (57,1)	14 (53,8)
	Nein	2 (33,3)	4 (66,7)	3 (42,9)	3 (42,9)	12 (46,2)
Tag 85	Ja	3 (50,0)	2 (33,3)	3 (42,9)	3 (42,9)	11 (42,3)
	Nein	3 (50,0)	4 (66,7)	4 (57,1)	4 (57,1)	15 (57,7)
Tag 113	Ja	2 (33,3)	2 (33,3)	3 (42,9)	4 (57,1)	11 (42,3)
	Nein	3 (50,0)	4 (66,7)	3 (42,9)	3 (42,9)	13 (50,0)
Tag 127	Ja	3 (50,0)	2 (33,3)	3 (42,9)	4 (57,1)	12 (46,2)
	Nein	2 (33,3)	4 (66,7)	4 (57,1)	2 (28,6)	12 (46,2)
Tag 141	Ja	4 (66,7)	1 (16,7)	2 (28,6)	4 (57,1)	11 (42,3)
	Nein	2 (33,3)	4 (66,7)	5 (71,4)	3 (42,9)	14 (53,8)
Tag 169	Ja	4 (66,7)	2 (33,3)	4 (57,1)	3 (42,9)	13 (50,0)

Visite	LDH ≤ ULN, n (%)	Kohorte 1 (N = 6)	Kohorte 2 (N = 6)	Kohorte 3 (N = 7)	Kohorte 4 (N = 7)	Gesamt (N = 26)
	Nein	2 (33,3)	4 (66,7)	3 (42,9)	3 (42,9)	12 (46,2)
Tag 197	Ja	2 (33,3)	2 (33,3)	4 (57,1)	4 (57,1)	12 (46,2)
	Nein	4 (66,7)	4 (66,7)	3 (42,9)	3 (42,9)	14 (53,8)
Tag 211	Ja	4 (66,7)	2 (33,3)	4 (57,1)	4 (57,1)	14 (53,8)
	Nein	2 (33,3)	3 (50,0)	3 (42,9)	3 (42,9)	11 (42,3)
Tag 225	Ja	4 (66,7)	3 (50,0)	4 (57,1)	4 (57,1)	15 (57,7)
	Nein	2 (33,3)	3 (50,0)	3 (42,9)	3 (42,9)	11 (42,3)
Tag 253	Ja	3 (50,0)	1 (16,7)	3 (42,9)	4 (57,1)	11 (42,3)
	Nein	3 (50,0)	5 (83,3)	4 (57,1)	3 (42,9)	15 (57,7)
Tag 281	Ja	–	–	–	4 (57,1)	–
	Nein	–	–	–	2 (28,6)	–

Die Erhaltungsdosis war 1000 mg für Kohorte 1, 1600 mg für Kohorte 2, 2400 mg für Kohorte 3 und 5400 mg für Kohorte 4.

ULN = 234 U/L.

Die absolute Veränderung zur Baseline ist nur für Patienten dargestellt, von denen zur Baseline und zur jeweiligen Studienvisite Daten vorlagen.

Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

Der LDH-Spiegel konnte nicht zu jeder Visite für alle Patienten bestimmt werden.

Die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten, die im Verlauf der Studie ALXN1210-PNH-201 bis Tag 253 bzw. Tag 281 (Woche 40) LDH-N (LDH-Spiegel ≤ 234 U/L) erreichten, sind in Tabelle 4-314 dargestellt. Zum Start der Studie wiesen alle Patienten einen erhöhten LDH-Spiegel über ULN auf, da dies ein Einschlusskriterium für die Studie war. Schon an Tag 15 konnte bei insgesamt 3 Patienten (11,5 %) eine Normalisierung des LDH-Spiegels beobachtet werden. Im weiteren Studienverlauf verbesserte sich der LDH-Spiegel weiter. So erreichten an Tag 57 bereits mehr als die Hälfte der Patienten (53,8 %) LDH-N, d.h., diese Patienten wiesen keine Hämolyse mehr auf. An Tag 253 wiesen insgesamt 11 Patienten (42,3 %) eine LDH-N auf. In Kohorte 4 mit der höchsten Dosierung von Ravulizumab betrug der Anteil der Patienten mit LDH-N an Tag 281 57,1 %.

Tabelle 4-315: Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten, die bis Tag 281 (Woche 40) eine annähernde Normalisierung des LDH-Spiegels auf ≤ 1,5-fach ULN erreichten, aus ALXN1210-PNH-201 (FAS) mit Ravulizumab

Visite	LDH ≤ 1,5-fach ULN, n (%)	Kohorte 1 (N = 6)	Kohorte 2 (N = 6)	Kohorte 3 (N = 7)	Kohorte 4 (N = 7)	Gesamt (N = 26)
Baseline	Ja	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Visite	LDH ≤ 1,5-fach ULN, n (%)	Kohorte 1 (N = 6)	Kohorte 2 (N = 6)	Kohorte 3 (N = 7)	Kohorte 4 (N = 7)	Gesamt (N = 26)
	Nein	6 (100)	6 (100)	7 (100)	7 (100)	26 (100)
Tag 7	Ja	3 (50,0)	1 (16,7)	1 (14,3)	0 (0,0)	5 (19,2)
	Nein	3 (50,0)	5 (83,3)	6 (85,7)	6 (85,7)	20 (76,9)
Tag 15	Ja	6 (100)	4 (66,7)	4 (57,1)	3 (42,9)	17 (65,4)
	Nein	0 (0,0)	1 (16,7)	3 (42,9)	4 (57,1)	8 (30,8)
Tag 22	Ja	6 (100)	3 (50,0)	6 (85,7)	7 (100)	22 (84,6)
	Nein	0 (0,0)	3 (50,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	4 (15,4)
Tag 29	Ja	6 (100)	5 (83,3)	4 (57,1)	7 (100)	22 (84,6)
	Nein	0 (0,0)	1 (16,7)	3 (42,9)	0 (0,0)	4 (15,4)
Tag 43	Ja	6 (100)	4 (66,7)	7 (100)	7 (100)	24 (92,3)
	Nein	0 (0,0)	2 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (7,7)
Tag 57	Ja	6 (100)	5 (83,3)	6 (85,7)	7 (100)	24 (92,3)
	Nein	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (14,3)	0 (0,0)	2 (7,7)
Tag 85	Ja	4 (66,7)	5 (83,3)	6 (85,7)	7 (100)	22 (84,6)
	Nein	2 (33,3)	1 (16,7)	1 (14,3)	0 (0,0)	4 (15,4)
Tag 113	Ja	3 (50,0)	5 (83,3)	5 (71,4)	7 (100)	20 (76,9)
	Nein	2 (33,3)	1 (16,7)	1 (14,3)	0 (0,0)	4 (15,4)
Tag 127	Ja	5 (83,3)	6 (100)	6 (85,7)	6 (85,7)	23 (88,5)
	Nein	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (3,8)
Tag 141	Ja	5 (83,3)	5 (83,3)	6 (85,7)	6 (85,7)	22 (84,6)
	Nein	1 (16,7)	0 (0,0)	1 (14,3)	1 (14,3)	3 (11,5)
Tag 169	Ja	6 (100)	4 (66,7)	5 (71,4)	6 (85,7)	21 (80,8)
	Nein	0 (0,0)	2 (33,3)	2 (28,6)	0 (0,0)	4 (15,4)
Tag 197	Ja	5 (83,3)	6 (100)	6 (85,7)	7 (100)	24 (92,3)
	Nein	1 (16,7)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	2 (7,7)
Tag 211	Ja	5 (83,3)	5 (83,3)	6 (85,7)	6 (85,7)	22 (84,6)
	Nein	1 (16,7)	0 (0,0)	1 (14,3)	1 (14,3)	3 (11,5)
Tag 225	Ja	6 (100)	6 (100)	6 (85,7)	7 (100)	25 (96,2)
	Nein	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (3,8)
Tag 253	Ja	6 (100)	6 (100)	5 (71,4)	6 (85,7)	23 (88,5)
	Nein	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (28,6)	1 (14,3)	3 (11,5)
Tag 281	Ja	–	–	–	6 (85,7)	–
	Nein	–	–	–	0 (0,0)	–

Visite	LDH ≤ 1,5-fach ULN, n (%)	Kohorte 1 (N = 6)	Kohorte 2 (N = 6)	Kohorte 3 (N = 7)	Kohorte 4 (N = 7)	Gesamt (N = 26)
Die Erhaltungsdosis war 1000 mg für Kohorte 1, 1600 mg für Kohorte 2, 2400 mg für Kohorte 3 und 5400 mg für Kohorte 4. ULN = 234 U/L. Die absolute Veränderung zur Baseline ist nur für Patienten dargestellt, von denen zur Baseline und zur jeweiligen Studienvisite Daten vorlagen. Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation. Der LDH-Spiegel konnte nicht zu jeder Visite für alle Patienten bestimmt werden.						

Die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten, die im Verlauf der Studie ALXN1210-PNH-201 bis Tag 281 (Woche 40) eine annähernde Normalisierung des LDH-Spiegels auf ≤ 1,5-fach ULN erreichten, sind in Tabelle 4-315 dargestellt. Zum Start der Studie wiesen alle Patienten einen erhöhten LDH-Spiegel über 1,5-fach ULN auf. Bereits an Tag 7 hatten insgesamt 5 Patienten (19,2 %) einen LDH-Spiegel von unter 1,5-fach ULN erreicht. Im weiteren Studienverlauf verbesserte sich der LDH-Spiegel weiter rapide, sodass an Tag 43 bereits 92,3 % der Patienten unter der Behandlung mit Ravulizumab einen LDH-Spiegel unter 1,5-fach ULN aufwiesen. Bis Tag 253 blieb der Anteil der Patienten mit ≤ 1,5-fach ULN weiterhin hoch und lag bei 88,5 %. In Kohorte 4 mit der höchsten Dosierung von Ravulizumab hatten an Tag 281 alle 6 untersuchten Patienten einen LDH-Spiegel von ≤ 1,5-fach ULN erreicht, was einem Anteil aller in Kohorte 4 eingeschlossenen Patienten von 85,7 % entsprach.

Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline

Tabelle 4-316: Beobachtete Werte, absolute und prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels zur Baseline bis Tag 281 (Woche 40) aus ALXN1210-PNH-201 (FAS) mit Ravulizumab

Visite	Statistik	Kohorte 1 (N = 6)	Kohorte 2 (N = 6)	Kohorte 3 (N = 7)	Kohorte 4 (N = 7)	Gesamt (N = 26)
Baseline						
Beobachteter Wert	n	6	6	7	7	26
	Mittelwert (SD)	1026,88 (547,843)	1223,55 (149,693)	2127,57 (815,875)	2142,24 (366,511)	1668,90 (724,341)
	Median	828,85	1196,35	2172,30	2061,70	1517,85
	Min; Max	692,3; 2111,3	992,3; 1392,0	1131,0; 3126,7	1643,7; 2586,0	692,3; 3126,7
Tag 7						
Beobachteter Wert	n	6	6	7	6	25
	Mittelwert (SD)	370,50 (73,514)	429,50 (97,705)	564,71 (172,597)	637,00 (120,213)	503,00 (157,836)
	Median	351,50	426,50	550,00	652,00	460,00
	Min; Max	314,0; 511,0	299,0; 593,0	298,0; 828,0	460,0; 784,0	298,0; 828,0
Absolute	n	6	6	7	6	25

Visite	Statistik	Kohorte 1 (N = 6)	Kohorte 2 (N = 6)	Kohorte 3 (N = 7)	Kohorte 4 (N = 7)	Gesamt (N = 26)
Veränderung zur Baseline	Mittelwert (SD)	−656,38 (480,861)	−794,05 (151,959)	−1562,86 (754,699)	−1518,67 (317,849)	−1150,18 (626,663)
	Median	−502,50	−786,85	−1874,30	−1511,50	−1009,00
	Min; Max	−1600,3; −337,0	−1009,0; −549,3	−2484,7; −633,0	−1864,0; −1183,7	−2484,7; −337,0
	p-Wert	–	–	–	–	<0,0001
Prozentuale Veränderung zur Baseline	n	6	6	7	6	25
	Mittelwert (SD)	−59,90 (10,463)	−64,65 (7,869)	−70,56 (11,722)	−70,28 (3,908)	−66,52 (9,663)
	Median	−58,5	−63,9	−71,1	−71,1	−67,0
	Min; Max	−75,8; −47,7	−74,6; −55,4	−86,3; −56,0	−75,1; −63,6	−86,3; −47,7
	p-Wert	–	–	–	–	<0,0001
Tag 15						
Beobachteter Wert	n	6	5	7	7	25
	Mittelwert (SD)	273,00 (35,587)	321,40 (139,289)	362,29 (101,554)	339,14 (73,949)	326,20 (92,649)
	Median	259,50	312,00	328,00	359,00	312,00
	Min; Max	237,0; 326,0	195,0; 547,0	261,0; 490,0	201,0; 410,0	195,0; 547,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	5	7	7	25
	Mittelwert (SD)	−753,88 (560,690)	−909,92 (180,073)	−1765,29 (751,871)	−1803,10 (319,753)	−1362,06 (690,654)
	Median	−585,35	−874,00	−1911,30	−1780,70	−1283,00
	Min; Max	−1854,3; −366,3	−1167,0; −680,3	−2647,7; −870,0	−2200,0; −1442,7	−2647,7; −366,3
	p-Wert	–	–	–	–	<0,0001
Prozentuale Veränderung zur Baseline	n	6	5	7	7	25
	Mittelwert (SD)	−68,52 (12,829)	−73,88 (10,035)	−81,51 (5,753)	−84,16 (2,870)	−77,61 (10,096)
	Median	−70,1	−72,4	−82,9	−85,1	−81,3
	Min; Max	−87,8; −52,9	−84,2; −60,7	−88,0; −74,9	−87,8; −79,6	−88,0; −52,9
	p-Wert	–	–	–	–	<0,0001
Tag 22						
Beobachteter Wert	n	6	6	7	7	26
	Mittelwert (SD)	238,33 (34,115)	309,67 (108,888)	278,71 (75,815)	262,57 (62,516)	272,19 (74,643)
	Median	236,00	308,50	251,00	286,00	257,50
	Min; Max	198,0; 287,0	197,0; 465,0	186,0; 415,0	133,0; 310,0	133,0; 465,0
Absolute	n	6	6	7	7	26

Visite	Statistik	Kohorte 1 (N = 6)	Kohorte 2 (N = 6)	Kohorte 3 (N = 7)	Kohorte 4 (N = 7)	Gesamt (N = 26)
Veränderung zur Baseline	Mittelwert (SD)	−788,55 (567,439)	−913,88 (160,430)	−1848,86 (771,265)	−1879,67 (325,072)	−1396,70 (710,590)
	Median	−576,85	−888,50	−1921,30	−1814,70	−1281,50
	Min; Max	−1913,3; −435,3	−1188,0; −733,3	−2711,7; −930,0	−2279,0; −1510,7	−2711,7; −435,3
	p-Wert	–	–	–	–	<0,0001
Prozentuale Veränderung zur Baseline	n	6	6	7	7	26
	Mittelwert (SD)	−72,45 (10,506)	−74,62 (8,090)	−85,73 (4,502)	−87,76 (2,419)	−80,65 (9,363)
	Median	−69,7	−72,2	−86,7	−88,0	−83,8
	Min; Max	−90,6; −62,9	−85,7; −66,6	−90,9; −80,0	−91,9; −83,9	−91,9; −62,9
	p-Wert	–	–	–	–	<0,0001
Tag 29						
Beobachteter Wert	n	6	6	7	7	26
	Mittelwert (SD)	252,17 (31,644)	267,50 (98,242)	317,57 (105,855)	239,43 (51,198)	269,88 (80,138)
	Median	247,00	257,50	245,00	248,00	247,00
	Min; Max	202,0; 289,0	154,0; 441,0	216,0; 445,0	141,0; 288,0	141,0; 445,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	6	7	7	26
	Mittelwert (SD)	−774,72 (530,688)	−956,05 (157,772)	−1810,00 (762,945)	−1902,81 (331,458)	−1399,01 (697,400)
	Median	−586,00	−944,50	−1934,30	−1819,70	−1269,00
	Min; Max	−1822,3; −445,3	−1232,0; −747,3	−2681,7; −915,0	−2314,0; −1502,7	−2681,7; −445,3
	p-Wert	–	–	–	–	<0,0001
Prozentuale Veränderung zur Baseline	n	6	6	7	7	26
	Mittelwert (SD)	−71,90 (8,960)	−78,05 (7,073)	−83,87 (5,362)	−88,81 (1,852)	−81,10 (8,668)
	Median	−68,5	−76,5	−83,9	−88,8	−83,4
	Min; Max	−86,3; −64,3	−88,9; −68,3	−91,5; −76,2	−91,4; −85,5	−91,5; −64,3
	p-Wert	–	–	–	–	<0,0001
Tag 43						
Beobachteter Wert	n	6	6	7	7	26
	Mittelwert (SD)	225,67 (30,949)	294,17 (86,827)	254,57 (55,901)	229,86 (55,086)	250,38 (62,508)
	Median	224,50	270,00	248,00	258,00	250,00
	Min; Max	178,0; 266,0	172,0; 407,0	177,0; 346,0	120,0; 281,0	120,0; 407,0
Absolute	n	6	6	7	7	26

Visite	Statistik	Kohorte 1 (N = 6)	Kohorte 2 (N = 6)	Kohorte 3 (N = 7)	Kohorte 4 (N = 7)	Gesamt (N = 26)
Veränderung zur Baseline	Mittelwert (SD)	−801,22 (572,923)	−929,38 (170,996)	−1873,00 (792,568)	−1912,39 (336,519)	−1418,51 (724,181)
	Median	−610,85	−930,85	−1933,30	−1802,70	−1310,50
	Min; Max	−1933,3; −441,0	−1214,0; −720,3	−2780,7; −915,0	−2322,0; −1523,7	−2780,7; −441,0
	p-Wert	–	–	–	–	<0,0001
Prozentuale Veränderung zur Baseline	n	6	6	7	7	26
	Mittelwert (SD)	−73,62 (10,782)	−75,68 (7,094)	−86,61 (4,997)	−89,26 (2,349)	−81,80 (9,367)
	Median	−73,3	−75,0	−88,9	−89,7	−84,9
	Min; Max	−91,6; −62,4	−87,6; −67,5	−92,4; −78,7	−92,7; −85,4	−92,7; −62,4
	p-Wert	–	–	–	–	<0,0001
Tag 57						
Beobachteter Wert	n	6	6	7	7	26
	Mittelwert (SD)	226,67 (50,718)	257,83 (72,237)	244,86 (59,187)	223,29 (59,458)	237,85 (58,705)
	Median	208,50	256,00	217,00	230,00	230,00
	Min; Max	179,0; 307,0	184,0; 381,0	196,0; 353,0	106,0; 295,0	106,0; 381,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	6	7	7	26
	Mittelwert (SD)	−800,22 (579,916)	−965,72 (150,786)	−1882,71 (790,940)	−1918,96 (337,931)	−1431,05 (721,531)
	Median	−628,35	−959,00	−1973,30	−1831,70	−1308,00
	Min; Max	−1932,3; −385,3	−1202,0; −737,3	−2773,7; −935,0	−2356,0; −1537,7	−2773,7; −385,3
	p-Wert	–	–	–	–	<0,0001
Prozentuale Veränderung zur Baseline	n	6	6	7	7	26
	Mittelwert (SD)	−73,10 (13,197)	−78,77 (5,528)	−87,11 (4,787)	−89,56 (2,712)	−82,61 (9,626)
	Median	−74,7	−77,5	−88,7	−89,8	−84,3
	Min; Max	−91,5; −55,7	−86,7; −72,6	−92,6; −81,3	−93,6; −84,6	−93,6; −55,7
	p-Wert	–	–	–	–	<0,0001
Tag 85						
Beobachteter Wert	n	6	6	7	7	26
	Mittelwert (SD)	296,83 (134,610)	264,17 (68,195)	273,00 (88,259)	236,43 (67,134)	266,62 (89,400)
	Median	221,50	253,00	240,00	250,00	242,00
	Min; Max	199,0; 484,0	180,0; 373,0	174,0; 425,0	125,0; 306,0	125,0; 484,0
Absolute	n	6	6	7	7	26

Visite	Statistik	Kohorte 1 (N = 6)	Kohorte 2 (N = 6)	Kohorte 3 (N = 7)	Kohorte 4 (N = 7)	Gesamt (N = 26)
Veränderung zur Baseline	Mittelwert (SD)	−730,05 (627,048)	−959,38 (112,924)	−1854,57 (760,971)	−1905,81 (328,815)	−1402,28 (727,956)
	Median	−606,85	−982,00	−1967,30	−1879,70	−1233,50
	Min; Max	−1909,3; −208,3	−1079,0; −749,3	−2701,7; −944,0	−2287,0; −1518,7	−2701,7; −208,3
	p-Wert	–	–	–	–	<0,0001
Prozentuale Veränderung zur Baseline	n	6	6	7	7	26
	Mittelwert (SD)	−63,50 (24,985)	−78,48 (4,126)	−86,21 (4,218)	−88,99 (2,690)	−79,93 (15,283)
	Median	−72,4	−78,0	−86,4	−88,4	−84,7
	Min; Max	−90,4; −30,1	−84,7; −73,2	−91,6; −81,0	−92,4; −85,3	−92,4; −30,1
	p-Wert	–	–	–	–	<0,0001
Tag 113						
Beobachteter Wert	n	5	6	6	7	24
	Mittelwert (SD)	345,60 (186,018)	237,00 (85,435)	260,67 (62,487)	237,14 (69,698)	265,58 (107,602)
	Median	279,00	249,00	235,50	228,00	245,50
	Min; Max	191,0; 634,0	136,0; 372,0	199,0; 358,0	131,0; 337,0	131,0; 634,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	5	6	6	7	24
	Mittelwert (SD)	−745,66 (688,104)	−986,55 (165,821)	−2027,67 (744,891)	−1905,10 (338,214)	−1464,55 (743,323)
	Median	−428,00	−982,50	−2222,30	−1833,70	−1454,85
	Min; Max	−1920,3; −269,3	−1250,0; −738,3	−2768,7; −911,0	−2325,0; −1512,7	−2768,7; −269,3
	p-Wert	–	–	–	–	<0,0001
Prozentuale Veränderung zur Baseline	n	5	6	6	7	24
	Mittelwert (SD)	−60,70 (25,045)	−80,42 (6,810)	−87,43 (5,090)	−88,91 (3,127)	−80,54 (15,705)
	Median	−60,5	−78,8	−89,7	−89,9	−87,5
	Min; Max	−91,0; −33,3	−90,2; −73,3	−92,2; −80,5	−92,0; −82,5	−92,2; −33,3
	p-Wert	–	–	–	–	<0,0001
Tag 127						
Beobachteter Wert	n	5	6	7	6	24
	Mittelwert (SD)	221,20 (35,689)	264,33 (37,463)	263,00 (60,984)	214,33 (63,165)	242,46 (54,056)
	Median	229,00	279,50	261,00	208,50	235,50
	Min; Max	166,0; 259,0	214,0; 307,0	199,0; 356,0	120,0; 312,0	120,0; 356,0
Absolute	n	5	6	7	6	24

Visite	Statistik	Kohorte 1 (N = 6)	Kohorte 2 (N = 6)	Kohorte 3 (N = 7)	Kohorte 4 (N = 7)	Gesamt (N = 26)
Veränderung zur Baseline	Mittelwert (SD)	−820,92 (638,795)	−959,22 (157,901)	−1864,57 (780,952)	−1866,17 (340,038)	−1421,20 (711,417)
	Median	−495,00	−940,15	−1955,30	−1753,00	−1277,00
	Min; Max	−1945,3; −463,3	−1172,0; −716,3	−2770,7; −932,0	−2341,0; −1523,7	−2770,7; −463,3
	p-Wert	–	–	–	–	<0,0001
Prozentuale Veränderung zur Baseline	n	5	6	7	6	24
	Mittelwert (SD)	−73,80 (10,718)	−78,08 (4,319)	−86,39 (4,495)	−89,65 (3,089)	−82,50 (8,417)
	Median	−70,2	−77,2	−88,6	−90,2	−83,1
	Min; Max	−92,1; −65,8	−84,6; −72,2	−90,9; −80,7	−92,7; −83,8	−92,7; −65,8
	p-Wert	–	–	–	–	<0,0001
Tag 141						
Beobachteter Wert	n	6	5	7	7	25
	Mittelwert (SD)	272,83 (146,571)	260,00 (67,820)	289,71 (88,360)	239,86 (92,836)	265,76 (98,647)
	Median	206,00	284,00	250,00	210,00	244,00
	Min; Max	164,0; 549,0	149,0; 326,0	200,0; 442,0	138,0; 422,0	138,0; 549,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	5	7	7	25
	Mittelwert (SD)	−754,05 (633,195)	−972,60 (196,885)	−1837,86 (766,670)	−1902,39 (359,274)	−1422,76 (735,232)
	Median	−621,85	−959,00	−1963,30	−1860,70	−1377,00
	Min; Max	−1947,3; −143,3	−1237,0; −708,3	−2684,7; −913,0	−2342,0; −1498,3	−2684,7; −143,3
	p-Wert	–	–	–	–	<0,0001
Prozentuale Veränderung zur Baseline	n	6	5	7	7	25
	Mittelwert (SD)	−66,18 (25,666)	−78,40 (6,687)	−85,17 (4,959)	−88,69 (4,803)	−80,24 (15,317)
	Median	−74,5	−76,6	−85,9	−90,3	−82,3
	Min; Max	−92,2; −20,7	−89,2; −71,4	−91,5; −78,5	−91,6; −78,0	−92,2; −20,7
	p-Wert	–	–	–	–	<0,0001
Tag 169						
Beobachteter Wert	n	6	6	7	6	25
	Mittelwert (SD)	224,50 (45,785)	320,50 (197,027)	262,00 (99,532)	233,83 (70,918)	260,28 (115,978)
	Median	217,50	258,00	232,00	231,00	232,00
	Min; Max	166,0; 278,0	155,0; 693,0	169,0; 404,0	129,0; 325,0	129,0; 693,0
Absolute	n	6	6	7	6	25

Visite	Statistik	Kohorte 1 (N = 6)	Kohorte 2 (N = 6)	Kohorte 3 (N = 7)	Kohorte 4 (N = 7)	Gesamt (N = 26)
Veränderung zur Baseline	Mittelwert (SD)	−802,38 (582,153)	−903,05 (249,105)	−1865,57 (757,049)	−1957,73 (351,029)	−1401,52 (737,899)
	Median	−610,35	−960,50	−1940,30	−2042,20	−1231,00
	Min; Max	−1945,3; −415,3	−1231,0; −515,0	−2737,7; −962,0	−2326,0; −1514,7	−2737,7; −415,3
	p-Wert	–	–	–	–	<0,0001
Prozentuale Veränderung zur Baseline	n	6	6	7	6	25
	Mittelwert (SD)	−73,37 (12,328)	−73,48 (16,280)	−86,97 (3,602)	−89,28 (3,314)	−81,02 (12,192)
	Median	−73,3	−76,1	−85,1	−90,1	−84,2
	Min; Max	−92,1; −60,0	−88,8; −42,6	−93,8; −83,7	−92,2; −83,1	−93,8; −42,6
	p-Wert	–	–	–	–	<0,0001
Tag 197						
Beobachteter Wert	n	6	6	7	7	26
	Mittelwert (SD)	275,33 (73,669)	269,83 (69,471)	250,14 (60,331)	240,29 (69,459)	257,85 (65,520)
	Median	278,50	280,00	226,00	205,00	254,00
	Min; Max	169,0; 358,0	189,0; 342,0	178,0; 363,0	155,0; 318,0	155,0; 363,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	6	7	7	26
	Mittelwert (SD)	−751,55 (609,392)	−953,72 (184,905)	−1877,43 (781,744)	−1901,96 (329,331)	−1411,05 (732,647)
	Median	−550,35	−965,00	−1949,30	−1859,70	−1310,50
	Min; Max	−1942,3; −342,3	−1191,0; −650,3	−2763,7; −937,0	−2271,0; −1488,7	−2763,7; −342,3
	p-Wert	–	–	–	–	<0,0001
Prozentuale Veränderung zur Baseline	n	6	6	7	7	26
	Mittelwert (SD)	−66,72 (16,798)	−77,42 (7,569)	−87,04 (4,299)	−88,79 (2,743)	−80,60 (12,378)
	Median	−65,8	−78,4	−88,4	−90,1	−84,2
	Min; Max	−92,0; −49,2	−85,9; −65,5	−92,5; −80,6	−91,5; −83,4	−92,5; −49,2
	p-Wert	–	–	–	–	<0,0001
Tag 211						
Beobachteter Wert	n	6	5	7	7	25
	Mittelwert (SD)	244,50 (71,004)	246,20 (44,127)	238,00 (79,532)	245,57 (91,440)	243,32 (71,122)
	Median	226,00	261,00	206,00	213,00	221,00
	Min; Max	155,0; 359,0	188,0; 296,0	171,0; 399,0	127,0; 371,0	127,0; 399,0
Absolute	n	6	5	7	7	25

Visite	Statistik	Kohorte 1 (N = 6)	Kohorte 2 (N = 6)	Kohorte 3 (N = 7)	Kohorte 4 (N = 7)	Gesamt (N = 26)
Veränderung zur Baseline	Mittelwert (SD)	−782,38 (601,976)	−985,12 (176,694)	−1889,57 (778,895)	−1896,67 (323,773)	−1444,94 (727,701)
	Median	−601,85	−964,30	−1966,30	−1868,70	−1439,00
	Min; Max	−1956,3; −333,3	−1198,0; −731,3	−2727,7; −951,0	−2302,0; −1516,7	−2727,7; −333,3
	p-Wert	–	–	–	–	<0,0001
Prozentuale Veränderung zur Baseline	n	6	5	7	7	25
	Mittelwert (SD)	−70,42 (15,828)	−79,62 (4,773)	−87,73 (4,208)	−88,61 (3,763)	−82,20 (10,999)
	Median	−72,0	−78,7	−87,2	−90,2	−84,1
	Min; Max	−92,7; −48,1	−86,4; −73,7	−94,0; −83,2	−92,3; −81,8	−94,0; −48,1
	p-Wert	–	–	–	–	<0,0001
Tag 225						
Beobachteter Wert	n	6	6	7	7	26
	Mittelwert (SD)	241,83 (49,640)	234,33 (49,448)	268,29 (127,386)	217,14 (65,870)	240,58 (79,348)
	Median	219,00	234,50	225,00	203,00	225,50
	Min; Max	203,0; 324,0	159,0; 302,0	187,0; 548,0	126,0; 302,0	126,0; 548,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	6	7	7	26
	Mittelwert (SD)	−785,05 (574,336)	−989,22 (166,586)	−1859,29 (756,012)	−1925,10 (327,752)	−1428,32 (707,933)
	Median	−611,85	−967,65	−1974,30	−1876,70	−1333,00
	Min; Max	−1908,3; −368,3	−1227,0; −724,3	−2673,7; −906,0	−2330,0; −1517,7	−2673,7; −368,3
	p-Wert	–	–	–	–	<0,0001
Prozentuale Veränderung zur Baseline	n	6	6	7	7	26
	Mittelwert (SD)	−71,62 (13,359)	−80,48 (5,076)	−86,49 (5,045)	−89,90 (2,525)	−82,59 (9,882)
	Median	−73,5	−80,4	−84,0	−91,0	−84,0
	Min; Max	−90,4; −53,2	−88,5; −73,0	−93,2; −80,1	−92,3; −85,1	−93,2; −53,2
	p-Wert	–	–	–	–	<0,0001
Tag 253						
Beobachteter Wert	n	6	6	7	7	26
	Mittelwert (SD)	230,00 (44,018)	266,00 (54,262)	306,14 (130,664)	276,43 (196,901)	271,31 (123,053)
	Median	228,50	253,00	249,00	205,00	246,00
	Min; Max	167,0; 281,0	193,0; 342,0	172,0; 532,0	122,0; 705,0	122,0; 705,0
Absolute	n	6	6	7	7	26

Visite	Statistik	Kohorte 1 (N = 6)	Kohorte 2 (N = 6)	Kohorte 3 (N = 7)	Kohorte 4 (N = 7)	Gesamt (N = 26)
Veränderung zur Baseline	Mittelwert (SD)	−796,88 (582,077)	−957,55 (169,025)	−1821,43 (740,744)	−1865,81 (276,196)	−1397,59 (684,276)
	Median	−620,35	−977,15	−1923,30	−1878,70	−1263,00
	Min; Max	−1944,3; −419,3	−1138,0; −650,3	−2699,7; −947,0	−2229,7; −1521,7	−2699,7; −419,3
	p-Wert	–	–	–	–	<0,0001
Prozentuale Veränderung zur Baseline	n	6	6	7	7	26
	Mittelwert (SD)	−72,85 (12,082)	−77,82 (6,474)	−84,96 (4,423)	−87,63 (6,923)	−81,23 (9,422)
	Median	−72,7	−79,2	−84,8	−90,7	−81,8
	Min; Max	−92,1; −60,3	−83,6; −65,5	−92,3; −80,4	−92,6; −72,7	−92,6; −60,3
	p-Wert	–	–	–	–	<0,0001
Tag 281						
Beobachteter Wert	n	–	–	–	6	6
	Mittelwert (SD)	–	–	–	228,33 (52,997)	228,33 (52,997)
	Median	–	–	–	218,50	218,50
	Min; Max	–	–	–	174,0; 315,0	174,0; 315,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	–	–	–	6	6
	Mittelwert (SD)	–	–	–	−1997,00 (322,281)	−1997,00 (322,281)
	Median	–	–	–	−2052,85	−2052,85
	Min; Max	–	–	–	−2356,0; −1605,3	−2356,0; −1605,3
	p-Wert	–	–	–	–	0,0313
Prozentuale Veränderung zur Baseline	n	–	–	–	6	6
	Mittelwert (SD)	–	–	–	−89,58 (3,037)	−89,58 (3,037)
	Median	–	–	–	−90,6	−90,6
	Min; Max	–	–	–	−91,6; −83,6	−91,6; −83,6
	p-Wert	–	–	–	–	0,0313

Die Erhaltungsdosis war 1000 mg für Kohorte 1, 1600 mg für Kohorte 2, 2400 mg für Kohorte 3 und 5400 mg für Kohorte 4.

Die absolute Veränderung zur Baseline ist nur für Patienten dargestellt, von denen zur Baseline und zur jeweiligen Studienvisite Daten vorlagen.

Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

Die p-Werte basieren auf einem Wilcoxon-Rangsummentest, der die absolute und prozentuale Veränderung zur Baseline gegen 0 testet.

Der LDH-Spiegel konnte nicht zu jeder Visite für alle Patienten bestimmt werden.

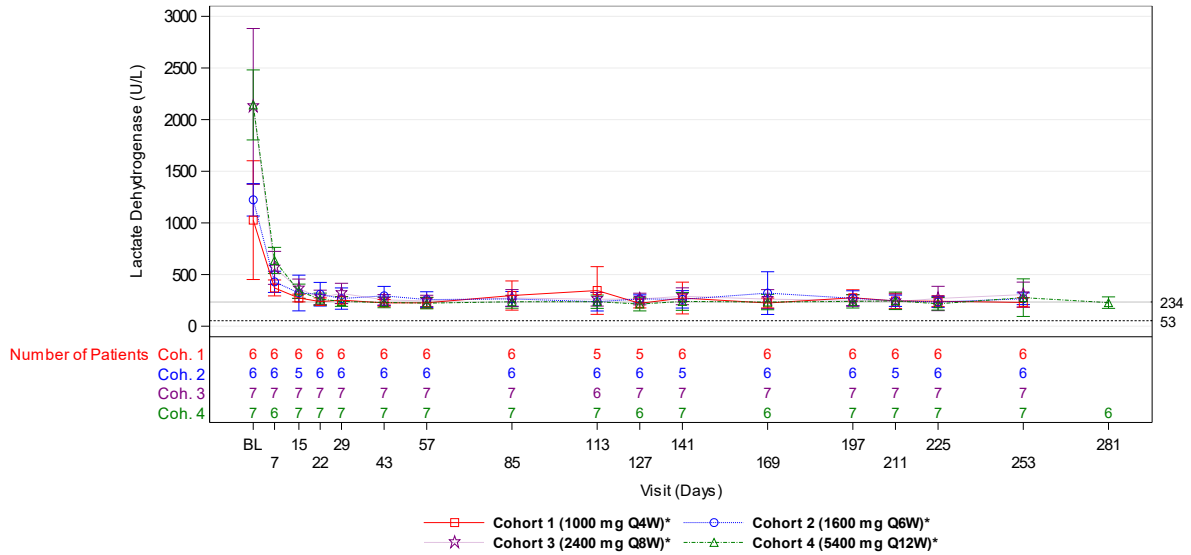


Abbildung 4-48: Mittlerer LDH-Spiegel und 95 %-KI (U/L) bis Tag 281 (Woche 40) in der Studie ALXN1210-PNH-201 (FAS) für Kohorte 1 (rote durchgezogene Linie), Kohorte 2 (blaue gestrichelte Linie), Kohorte 3 (violette gepunktete Linie) und Kohorte 4 (grün gestrichelte und gepunktete Linie). Die schwarzen Zahlen an der x-Achse geben den Tag der Studienvisite (*Visit (Days)*) an. Die roten, blauen, violetten und grünen Zahlen geben jeweils die Anzahl der Patienten (n) in Kohorte 1, 2, 3 und 4 an. Baseline war definiert als der Mittelwert aller verfügbaren Messungen vor der ersten Dosis der Studienmedikation. Die schwarze gepunktete horizontale Linie zeigt die Obergrenze des Normalbereichs (ULN) an. Die schwarz gestrichelte horizontale Linie zeig die Untergrenze des Normalbereichs an. *=Erhaltungsdosis.

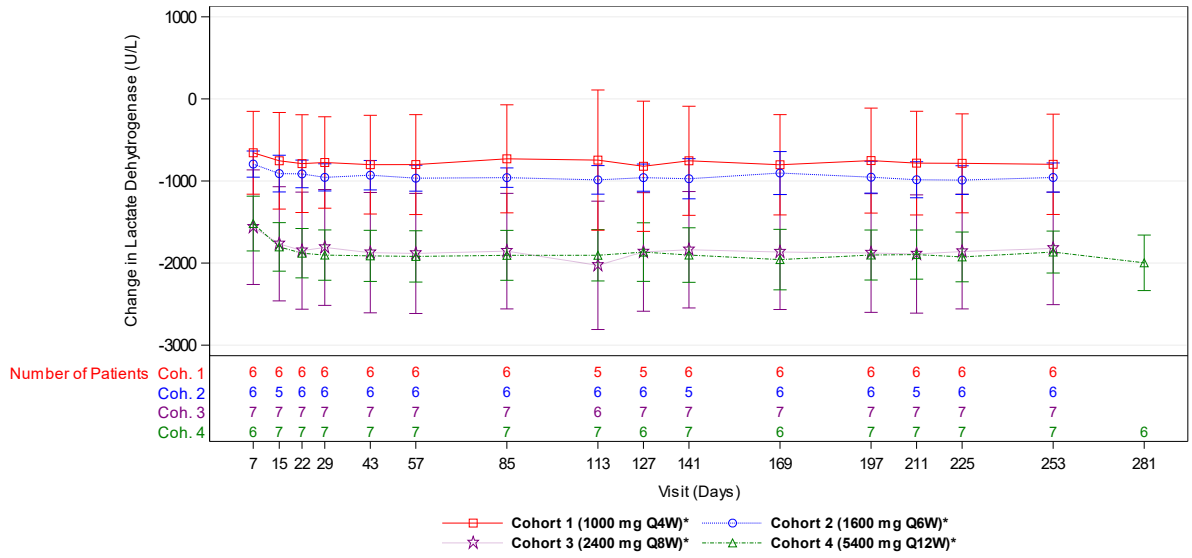


Abbildung 4-49: Mittlere absolute Veränderung des LDH-Spiegel (U/L) und 95 %-KI bis Tag 281 (Woche 40) in der Studie ALXN1210-PNH-201 (FAS) für Kohorte 1 (rote durchgezogene Linie), Kohorte 2 (blaue gestrichelte Linie), Kohorte 3 (violette gepunktete

Linie) und Kohorte 4 (grün gestrichelte und gepunktete Linie). Die schwarzen Zahlen an der x-Achse geben den Tag der Studienvisite (*Visit (Days)*) an. Die roten, blauen, violetten und grünen Zahlen geben jeweils die Anzahl der Patienten (n) in Kohorte 1, 2, 3 und 4 an. Baseline war definiert als der Mittelwert aller verfügbaren Messungen vor der ersten Dosis der Studienmedikation. *=Erhaltungsdosis.

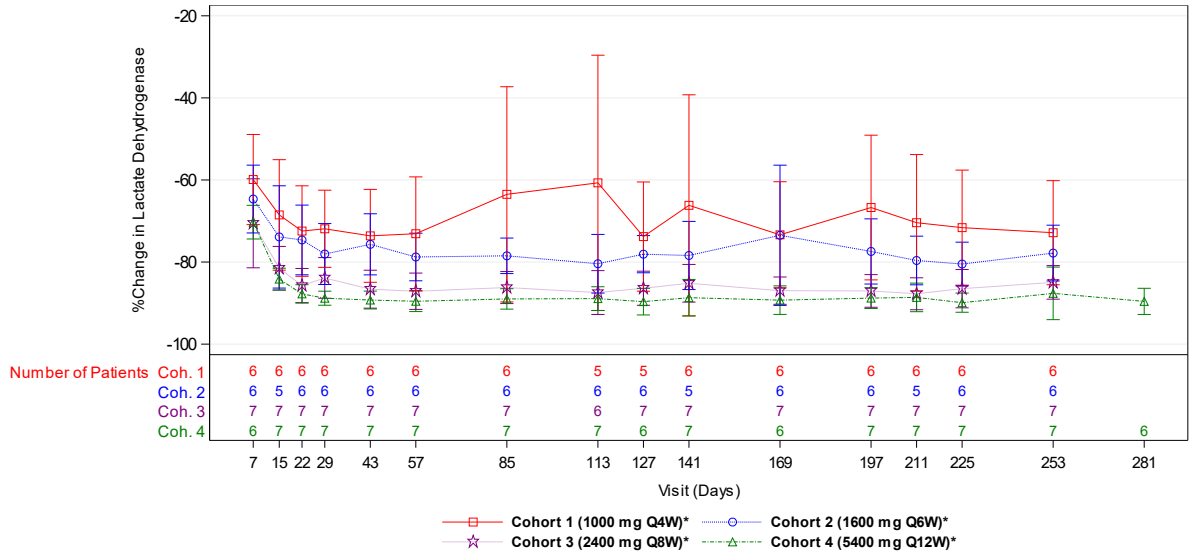


Abbildung 4-50: Mittlere prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels und 95 %-KI bis Tag 281 (Woche 40) in der Studie ALXN1210-PNH-201 (FAS) für Kohorte 1 (rote durchgezogene Linie), Kohorte 2 (blaue gestrichelte Linie), Kohorte 3 (violette gepunktete Linie) und Kohorte 4 (grün gestrichelte und gepunktete Linie). Die schwarzen Zahlen an der x-Achse geben den Tag der Studienvisite (*Visit (Days)*) an. Die roten, blauen, violetten und grünen Zahlen geben jeweils die Anzahl der Patienten (n) in Kohorte 1, 2, 3 und 4 an. Baseline war definiert als der Mittelwert aller verfügbaren Messungen vor der ersten Dosis der Studienmedikation. *=Erhaltungsdosis.

Der beobachtete mittlere LDH-Spiegel sowie die absolute und prozentuale Veränderung zur Baseline sind in Tabelle 4-316 dargestellt. Der mittlere LDH-Spiegel bzw. die mittlere absolute Veränderung des LDH-Spiegels sowie das 95 %-KI im Zeitverlauf der Studie ALXN1210-PNH-201 bis Tag 281 (Woche 40) sind in Abbildung 4-48 bzw. Abbildung 4-49 dargestellt. Abbildung 4-50 zeigt die prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels zur Baseline.

Zur Baseline betrug der mittlere (SD) LDH-Spiegel der Gesamtkohorte 1668,90 U/L (724,341 U/L) und war damit deutlich erhöht. Bereits an Tag 7 hatte sich der LDH-Spiegel der Gesamtkohorte im Mittel (SD) um −1150,18 U/L (626,663) auf 503,00 U/L (157,836 U/L) verbessert. Ab Tag 29 blieb der mittlere LDH-Spiegel der Gesamtkohorte

stabil zwischen 240 U/L und 270 U/L. An Tag 253 war der LDH-Spiegel im Vergleich zur Baseline um durchschnittlich (SD) −1397,59 U/L (684,276) gesunken und lag im Mittel (SD) bei 271,31 U/L (123,053). In Kohorte 4 hatte sich der LDH-Spiegel an Tag 281 mit einem Mittelwert (SD) von 228,33 U/L (52,997 U/L) normalisiert (siehe Abbildung 4-48 und Abbildung 4-49). Prozentual war der LDH-Spiegel an Tag 7 entsprechend im Mittel (SD) um −66,52 % (9,663 %) und an Tag 253 im Mittel (SD) um −81,23 % (9,422 %) gesunken. An Tag 281 hatte sich der LDH-Spiegel in Kohorte 4 um durchschnittlich (SD) −89,58 % (3,037 %) verbessert (siehe Abbildung 4-50).

Zu allen Visiten war unter der Behandlung mit Ravulizumab eine statistisch signifikante Verringerung des mittleren LDH-Spiegels und damit eine Verbesserung der Hämolyse der Patienten zu beobachten (Tag 7 bis Tag 253: $p \leq 0,0001$, Tag 281: $p = 0,0313$).

Tabelle 4-317: Ergebnisse der Analyse der prozentualen Veränderung des LDH-Spiegels anhand des MMRM relativ zur Baseline bis Tag 281 (Woche 40) aus ALXN1210-PNH-201 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Absolute Veränderung zur Baseline (N = 26)	Prozentuale Veränderung zur Baseline (N = 26)
Tag 7		
N	25	25
LS-Mittelwert (SEM)	−1180,65 (18,294)	−67,00 (1,614)
95 %-KI	(−1216,94; −1144,36)	(−70,23; −63,78)
p-Wert	<0,0001	<0,0001
Tag 15		
N	25	25
LS-Mittelwert (SEM)	−1356,47 (18,223)	−77,61 (1,614)
95 %-KI	(−1392,61; −1320,32)	(−80,84; −74,39)
p-Wert	<0,0001	<0,0001
Tag 22		
N	26	26
LS-Mittelwert (SEM)	−1410,46 (18,018)	−80,80 (1,601)
95 %-KI	(−1446,21; −1374,70)	(−84,01; −77,60)
p-Wert	<0,0001	<0,0001
Tag 29		

Variable	Absolute Veränderung zur Baseline (N = 26)	Prozentuale Veränderung zur Baseline (N = 26)
N	26	26
LS-Mittelwert (SEM)	−1412,77 (18,018)	−81,25 (1,601)
95 %-KI	(−1448,52; −1377,01)	(−84,46; −78,05)
p-Wert	<0,0001	<0,0001
Tag 43		
N	26	26
LS-Mittelwert (SEM)	−1432,27 (18,018)	−81,96 (1,601)
95 %-KI	(−1468,02; −1396,51)	(−85,16; −78,76)
p-Wert	<0,0001	<0,0001
Tag 57		
N	26	26
LS-Mittelwert (SEM)	−1444,80 (18,018)	−82,77 (1,601)
95 %-KI	(−1480,56; −1409,05)	(−85,97; −79,56)
p-Wert	<0,0001	<0,0001
Tag 85		
N	26	26
LS-Mittelwert (SEM)	−1416,03 (18,018)	−80,09 (1,601)
95 %-KI	(−1451,79; −1380,28)	(−83,29; −76,89)
p-Wert	<0,0001	<0,0001
Tag 113		
N	24	24
LS-Mittelwert (SEM)	−1419,63 (18,423)	−80,10 (1,629)
95 %-KI	(−1456,16; −1383,11)	(−83,35; −76,84)
p-Wert	<0,0001	<0,0001
Tag 127		
N	24	24
LS-Mittelwert (SEM)	−1436,28 (18,422)	−82,64 (1,629)
95 %-KI	(−1472,80; −1399,75)	(−85,89; −79,38)
p-Wert	<0,0001	<0,0001
Tag 141		
N	25	25
LS-Mittelwert (SEM)	−1418,61 (18,210)	−80,46 (1,614)
95 %-KI	(−1454,73; −1382,49)	(−83,68; −77,23)
p-Wert	<0,0001	<0,0001
Tag 169		

Variable	Absolute Veränderung zur Baseline (N = 26)	Prozentuale Veränderung zur Baseline (N = 26)
N	25	25
LS-Mittelwert (SEM)	−1425,08 (18,214)	−81,47 (1,614)
95 %-KI	(−1461,21; −1388,95)	(−84,70; −78,24)
p-Wert	<0,0001	<0,0001
Tag 197		
N	26	26
LS-Mittelwert (SEM)	−1424,80 (18,018)	−80,76 (1,601)
95 %-KI	(−1460,56; −1389,05)	(−83,96; −77,55)
p-Wert	<0,0001	<0,0001
Tag 211		
N	25	25
LS-Mittelwert (SEM)	−1439,86 (18,218)	−82,21 (1,614)
95 %-KI	(−1476,00; −1403,72)	(−85,44; −78,98)
p-Wert	<0,0001	<0,0001
Tag 225		
N	26	26
LS-Mittelwert (SEM)	−1442,07 (18,018)	−82,74 (1,601)
95 %-KI	(−1477,83; −1406,32)	(−85,95; −79,54)
p-Wert	<0,0001	<0,0001
Tag 253		
N	26	26
LS-Mittelwert (SEM)	−1411,34 (18,018)	−81,39 (1,601)
95 %-KI	(−1447,10; −1375,59)	(−84,59; −78,19)
p-Wert	<0,0001	<0,0001
Tag 281		

Variable	Absolute Veränderung zur Baseline (N = 26)	Prozentuale Veränderung zur Baseline (N = 26)
N	6	6
LS-Mittelwert (SEM)	−1462,13 (34,032)	−82,97 (2,483)
95 %-KI	(−1529,14; −1395,11)	(−87,86; −78,08)
p-Wert	<0,0001	<0,0001

Die Erhaltungsdosis war 1000 mg für Kohorte 1, 1600 mg für Kohorte 2, 2400 mg für Kohorte 3 und 5400 mg für Kohorte 4.

Die absolute Veränderung zur Baseline ist nur für Patienten dargestellt, von denen zur Baseline und zur jeweiligen Studienvisite Daten vorlagen.

Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

Die Schätzer basieren auf einem MMRM, das den Level des LDH-Spiegels zur Baseline und die Studienvisite beinhaltet. Es wurde eine autoregressive strukturierte Kovarianzstruktur verwendet.

Die p-Werte stehen für die statistische Untersuchung, ob die absolute und die prozentuale Veränderung von null abweicht

Die Ergebnisse der Analyse der prozentualen Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline bis Tag 281 (Woche 40) anhand des MMRM aus der Studie ALXN1210-PNH-201 sind in Tabelle 4-317 dargestellt. Auch anhand des MMRM ließ sich eine rapide Verbesserung des LDH-Spiegels beobachten. Bereits an Tag 7 war eine geschätzte mittlere Verbesserung des LDH-Spiegels der Gesamtkohorte von −1180,65 U/L (SEM = 18,294, 95 %-KI = [−1216,94; −1144,36]) bzw. −67,00 % (SEM = 1,614, 95 %-KI = [−70,23; −63,78]) zu verzeichnen. An Tag 253 betrug die mittlere geschätzte Verbesserung des LDH-Spiegels der Gesamtkohorte relativ zur Baseline −1411,34 U/L (SEM = 18,018, 95 %-KI = [−1447,10; −1375,59]) bzw. −81,39 % (SEM = 1,601, 95 %-KI = [−84,59; −78,19]). Eine ähnliche Verbesserung ergab sich für Kohorte 4 an Tag 281 mit einer mittleren geschätzten Verbesserung des LDH-Spiegels von −1462,13 U/L (SEM = 34,032, 95 %-KI = [−1529,14; −1395,11]) bzw. −82,97 % (SEM = 2,483, 95 %-KI = [−87,86; −78,08]).

Zu allen Visiten war unter der Behandlung mit Ravulizumab auch anhand des MMRM eine statistisch signifikante Verringerung des mittleren LDH-Spiegels im Vergleich zur Baseline und damit eine Verbesserung der Hämolyse der Patienten zu beobachten ($p \leq 0,0001$).

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

4.3.2.3.3.2 Transfusionsvermeidung – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-318: Operationalisierung von Transfusionsvermeidung – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studienüber-greifend	Der Endpunkt Transfusionsvermeidung wurde in den Studien ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 auf Basis zweier unterschiedlicher Operationalisierungen erhoben. Analysiert wurden der Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung und der Anteil der Patienten, die während der Studie eine Transfusion mit EK erhalten hatten. Zur Bestimmung des Anteils der Patienten mit Transfusionsvermeidung wurde der Anteil der Patienten ermittelt, die im Jahr vor Studienbeginn eine Transfusion erhalten hatten und im Studienverlauf keine weitere Transfusion mehr benötigten. Für Patienten, die während der Studie eine Transfusion erhalten hatten, wurde zusätzlich die Anzahl an Transfusionen sowie die Anzahl an transfundierten EK-Einheiten erhoben. Im Rahmen der a priori geplanten Datenauswertung wurden der Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung, die Anzahl an Transfusionen sowie die Anzahl transfundierter EK-Einheiten deskriptiv zusammengefasst.
ALXN1210-PNH-103	Die Anzahl der Transfusionen wurde bis zu Tag 169 dokumentiert.
ALXN1210-PNH-201	Die Anzahl der Transfusionen wurde bis zu Tag 253 (Tag 281 für Kohorte 4) dokumentiert.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Da es sich bei den Studien ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 um offene, einarmige Interventionsstudien handelt, die mit einem hohen Risiko der Verzerrung einhergehen, ist auch für den Endpunkt Transfusionsvermeidung mit einer hohen Verzerrungswahrscheinlichkeit zu rechnen.

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Für die Analyse wurden die Daten aller Patienten berücksichtigt. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lagen keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor und es wurden keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrung führen können, identifiziert.

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

ALXN1210-PNH-103

Patientenanteil mit Transfusionsvermeidung

Tabelle 4-319: Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung bis Tag 169 (Woche 24) aus Studie ALXN1210-PNH-103 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Kohorte 1 (N = 6)	Kohorte 2 (N = 7)	Gesamt (N = 13)
Anzahl der Patienten, die in dem Zeitraum von einem Jahr vor Studienbeginn eine Transfusion erhalten hatten			
n (%)	2 (33,3)	3 (42,9)	5 (38,5)
Anzahl der Patienten mit Transfusionsvermeidung			
n (%)	1 (50,0)	2 (66,7)	3 (60,0)
Kohorte 1 beinhaltet Kohorte 1a und 1b. Die Erhaltungsdosis war 900 mg für Kohorte 1 und 1800 mg für Kohorte 2.			

In Tabelle 4-319 sind die Anzahl sowie der prozentuale Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung bis Tag 169 (Woche 24) für die Kohorten 1 und 2 sowie für die Gesamtpopulation dargestellt.

In dem Zeitraum von einem Jahr vor Studienbeginn erhielten in der Studie ALXN1210-PNH-103 5 der 13 Patienten mindestens eine Transfusion. Dabei konnte unter der Behandlung mit Ravulizumab bei 3 dieser 5 Patienten (60 %) bis Tag 169 eine Transfusionsvermeidung erzielt werden.

Gesamtzahl transfundierter EK-Einheiten

Tabelle 4-320: Anzahl der Patienten mit Transfusion und Anzahl der Transfusionen und transfundierten EK-Einheiten bis Tag 169 (Woche 24) aus Studie ALXN1210-PNH-103 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Kohorte 1 (N = 6)	Kohorte 2 (N = 7)	Gesamt (N = 13)
Anzahl der Patienten, die nach der ersten Dosis Studienmedikation bis Tag 169 eine Transfusion erhielten			
n (%)	1 (16,7)	1 (14,3)	2 (15,4)
Anzahl der Transfusionen nach der ersten Dosis Studienmedikation bis Tag 169			
Anzahl Patienten	1	1	2
Mittelwert (SD)	2,0	1,0	1,5 (0,71)
Median	2,0	1,0	1,5
Min; Max	2; 2	1; 1	1; 2
Anzahl transfundierter EK-Einheiten nach der ersten Dosis Studienmedikation bis Tag 169			
Anzahl Patienten	1	1	2
Mittelwert (SD)	4,0	2,0	3,0 (1,41)
Median	4,0	2,0	3,0
Min; Max	4; 4	2; 2	2; 4
Kohorte 1 beinhaltet Kohorte 1a und 1b. Die Erhaltungsdosis war 900 mg für Kohorte 1 und 1800 mg für Kohorte 2.			

In Tabelle 4-320 sind die Anzahl der Patienten mit Transfusion sowie Anzahl der Transfusionen und transfundierten EK-Einheiten bis Tag 169 (Woche 24) für die Kohorten 1 und 2 sowie für die Gesamtpopulation dargestellt.

2 von 13 Patienten (15,4 %) benötigten im Verlauf der Studie ALXN1210-PNH-103 unter der Behandlung mit Ravulizumab mindestens eine Transfusion. Dabei hatte ein Patient eine und der andere Patient zwei Transfusionen erhalten. Es wurden im Mittel (SD) 3 (1,4) EK-Einheiten verabreicht.

ALXN1210-PNH-201

Patientenanteil mit Transfusionsvermeidung

Tabelle 4-321: Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung bis Tag 253 (Woche 36) bzw. Tag 281 (Woche 40) für Kohorte 4 aus Studie ALXN1210-PNH-201 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Kohorte 1 (N = 6)	Kohorte 2 (N = 6)	Kohorte 3 (N = 7)	Kohorte 4 (N = 7)	Gesamt (N = 26)
Anzahl der Patienten, die in dem Zeitraum von einem Jahr vor Studienbeginn eine Transfusion erhalten hatten					
n (%)	0 (0,0)	2 (33,3)	3 (42,9)	2 (28,6)	7 (26,9)
Anzahl der Patienten mit Transfusionsvermeidung					
n (%)	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (33,3)	1 (50,0)	3 (42,9)
Die Erhaltungsdosis war 1000 mg für Kohorte 1, 1600 mg für Kohorte 2, 2400 mg für Kohorte 3 und 5400 mg					

für Kohorte 4.

In Tabelle 4-321 sind die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung bis Tag 253 (Woche 36) für Kohorte 1, 2 und 3 bzw. Tag 281 (Woche 40) für Kohorte 4 sowie für die Gesamtpopulation dargestellt.

In dem Zeitraum von einem Jahr vor Studienbeginn erhielten in der Studie ALXN1210-PNH-201 7 der 26 Patienten mindestens eine Transfusion. Dabei konnte unter der Behandlung mit Ravulizumab bei 3 dieser 7 Patienten (42,9 %) bis Tag 253 (Kohorte 1, 2 und 3) bzw. 281 (Kohorte 4) Transfusionsvermeidung erzielt werden.

Gesamtzahl transfundierter EK-Einheiten

Tabelle 4-322: Anzahl der Patienten mit Transfusion und Anzahl der Transfusionen und transfundierten EK-Einheiten bis Tag 253 (Woche 36) bzw. Tag 281 (Woche 40) für Kohorte 4 aus Studie ALXN1210-PNH-201 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Kohorte 1 (N = 6)	Kohorte 2 (N = 6)	Kohorte 3 (N = 7)	Kohorte 4 (N = 7)	Gesamt (N = 26)
Anzahl der Patienten, die nach der ersten Dosis Studienmedikation bis Tag 253 bzw. 281 für Kohorte 4 eine Transfusion erhielten					
n (%)	1 (16,7)	1 (16,7)	2 (28,6)	1 (14,3)	5 (19,2)
Anzahl der Transfusionen nach der ersten Dosis Studienmedikation bis Tag 253 bzw. 281 für Kohorte 4					
Anzahl Patienten	1	1	2	1	5
Mittelwert (SD)	4,0	21,0	4,0 (4,24)	1,0	6,8 (8,32)
Median	4,0	21,0	4,0	1,0	4,0
Min; Max	4; 4	21; 21	1; 7	1; 1	1; 21
Anzahl transfundierter EK-Einheiten nach der ersten Dosis Studienmedikation bis Tag 253 bzw. 281 für Kohorte 4					
Anzahl Patienten	1	1	2	1	5
Mittelwert (SD)	8,0	32,0	8,0 (8,49)	2,0	11,6 (12,44)
Median	8,0	32,0	8,0	2,0	8,0
Min; Max	8; 8	32; 32	2; 14	2; 2	2; 32
Die Erhaltungsdosis war 1000 mg für Kohorte 1, 1600 mg für Kohorte 2, 2400 mg für Kohorte 3 und 5400 mg für Kohorte 4.					

In Tabelle 4-322 sind die Anzahl der Patienten mit Transfusion sowie Anzahl der Transfusionen und transfundierten EK-Einheiten bis Tag 253 (Woche 36) für Kohorte 1, 2 und 3 bzw. Tag 281 (Woche 40) für Kohorte 4 sowie für die Gesamtpopulation dargestellt.

Im Behandlungsverlauf benötigten in der Studie ALXN1210-PNH-201 5 von 26 Patienten (19,2 %) mindestens eine Transfusion. Dabei hatten die Patienten im Verlauf der Studie im

Mittel (SD) 6,8 (8,3) Transfusionen erhalten und es wurden durchschnittlich (SD) 11,6 (12,4) EK-Einheiten verabreicht.

4.3.2.3.3.3 Klinische Manifestationen der PNH – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-323: Operationalisierung von klinischen Manifestationen der PNH – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studien-übergreifend (ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201)	Die klinischen Manifestationen der PNH wurden in den Studien ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 durch den Prüfarzt eingeschätzt. Dabei wurde vom Prüfarzt das Vorhandensein bzw. Nichtvorhandensein der folgenden Anzeichen und Symptome dokumentiert: Brustschmerzen, abdominelle Schmerzen, Dyspnoe, Dysphagie, Fatigue und erektile Dysfunktion. Die Einschätzung des Prüfarztes wurde zum Screening und zu den im Protokoll spezifizierten Studienvisiten vorgenommen. Für die a priori geplante Auswertung der Einschätzung durch den Prüfarzt wurden für jede Studienvisite die Veränderungen im Vorhandensein der einzelnen Symptome im Vergleich zur Baseline deskriptiv nach Behandlungsgruppe zusammengefasst.
ALXN1210-PNH-103	Die Einschätzung des Prüfarztes wurde für alle Kohorten zum Screening und jeweils an Tag 1, 8, 15, 22, 29, 43, 57, 85, 113, 141 und 169 (jeweils in einem Zeitfenster von ± 2 Tagen) vorgenommen.
ALXN1210-PNH-201	Die Einschätzung des Prüfarztes wurde für alle Kohorten zum Screening und zu allen Studienvisiten (jeweils in einem Zeitfenster von ± 2 Tagen) vorgenommen.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Da es sich bei den Studien ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 um offene, einarmige Interventionsstudien handelt, die mit einem hohen Risiko der Verzerrung einhergehen, ist auch für den Endpunkt klinische Manifestationen der PNH mit einer hohen Verzerrungswahrscheinlichkeit zu rechnen.

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Für die Analyse wurden die Daten aller Patienten berücksichtigt. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lagen keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor und es wurden keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrung führen können, identifiziert.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für

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

ALXN1210-PNH-103

Tabelle 4-324: Einschätzung des Prüfarztes für das Vorhandensein von klinischen Manifestationen der PNH zur Baseline und bis Tag 169 (Woche 24) aus Studie ALXN1210-PNH-103 (FAS) mit Ravulizumab

Visite	Base-line	Kohorte 1			Kohorte 2			Gesamt		
		N	Einschätzung durch den Prüfarzt		N	Einschätzung durch den Prüfarzt		N	Einschätzung durch den Prüfarzt	
			Ja (%)	Nein (%)		Ja (%)	Nein (%)		Ja (%)	Nein (%)
Brustschmerzen										
Tag 8	Ja	6	0 (0)	0 (0)	5	2 (40,0)	0 (0)	11	2 (18,2)	0 (0)
	Nein		0 (0)	6 (100)		0 (0)	3 (60,0)		0 (0)	9 (81,8)
Tag 15	Ja	6	0 (0)	0 (0)	7	1 (14,3)	2 (28,6)	13	1 (7,7)	2 (15,4)
	Nein		0 (0)	6 (100)		0 (0)	4 (57,1)		0 (0)	10 (76,9)
Tag 22	Ja	6	0 (0)	0 (0)	7	1 (14,3)	2 (28,6)	13	1 (7,7)	2 (15,4)
	Nein		0 (0)	6 (100)		0 (0)	4 (57,1)		0 (0)	10 (76,9)
Tag 29	Ja	6	0 (0)	0 (0)	7	0 (0)	3 (42,9)	13	0 (0)	3 (23,1)
	Nein		0 (0)	6 (100)		0 (0)	4 (57,1)		0 (0)	10 (76,9)
Tag 43	Ja	6	0 (0)	0 (0)	7	0 (0)	3 (42,9)	13	0 (0)	3 (23,1)
	Nein		0 (0)	6 (100)		0 (0)	4 (57,1)		0 (0)	10 (76,9)
Tag 57	Ja	6	0 (0)	0 (0)	7	0 (0)	3 (42,9)	13	0 (0)	3 (23,1)
	Nein		0 (0)	6 (100)		0 (0)	4 (57,1)		0 (0)	10 (76,9)
Tag 85	Ja	6	0 (0)	0 (0)	7	1 (14,3)	2 (28,6)	13	1 (7,7)	2 (15,4)
	Nein		0 (0)	6 (100)		0 (0)	4 (57,1)		0 (0)	10 (76,9)
Tag 113	Ja	6	0 (0)	0 (0)	7	0 (0)	3 (42,9)	13	0 (0)	3 (23,1)
	Nein		0 (0)	6 (100)		0 (0)	4 (57,1)		0 (0)	10 (76,9)
Tag 141	Ja	6	0 (0)	0 (0)	7	0 (0)	3 (42,9)	13	0 (0)	3 (23,1)
	Nein		0 (0)	6 (100)		0 (0)	4 (57,1)		0 (0)	10 (76,9)
Tag 169	Ja	6	0 (0)	0 (0)	7	1 (14,3)	2 (28,6)	13	1 (7,7)	2 (15,4)
	Nein		0 (0)	6 (100)		0 (0)	4 (57,1)		0 (0)	10 (76,9)
Abdominelle Schmerzen										
Tag 8	Ja	6	0 (0)	0 (0)	5	0 (0)	1 (20,0)	11	0 (0)	1 (9,1)
	Nein		0 (0)	6 (100)		0 (0)	4 (80,0)		0 (0)	10 (90,9)

Visite	Base-line	Kohorte 1			Kohorte 2			Gesamt		
		N	Einschätzung durch den Prüfarzt		N	Einschätzung durch den Prüfarzt		N	Einschätzung durch den Prüfarzt	
			Ja (%)	Nein (%)		Ja (%)	Nein (%)		Ja (%)	Nein (%)
Tag 15	Ja	6	0 (0)	0 (0)	7	0 (0)	3 (42,9)	13	0 (0)	3 (23,1)
	Nein		0 (0)	6 (100)		0 (0)	4 (57,1)		0 (0)	10 (76,9)
Tag 22	Ja	6	0 (0)	0 (0)	7	0 (0)	3 (42,9)	13	0 (0)	3 (23,1)
	Nein		0 (0)	6 (100)		0 (0)	4 (57,1)		0 (0)	10 (76,9)
Tag 29	Ja	6	0 (0)	0 (0)	7	0 (0)	3 (42,9)	13	0 (0)	3 (23,1)
	Nein		0 (0)	6 (100)		0 (0)	4 (57,1)		0 (0)	10 (76,9)
Tag 43	Ja	6	0 (0)	0 (0)	7	0 (0)	3 (42,9)	13	0 (0)	3 (23,1)
	Nein		0 (0)	6 (100)		0 (0)	4 (57,1)		0 (0)	10 (76,9)
Tag 57	Ja	6	0 (0)	0 (0)	7	0 (0)	3 (42,9)	13	0 (0)	3 (23,1)
	Nein		0 (0)	6 (100)		0 (0)	4 (57,1)		0 (0)	10 (76,9)
Tag 85	Ja	6	0 (0)	0 (0)	7	0 (0)	3 (42,9)	13	0 (0)	3 (23,1)
	Nein		0 (0)	6 (100)		0 (0)	4 (57,1)		0 (0)	10 (76,9)
Tag 113	Ja	6	0 (0)	0 (0)	7	0 (0)	3 (42,9)	13	0 (0)	3 (23,1)
	Nein		0 (0)	6 (100)		0 (0)	4 (57,1)		0 (0)	10 (76,9)
Tag 141	Ja	6	0 (0)	0 (0)	7	0 (0)	3 (42,9)	13	0 (0)	3 (23,1)
	Nein		0 (0)	6 (100)		0 (0)	4 (57,1)		0 (0)	10 (76,9)
Tag 169	Ja	6	0 (0)	0 (0)	7	0 (0)	3 (42,9)	13	0 (0)	3 (23,1)
	Nein		0 (0)	6 (100)		0 (0)	4 (57,1)		0 (0)	10 (76,9)
Dyspnoe										
Tag 8	Ja	6	4 (66,7)	0 (0)	5	3 (60,0)	0 (0)	11	7 (63,6)	0 (0)
	Nein		0 (0)	2 (33,3)		0 (0)	2 (40,0)		0 (0)	4 (36,4)
Tag 15	Ja	6	4 (66,7)	0 (0)	7	3 (42,9)	0 (0)	13	7 (53,8)	0 (0)
	Nein		0 (0)	2 (33,3)		0 (0)	4 (57,1)		0 (0)	6 (46,2)
Tag 22	Ja	6	2 (33,3)	2 (33,3)	7	2 (28,6)	1 (14,3)	13	4 (30,8)	3 (23,1)
	Nein		0 (0)	2 (33,3)		0 (0)	4 (57,1)		0 (0)	6 (46,2)
Tag 29	Ja	6	2 (33,3)	2 (33,3)	7	2 (28,6)	1 (14,3)	13	4 (30,8)	3 (23,1)
	Nein		0 (0)	2 (33,3)		0 (0)	4 (57,1)		0 (0)	6 (46,2)
Tag 43	Ja	6	2 (33,3)	2 (33,3)	7	2 (28,6)	1 (14,3)	13	4 (30,8)	3 (23,1)
	Nein		0 (0)	2 (33,3)		1 (14,3)	3 (42,9)		1 (7,7)	5 (38,5)

Visite	Base-line	Kohorte 1			Kohorte 2			Gesamt		
		N	Einschätzung durch den Prüfarzt		N	Einschätzung durch den Prüfarzt		N	Einschätzung durch den Prüfarzt	
			Ja (%)	Nein (%)		Ja (%)	Nein (%)		Ja (%)	Nein (%)
Tag 57	Ja	6	2 (33,3)	2 (33,3)	7	2 (28,6)	1 (14,3)	13	4 (30,8)	3 (23,1)
	Nein		0 (0)	2 (33,3)		0 (0)	4 (57,1)		0 (0)	6 (46,2)
Tag 85	Ja	6	2 (33,3)	2 (33,3)	7	2 (28,6)	1 (14,3)	13	4 (30,8)	3 (23,1)
	Nein		0 (0)	2 (33,3)		0 (0)	4 (57,1)		0 (0)	6 (46,2)
Tag 113	Ja	6	3 (50,0)	1 (16,7)	7	2 (28,6)	1 (14,3)	13	5 (38,5)	2 (15,4)
	Nein		0 (0)	2 (33,3)		0 (0)	4 (57,1)		0 (0)	6 (46,2)
Tag 141	Ja	6	2 (33,3)	2 (33,3)	7	2 (28,6)	1 (14,3)	13	4 (30,8)	3 (23,1)
	Nein		0 (0)	2 (33,3)		0 (0)	4 (57,1)		0 (0)	6 (46,2)
Tag 169	Ja	6	2 (33,3)	2 (33,3)	7	2 (28,6)	1 (14,3)	13	4 (30,8)	3 (23,1)
	Nein		0 (0)	2 (33,3)		0 (0)	4 (57,1)		0 (0)	6 (46,2)
Dysphagie										
Tag 8	Ja	6	0 (0)	0 (0)	5	0 (0)	1 (20,0)	11	0 (0)	1 (9,1)
	Nein		0 (0)	6 (100)		0 (0)	4 (80,0)		0 (0)	10 (90,9)
Tag 15	Ja	6	0 (0)	0 (0)	7	0 (0)	1 (14,3)	13	0 (0)	1 (7,7)
	Nein		0 (0)	6 (100)		0 (0)	6 (85,7)		0 (0)	12 (92,3)
Tag 22	Ja	6	0 (0)	0 (0)	7	0 (0)	1 (14,3)	13	0 (0)	1 (7,7)
	Nein		0 (0)	6 (100)		0 (0)	6 (85,7)		0 (0)	12 (92,3)
Tag 29	Ja	6	0 (0)	0 (0)	7	0 (0)	1 (14,3)	13	0 (0)	1 (7,7)
	Nein		0 (0)	6 (100)		0 (0)	6 (85,7)		0 (0)	12 (92,3)
Tag 43	Ja	6	0 (0)	0 (0)	7	1 (14,3)	0 (0)	13	1 (7,7)	0 (0)
	Nein		0 (0)	6 (100)		0 (0)	6 (85,7)		0 (0)	12 (92,3)
Tag 57	Ja	6	0 (0)	0 (0)	7	0 (0)	1 (14,3)	13	0 (0)	1 (7,7)
	Nein		0 (0)	6 (100)		1 (14,3)	5 (71,4)		1 (7,7)	11 (84,6)
Tag 85	Ja	6	0 (0)	0 (0)	7	0 (0)	1 (14,3)	13	0 (0)	1 (7,7)
	Nein		0 (0)	6 (100)		0 (0)	6 (85,7)		0 (0)	12 (92,3)
Tag 113	Ja	6	0 (0)	0 (0)	7	0 (0)	1 (14,3)	13	0 (0)	1 (7,7)
	Nein		0 (0)	6 (100)		0 (0)	6 (85,7)		0 (0)	12 (92,3)
Tag 141	Ja	6	0 (0)	0 (0)	7	0 (0)	1 (14,3)	13	0 (0)	1 (7,7)
	Nein		0 (0)	6 (100)		0 (0)	6 (85,7)		0 (0)	12 (92,3)

Visite	Base-line	Kohorte 1			Kohorte 2			Gesamt		
		N	Einschätzung durch den Prüfarzt		N	Einschätzung durch den Prüfarzt		N	Einschätzung durch den Prüfarzt	
			Ja (%)	Nein (%)		Ja (%)	Nein (%)		Ja (%)	Nein (%)
Tag 169	Ja	6	0 (0)	0 (0)	7	0 (0)	1 (14,3)	13	0 (0)	1 (7,7)
	Nein		0 (0)	6 (100)		0 (0)	6 (85,7)		0 (0)	12 (92,3)
Fatigue										
Tag 8	Ja	6	5 (83,3)	0 (0)	5	3 (60,0)	0 (0)	11	8 (72,7)	0 (0)
	Nein		0 (0)	1 (16,7)		0 (0)	2 (40,0)		0 (0)	3 (27,3)
Tag 15	Ja	6	5 (83,3)	0 (0)	7	4 (57,1)	0 (0)	13	9 (69,2)	0 (0)
	Nein		1 (16,7)	0 (0)		0 (0)	3 (42,9)		1 (7,7)	3 (23,1)
Tag 22	Ja	6	4 (66,7)	1 (16,7)	7	3 (42,9)	1 (14,3)	13	7 (53,8)	2 (15,4)
	Nein		1 (16,7)	0 (0)		0 (0)	3 (42,9)		1 (7,7)	3 (23,1)
Tag 29	Ja	6	4 (66,7)	1 (16,7)	7	3 (42,9)	1 (14,3)	13	7 (53,8)	2 (15,4)
			0 (0)	0 (0)		0 (0)	3 (42,9)		1 (7,7)	3 (23,1)
Tag 43	Ja	6	4 (66,7)	1 (16,7)	7	3 (42,9)	1 (14,3)	13	7 (53,8)	2 (15,4)
	Nein		0 (0)	1 (16,7)		1 (14,3)	2 (28,6)		1 (7,7)	3 (23,1)
Tag 57	Ja	6	3 (50,0)	2 (33,3)	7	3 (42,9)	1 (14,3)	13	6 (46,2)	3 (23,1)
	Nein		1 (16,7)	0 (0)		1 (14,3)	2 (28,6)		2 (15,4)	2 (15,4)
Tag 85	Ja	6	4 (66,7)	1 (16,7)	7	3 (42,9)	1 (14,3)	13	7 (53,8)	2 (15,4)
	Nein		0 (0)	1 (16,7)		1 (14,3)	2 (28,6)		1 (7,7)	3 (23,1)
Tag 113	Ja	6	5 (83,3)	0 (0)	7	3 (42,9)	1 (14,3)	13	8 (61,5)	1 (7,7)
	Nein		0 (0)	1 (16,7)		0 (0)	3 (42,9)		0 (0)	4 (30,8)
Tag 141	Ja	6	5 (83,3)	0 (0)	7	3 (42,9)	1 (14,3)	13	8 (61,5)	1 (7,7)
	Nein		0 (0)	1 (16,7)		0 (0)	3 (42,9)		0 (0)	4 (30,8)
Tag 169	Ja	6	4 (66,7)	1 (16,7)	7	3 (42,9)	1 (14,3)	13	7 (53,8)	2 (15,4)
	Nein		0 (0)	1 (16,7)		0 (0)	3 (42,9)		0 (0)	4 (30,8)
Erektile Dysfunktion										
Tag 8	Ja	6	1 (16,7)	0 (0)	5	1 (20,0)	0 (0)	11	2 (18,2)	0 (0)
	Nein		0 (0)	3 (50,0)		0 (0)	1 (20,0)		0 (0)	4 (36,4)
Tag 15	Ja	6	1 (16,7)	0 (0)	7	1 (14,3)	0 (0)	13	2 (15,4)	0 (0)
	Nein		0 (0)	3 (50,0)		0 (0)	1 (14,3)		0 (0)	4 (30,8)
Tag 22	Ja	6	1 (16,7)	0 (0)	7	1 (14,3)	0 (0)	13	2 (15,4)	0 (0)

Visite	Base-line	Kohorte 1			Kohorte 2			Gesamt		
		N	Einschätzung durch den Prüfarzt		N	Einschätzung durch den Prüfarzt		N	Einschätzung durch den Prüfarzt	
			Ja (%)	Nein (%)		Ja (%)	Nein (%)		Ja (%)	Nein (%)
	Nein		0 (0)	3 (50,0)		0 (0)	1 (14,3)		0 (0)	4 (30,8)
Tag 29	Ja	6	1 (16,7)	0 (0)	7	1 (14,3)	0 (0)	13	2 (15,4)	0 (0)
	Nein		0 (0)	3 (50,0)		0 (0)	1 (14,3)		0 (0)	4 (30,8)
Tag 43	Ja	6	1 (16,7)	0 (0)	7	1 (14,3)	0 (0)	13	2 (15,4)	0 (0)
	Nein		0 (0)	3 (50,0)		0 (0)	1 (14,3)		0 (0)	4 (30,8)
Tag 57	Ja	6	1 (16,7)	0 (0)	7	0 (0)	1 (14,3)	13	1 (7,7)	1 (7,7)
	Nein		0 (0)	3 (50,0)		0 (0)	1 (14,3)		0 (0)	4 (30,8)
Tag 85	Ja	6	1 (16,7)	0 (0)	7	1 (14,3)	0 (0)	13	2 (15,4)	0 (0)
	Nein		0 (0)	3 (50,0)		0 (0)	1 (14,3)		0 (0)	4 (30,8)
Tag 113	Ja	6	1 (16,7)	0 (0)	7	1 (14,3)	0 (0)	13	2 (15,4)	0 (0)
	Nein		0 (0)	3 (50,0)		0 (0)	1 (14,3)		0 (0)	4 (30,8)
Tag 141	Ja	6	1 (16,7)	0 (0)	7	1 (14,3)	0 (0)	13	2 (15,4)	0 (0)
	Nein		0 (0)	3 (50,0)		0 (0)	1 (14,3)		0 (0)	4 (30,8)
Tag 169	Ja	6	0 (0)	1 (16,7)	7	1 (14,3)	0 (0)	13	1 (7,7)	1 (7,7)
	Nein		0 (0)	3 (50,0)		0 (0)	1 (14,3)		0 (0)	4 (30,8)

Kohorte 1 beinhaltet Kohorte 1a und 1b.
Die Erhaltungsdosis war 900 mg für Kohorte 1 und 1800 mg für Kohorte 2.
Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.
Für das Symptom erektile Dysfunktion wurden nur die Angaben für männliche Patienten berücksichtigt.

In Tabelle 4-324 sind die Einschätzungen durch den Prüfarzt zur Erfassung der klinischen Manifestationen der PNH unter der Behandlung mit Ravulizumab in Form der Symptome Brustschmerzen, abdominelle Schmerzen, Dyspnoe, Dysphagie, Fatigue und erektile Dysfunktion für alle Visiten bis einschließlich Tag 169 (Woche 24) für die Kohorten 1 und 2 sowie für die Gesamtpopulation der Studie ALXN1210-PNH-103 dargestellt.

Bei den Patienten, bei denen nach Einschätzung des Prüfarztes das Symptom Brustschmerzen zur Baseline vorlag, waren die Brustschmerzen bei 2 von 3 Patienten (15,4 % der Gesamtpatientenanzahl) an Tag 169 nicht mehr vorhanden. Bei 10 Patienten (76,9 %) lag das Symptom an Tag 169 nach Einschätzung des Prüfarztes auch weiterhin nicht vor.

Für das Symptom abdominelle Schmerzen waren bei allen 3 Patienten (23,1 %), bei denen nach Einschätzung des Prüfarztes das Symptom abdominelle Schmerzen zur Baseline vorlag,

die abdominellen Schmerzen an Tag 169 nicht mehr vorhanden. Bei 10 Patienten (76,9 %) lag das Symptom an Tag 169 nach Einschätzung des Prüfarztes auch weiterhin nicht vor.

Eine Verbesserung der Symptomatik durch die Behandlung mit Ravulizumab ergab sich ebenso für das Symptom Dyspnoe. Hier war nach Einschätzung des Prüfarztes bei 3 von 7 Patienten (23,1 %) an Tag 169 Dyspnoe im Vergleich zur Baseline nicht mehr vorhanden. Bei 6 Patienten (46,2 %) lag das Symptom an Tag 169 nach Einschätzung des Prüfarztes auch weiterhin nicht vor

Ähnliche Ergebnisse wurden für das Symptom Dysphagie erzielt. Hier war nach Einschätzung des Prüfarztes bei dem Patienten (7,7 %), der das Symptom zur Baseline aufwies, das Symptom an Tag 169 nicht mehr vorhanden. Im Gegensatz dazu lag das Symptom Dysphagie bei den verbleibenden 12 Patienten (92,3 %) auch weiterhin nicht vor.

Bei 2 von 9 Patienten (15,4 %) war nach Einschätzung des Prüfarztes das Symptom Fatigue an Tag 169 im Vergleich zur Baseline nicht mehr vorhanden. Bei 4 Patienten (30,8 %), bei denen Fatigue zur Baseline nicht vorhanden war, lag das Symptom Fatigue an Tag 169 auch weiterhin nicht vor.

Nach Einschätzung des Prüfarztes lag zur Baseline bei 2 Patienten eine erektile Dysfunktion vor. Bei einem dieser Patienten war dieses Symptom an Tag 169 nicht mehr vorhanden. Bei den verbleibenden 4 Patienten lag an Tag 169 auch weiterhin keine erektile Dysfunktion vor.

Das Neuauftreten von Symptomen wurde im Studienverlauf nur vereinzelt beobachtet. Insgesamt zeigte sich unter der Behandlung mit Ravulizumab eine Verbesserung der mit PNH assoziierten Symptomatik.

ALXN1210-PNH-201

Tabelle 4-325: Einschätzung des Prüfarztes für das Vorhandensein von klinischen Manifestationen der PNH zur Baseline und bis Tag 281 (Woche 40) aus ALXN1210-PNH-201 (FAS) mit Ravulizumab

Visite	Base-line	Kohorte 1			Kohorte 2			Kohorte 3			Kohorte 4			Gesamt		
		N	Einschätzung durch den Prüfarzt		N	Einschätzung durch den Prüfarzt		N	Einschätzung durch den Prüfarzt		N	Einschätzung durch den Prüfarzt		N	Einschätzung durch den Prüfarzt	
			Ja (%)	Nein (%)		Ja (%)	Nein (%)		Ja (%)	Nein (%)		Ja (%)	Nein (%)		Ja (%)	Nein (%)
Brustschmerzen																
Tag 7	Ja	6	0 (0,0)	1 (16,7)	6	0 (0,0)	0 (0,0)	7	0 (0,0)	2 (28,6)	7	0 (0,0)	0 (0,0)	26	0 (0,0)	3 (11,5)
	Nein		1 (16,7)	4 (66,7)		1 (16,7)	5 (83,3)		0 (0,0)	5 (71,4)		0 (0,0)	7 (100)		2 (7,7)	21 (80,8)
Tag 15	Ja	6	0 (0,0)	1 (16,7)	5	0 (0,0)	0 (0,0)	7	0 (0,0)	2 (28,6)	7	0 (0,0)	0 (0,0)	25	0 (0,0)	3 (12,0)
	Nein		1 (16,7)	4 (66,7)		1 (20,0)	4 (80,0)		0 (0,0)	5 (71,4)		0 (0,0)	7 (100)		2 (8,0)	20 (80,0)
Tag 22	Ja	6	0 (0,0)	1 (16,7)	6	0 (0,0)	0 (0,0)	7	0 (0,0)	2 (28,6)	7	0 (0,0)	0 (0,0)	26	0 (0,0)	3 (11,5)
	Nein		1 (16,7)	4 (66,7)		0 (0,0)	6 (100)		0 (0,0)	5 (71,4)		0 (0,0)	7 (100)		1 (3,8)	22 (84,6)
Tag 29	Ja	6	0 (0,0)	1 (16,7)	6	0 (0,0)	0 (0,0)	7	0 (0,0)	2 (28,6)	7	0 (0,0)	0 (0,0)	26	0 (0,0)	3 (11,5)
	Nein		0 (0,0)	5 (83,3)		0 (0,0)	6 (100)		0 (0,0)	5 (71,4)		0 (0,0)	7 (100)		0 (0,0)	23 (88,5)
Tag 43	Ja	6	0 (0,0)	1 (16,7)	6	0 (0,0)	0 (0,0)	7	0 (0,0)	2 (28,6)	7	0 (0,0)	0 (0,0)	26	0 (0,0)	3 (11,5)
	Nein		0 (0,0)	5 (83,3)		0 (0,0)	6 (100)		0 (0,0)	5 (71,4)		0 (0,0)	7 (100)		0 (0,0)	23 (88,5)
Tag 57	Ja	6	0 (0,0)	1 (16,7)	6	0 (0,0)	0 (0,0)	7	0 (0,0)	2 (28,6)	7	0 (0,0)	0 (0,0)	26	0 (0,0)	3 (11,5)
	Nein		0 (0,0)	5 (83,3)		0 (0,0)	6 (100)		0 (0,0)	5 (71,4)		0 (0,0)	7 (100)		0 (0,0)	23 (88,5)
Tag 85	Ja	6	0 (0,0)	1 (16,7)	6	0 (0,0)	0 (0,0)	7	0 (0,0)	2 (28,6)	7	0 (0,0)	0 (0,0)	26	0 (0,0)	3 (11,5)
	Nein		0 (0,0)	5 (83,3)		0 (0,0)	6 (100)		0 (0,0)	5 (71,4)		0 (0,0)	7 (100)		0 (0,0)	23 (88,5)

Visite	Base-line	Kohorte 1			Kohorte 2			Kohorte 3			Kohorte 4			Gesamt		
		N	Einschätzung durch den Prüfarzt		N	Einschätzung durch den Prüfarzt		N	Einschätzung durch den Prüfarzt		N	Einschätzung durch den Prüfarzt		N	Einschätzung durch den Prüfarzt	
			Ja (%)	Nein (%)		Ja (%)	Nein (%)		Ja (%)	Nein (%)		Ja (%)	Nein (%)		Ja (%)	Nein (%)
Tag 113	Ja	6	0 (0,0)	1 (16,7)	6	0 (0,0)	0 (0,0)	6	0 (0,0)	2 (33,3)	7	0 (0,0)	0 (0,0)	25	0 (0,0)	3 (12,0)
	Nein		0 (0,0)	5 (83,3)		0 (0,0)	6 (100)		0 (0,0)	4 (66,7)		0 (0,0)	7 (100)		0 (0,0)	22 (88,0)
Tag 127	Ja	6	0 (0,0)	1 (16,7)	6	0 (0,0)	0 (0,0)	7	0 (0,0)	2 (28,6)	7	0 (0,0)	0 (0,0)	26	0 (0,0)	3 (11,5)
	Nein		0 (0,0)	5 (83,3)		0 (0,0)	6 (100)		0 (0,0)	5 (71,4)		0 (0,0)	7 (100)		0 (0,0)	23 (88,5)
Tag 141	Ja	6	1 (16,7)	0 (0,0)	5	0 (0,0)	0 (0,0)	7	0 (0,0)	2 (28,6)	7	0 (0,0)	0 (0,0)	25	1 (4,0)	2 (8,0)
	Nein		0 (0,0)	5 (83,3)		0 (0,0)	5 (100)		0 (0,0)	5 (71,4)		0 (0,0)	7 (100)		0 (0,0)	22 (88,0)
Tag 169	Ja	6	1 (16,7)	0 (0,0)	6	0 (0,0)	0 (0,0)	7	0 (0,0)	2 (28,6)	7	0 (0,0)	0 (0,0)	26	1 (3,8)	2 (7,7)
	Nein		0 (0,0)	5 (83,3)		0 (0,0)	6 (100)		0 (0,0)	5 (71,4)		0 (0,0)	7 (100)		0 (0,0)	23 (88,5)
Tag 197	Ja	6	0 (0,0)	1 (16,7)	6	0 (0,0)	0 (0,0)	7	0 (0,0)	2 (28,6)	7	0 (0,0)	0 (0,0)	26	0 (0,0)	3 (11,5)
	Nein		0 (0,0)	5 (83,3)		0 (0,0)	6 (100)		0 (0,0)	5 (71,4)		0 (0,0)	7 (100)		0 (0,0)	23 (88,5)
Tag 211	Ja	6	0 (0,0)	1 (16,7)	6	0 (0,0)	0 (0,0)	6	0 (0,0)	2 (33,3)	7	0 (0,0)	0 (0,0)	25	0 (0,0)	3 (12,0)
	Nein		0 (0,0)	5 (83,3)		0 (0,0)	6 (100)		0 (0,0)	4 (66,7)		0 (0,0)	7 (100)		0 (0,0)	22 (88,0)
Tag 225	Ja	6	0 (0,0)	1 (16,7)	6	0 (0,0)	0 (0,0)	6	0 (0,0)	1 (16,7)	7	0 (0,0)	0 (0,0)	25	0 (0,0)	2 (8,0)
	Nein		0 (0,0)	5 (83,3)		0 (0,0)	6 (100)		0 (0,0)	5 (83,3)		0 (0,0)	7 (100)		0 (0,0)	23 (92,0)
Tag 253	Ja	6	0 (0,0)	1 (16,7)	6	0 (0,0)	0 (0,0)	7	0 (0,0)	2 (28,6)	7	0 (0,0)	0 (0,0)	26	0 (0,0)	3 (11,5)
	Nein		0 (0,0)	5 (83,3)		0 (0,0)	6 (100)		0 (0,0)	5 (71,4)		0 (0,0)	7 (100)		0 (0,0)	23 (88,5)
Tag 281	Ja	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6	0 (0,0)	0 (0,0)	6	0 (0,0)	0 (0,0)
	Nein		-	-		-	-		-	-		0 (0,0)	6 (100)		0 (0,0)	6 (100)

Visite	Base-line	Kohorte 1			Kohorte 2			Kohorte 3			Kohorte 4			Gesamt		
		N	Einschätzung durch den Prüfarzt		N	Einschätzung durch den Prüfarzt		N	Einschätzung durch den Prüfarzt		N	Einschätzung durch den Prüfarzt		N	Einschätzung durch den Prüfarzt	
			Ja (%)	Nein (%)		Ja (%)	Nein (%)		Ja (%)	Nein (%)		Ja (%)	Nein (%)		Ja (%)	Nein (%)
Abdominelle Schmerzen																
Tag 7	Ja	6	1 (16,7)	0 (0,0)	6	0 (0,0)	1 (16,7)	7	0 (0,0)	1 (14,3)	7	0 (0,0)	0 (0,0)	26	1 (3,8)	2 (7,7)
	Nein		0 (0,0)	5 (83,3)		0 (0,0)	5 (83,3)		0 (0,0)	6 (85,7)		0 (0,0)	7 (100)		0 (0,0)	23 (88,5)
Tag 15	Ja	6	1 (16,7)	0 (0,0)	5	0 (0,0)	1 (20,0)	7	0 (0,0)	1 (14,3)	7	0 (0,0)	0 (0,0)	25	1 (4,0)	2 (8,0)
	Nein		0 (0,0)	5 (83,3)		0 (0,0)	4 (80,0)		0 (0,0)	6 (85,7)		0 (0,0)	7 (100)		0 (0,0)	22 (88,0)
Tag 22	Ja	6	0 (0,0)	1 (16,7)	6	0 (0,0)	1 (16,7)	7	0 (0,0)	1 (14,3)	7	0 (0,0)	0 (0,0)	26	0 (0,0)	3 (11,5)
	Nein		0 (0,0)	5 (83,3)		0 (0,0)	5 (83,3)		0 (0,0)	6 (85,7)		0 (0,0)	7 (100)		0 (0,0)	23 (88,5)
Tag 29	Ja	6	0 (0,0)	1 (16,7)	6	1 (16,7)	0 (0,0)	7	0 (0,0)	1 (14,3)	7	0 (0,0)	0 (0,0)	26	1 (3,8)	2 (7,7)
	Nein		0 (0,0)	5 (83,3)		0 (0,0)	5 (83,3)		0 (0,0)	6 (85,7)		1 (14,3)	6 (85,7)		1 (3,8)	22 (84,6)
Tag 43	Ja	6	0 (0,0)	1 (16,7)	6	0 (0,0)	1 (16,7)	7	0 (0,0)	1 (14,3)	7	0 (0,0)	0 (0,0)	26	0 (0,0)	3 (11,5)
	Nein		0 (0,0)	5 (83,3)		0 (0,0)	5 (83,3)		0 (0,0)	6 (85,7)		0 (0,0)	7 (100)		0 (0,0)	23 (88,5)
Tag 57	Ja	6	0 (0,0)	1 (16,7)	6	0 (0,0)	1 (16,7)	7	0 (0,0)	1 (14,3)	7	0 (0,0)	0 (0,0)	26	0 (0,0)	3 (11,5)
	Nein		0 (0,0)	5 (83,3)		0 (0,0)	5 (83,3)		0 (0,0)	6 (85,7)		0 (0,0)	7 (100)		0 (0,0)	23 (88,5)
Tag 85	Ja	6	0 (0,0)	1 (16,7)	6	0 (0,0)	1 (16,7)	7	0 (0,0)	1 (14,3)	7	0 (0,0)	0 (0,0)	26	0 (0,0)	3 (11,5)
	Nein		0 (0,0)	5 (83,3)		0 (0,0)	5 (83,3)		0 (0,0)	6 (85,7)		0 (0,0)	7 (100)		0 (0,0)	23 (88,5)
Tag 113	Ja	6	0 (0,0)	1 (16,7)	6	0 (0,0)	1 (16,7)	6	0 (0,0)	1 (16,7)	7	0 (0,0)	0 (0,0)	25	0 (0,0)	3 (12,0)
	Nein		1 (16,7)	4 (66,7)		0 (0,0)	5 (83,3)		0 (0,0)	5 (83,3)		0 (0,0)	7 (100)		1 (4,0)	21 (84,0)
Tag	Ja	6	0 (0,0)	1 (16,7)	6	0 (0,0)	1 (16,7)	7	0 (0,0)	1 (14,3)	7	0 (0,0)	0 (0,0)	26	0 (0,0)	3 (11,5)

Visite	Base-line	Kohorte 1			Kohorte 2			Kohorte 3			Kohorte 4			Gesamt		
		N	Einschätzung durch den Prüfarzt		N	Einschätzung durch den Prüfarzt		N	Einschätzung durch den Prüfarzt		N	Einschätzung durch den Prüfarzt		N	Einschätzung durch den Prüfarzt	
			Ja (%)	Nein (%)		Ja (%)	Nein (%)		Ja (%)	Nein (%)		Ja (%)	Nein (%)		Ja (%)	Nein (%)
127	Nein		0 (0,0)	5 (83,3)		0 (0,0)	5 (83,3)		0 (0,0)	6 (85,7)		0 (0,0)	7 (100)		0 (0,0)	23 (88,5)
Tag 141	Ja	6	0 (0,0)	1 (16,7)	5	0 (0,0)	1 (20,0)	7	0 (0,0)	1 (14,3)	7	0 (0,0)	0 (0,0)	25	0 (0,0)	3 (12,0)
	Nein		0 (0,0)	5 (83,3)		0 (0,0)	4 (80,0)		0 (0,0)	6 (85,7)		0 (0,0)	7 (100)		0 (0,0)	22 (88,0)
Tag 169	Ja	6	0 (0,0)	1 (16,7)	6	0 (0,0)	1 (16,7)	7	0 (0,0)	1 (14,3)	7	0 (0,0)	0 (0,0)	26	0 (0,0)	3 (11,5)
	Nein		1 (16,7)	4 (66,7)		0 (0,0)	5 (83,3)		0 (0,0)	6 (85,7)		0 (0,0)	7 (100)		1 (3,8)	22 (84,6)
Tag 197	Ja	6	0 (0,0)	1 (16,7)	6	0 (0,0)	1 (16,7)	7	0 (0,0)	1 (14,3)	7	0 (0,0)	0 (0,0)	26	0 (0,0)	3 (11,5)
	Nein		0 (0,0)	5 (83,3)		0 (0,0)	5 (83,3)		0 (0,0)	6 (85,7)		0 (0,0)	7 (100)		0 (0,0)	23 (88,5)
Tag 211	Ja	6	0 (0,0)	1 (16,7)	6	0 (0,0)	1 (16,7)	6	0 (0,0)	1 (16,7)	7	0 (0,0)	0 (0,0)	25	0 (0,0)	3 (12,0)
	Nein		0 (0,0)	5 (83,3)		0 (0,0)	5 (83,3)		0 (0,0)	5 (83,3)		1 (14,3)	6 (85,7)		1 (4,0)	21 (84,0)
Tag 225	Ja	6	0 (0,0)	1 (16,7)	6	0 (0,0)	1 (16,7)	6	0 (0,0)	1 (16,7)	7	0 (0,0)	0 (0,0)	25	0 (0,0)	3 (12,0)
	Nein		0 (0,0)	5 (83,3)		0 (0,0)	5 (83,3)		0 (0,0)	5 (83,3)		0 (0,0)	7 (100)		0 (0,0)	22 (88,0)
Tag 253	Ja	6	0 (0,0)	1 (16,7)	6	0 (0,0)	1 (16,7)	7	0 (0,0)	1 (14,3)	7	0 (0,0)	0 (0,0)	26	0 (0,0)	3 (11,5)
	Nein		0 (0,0)	5 (83,3)		0 (0,0)	5 (83,3)		0 (0,0)	6 (85,7)		0 (0,0)	7 (100)		0 (0,0)	23 (88,5)
Tag 281	Ja	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6	0 (0,0)	0 (0,0)	6	0 (0,0)	0 (0,0)
	Nein		-	-		-	-		-	-		0 (0,0)	6 (100)		0 (0,0)	6 (100)
Dyspnoe																
Tag 7	Ja	6	1 (16,7)	0 (0,0)	6	1 (16,7)	0 (0,0)	7	3 (42,9)	1 (14,3)	7	1 (14,3)	2 (28,6)	26	6 (23,1)	3 (11,5)
	Nein		2 (33,3)	3 (50,0)		1 (16,7)	4 (66,7)		0 (0,0)	3 (42,9)		1 (14,3)	3 (42,9)		4 (15,4)	13 (50,0)

Visite	Base-line	Kohorte 1			Kohorte 2			Kohorte 3			Kohorte 4			Gesamt		
		N	Einschätzung durch den Prüfarzt		N	Einschätzung durch den Prüfarzt		N	Einschätzung durch den Prüfarzt		N	Einschätzung durch den Prüfarzt		N	Einschätzung durch den Prüfarzt	
			Ja (%)	Nein (%)		Ja (%)	Nein (%)		Ja (%)	Nein (%)		Ja (%)	Nein (%)		Ja (%)	Nein (%)
Tag 15	Ja	6	0 (0,0)	1 (16,7)	5	0 (0,0)	1 (20,0)	7	3 (42,9)	1 (14,3)	7	2 (28,6)	1 (14,3)	25	5 (20,0)	4 (16,0)
	Nein		0 (0,0)	5 (83,3)		0 (0,0)	4 (80,0)		0 (0,0)	3 (42,9)		0 (0,0)	4 (57,1)		0 (0,0)	16 (64,0)
Tag 22	Ja	6	0 (0,0)	1 (16,7)	6	0 (0,0)	1 (16,7)	7	3 (42,9)	1 (14,3)	7	2 (28,6)	1 (14,3)	26	5 (19,2)	4 (15,4)
	Nein		1 (16,7)	4 (66,7)		0 (0,0)	5 (83,3)		0 (0,0)	3 (42,9)		0 (0,0)	4 (57,1)		1 (3,8)	16 (61,5)
Tag 29	Ja	6	0 (0,0)	1 (16,7)	6	0 (0,0)	1 (16,7)	7	3 (42,9)	1 (14,3)	7	0 (0,0)	3 (42,9)	26	3 (11,5)	6 (23,1)
	Nein		0 (0,0)	5 (83,3)		0 (0,0)	5 (83,3)		0 (0,0)	3 (42,9)		0 (0,0)	4 (57,1)		0 (0,0)	17 (65,4)
Tag 43	Ja	6	0 (0,0)	1 (16,7)	6	0 (0,0)	1 (16,7)	7	2 (28,6)	2 (28,6)	7	2 (28,6)	1 (14,3)	26	4 (15,4)	5 (19,2)
	Nein		0 (0,0)	5 (83,3)		0 (0,0)	5 (83,3)		0 (0,0)	3 (42,9)		0 (0,0)	4 (57,1)		0 (0,0)	17 (65,4)
Tag 57	Ja	6	0 (0,0)	1 (16,7)	6	0 (0,0)	1 (16,7)	7	1 (14,3)	3 (42,9)	7	1 (14,3)	2 (28,6)	26	2 (7,7)	7 (26,9)
	Nein		0 (0,0)	5 (83,3)		1 (16,7)	4 (66,7)		0 (0,0)	3 (42,9)		0 (0,0)	4 (57,1)		1 (3,8)	16 (61,5)
Tag 85	Ja	6	0 (0,0)	1 (16,7)	6	0 (0,0)	1 (16,7)	7	1 (14,3)	3 (42,9)	7	0 (0,0)	3 (42,9)	26	1 (3,8)	8 (30,8)
	Nein		0 (0,0)	5 (83,3)		0 (0,0)	5 (83,3)		0 (0,0)	3 (42,9)		0 (0,0)	4 (57,1)		0 (0,0)	17 (65,4)
Tag 113	Ja	6	0 (0,0)	1 (16,7)	6	0 (0,0)	1 (16,7)	6	1 (16,7)	3 (50,0)	7	1 (14,3)	2 (28,6)	25	2 (8,0)	7 (28,0)
	Nein		0 (0,0)	5 (83,3)		0 (0,0)	5 (83,3)		0 (0,0)	2 (33,3)		0 (0,0)	4 (57,1)		0 (0,0)	16 (64,0)
Tag 127	Ja	6	0 (0,0)	1 (16,7)	6	0 (0,0)	1 (16,7)	7	1 (14,3)	3 (42,9)	7	1 (14,3)	2 (28,6)	26	2 (7,7)	7 (26,9)
	Nein		1 (16,7)	4 (66,7)		0 (0,0)	5 (83,3)		0 (0,0)	3 (42,9)		0 (0,0)	4 (57,1)		1 (3,8)	16 (61,5)
Tag 141	Ja	6	0 (0,0)	1 (16,7)	5	0 (0,0)	1 (20,0)	7	1 (14,3)	3 (42,9)	7	1 (14,3)	2 (28,6)	25	2 (8,0)	7 (28,0)
	Nein		0 (0,0)	5 (83,3)		0 (0,0)	4 (80,0)		0 (0,0)	3 (42,9)		0 (0,0)	4 (57,1)		0 (0,0)	16 (64,0)

Visite	Base-line	Kohorte 1			Kohorte 2			Kohorte 3			Kohorte 4			Gesamt		
		N	Einschätzung durch den Prüfarzt		N	Einschätzung durch den Prüfarzt		N	Einschätzung durch den Prüfarzt		N	Einschätzung durch den Prüfarzt		N	Einschätzung durch den Prüfarzt	
			Ja (%)	Nein (%)		Ja (%)	Nein (%)		Ja (%)	Nein (%)		Ja (%)	Nein (%)		Ja (%)	Nein (%)
Tag 169	Ja	6	1 (16,7)	0 (0,0)	6	0 (0,0)	1 (16,7)	7	1 (14,3)	3 (42,9)	7	1 (14,3)	2 (28,6)	26	3 (11,5)	6 (23,1)
	Nein		1 (16,7)	4 (66,7)		1 (16,7)	4 (66,7)		0 (0,0)	3 (42,9)		0 (0,0)	4 (57,1)		2 (7,7)	15 (57,7)
Tag 197	Ja	6	0 (0,0)	1 (16,7)	6	0 (0,0)	1 (16,7)	7	0 (0,0)	4 (57,1)	7	1 (14,3)	2 (28,6)	26	1 (3,8)	8 (30,8)
	Nein		0 (0,0)	5 (83,3)		1 (16,7)	4 (66,7)		0 (0,0)	3 (42,9)		0 (0,0)	4 (57,1)		1 (3,8)	16 (61,5)
Tag 211	Ja	6	0 (0,0)	1 (16,7)	6	0 (0,0)	1 (16,7)	6	0 (0,0)	4 (66,7)	7	1 (14,3)	2 (28,6)	25	1 (4,0)	8 (32,0)
	Nein		0 (0,0)	5 (83,3)		0 (0,0)	5 (83,3)		0 (0,0)	2 (33,3)		0 (0,0)	4 (57,1)		0 (0,0)	16 (64,0)
Tag 225	Ja	6	0 (0,0)	1 (16,7)	6	0 (0,0)	1 (16,7)	6	0 (0,0)	3 (50,0)	7	1 (14,3)	2 (28,6)	25	1 (4,0)	7 (28,0)
	Nein		0 (0,0)	5 (83,3)		0 (0,0)	5 (83,3)		0 (0,0)	3 (50,0)		0 (0,0)	4 (57,1)		0 (0,0)	17 (68,0)
Tag 253	Ja	6	0 (0,0)	1 (16,7)	6	0 (0,0)	1 (16,7)	7	0 (0,0)	4 (57,1)	7	1 (14,3)	2 (28,6)	26	1 (3,8)	8 (30,8)
	Nein		0 (0,0)	5 (83,3)		0 (0,0)	5 (83,3)		0 (0,0)	3 (42,9)		0 (0,0)	4 (57,1)		0 (0,0)	17 (65,4)
Tag 281	Ja	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6	1 (16,7)	2 (33,3)	6	1 (16,7)	2 (33,3)
	Nein		-	-		-	-		-	-		0 (0,0)	3 (50,0)		0 (0,0)	3 (50,0)
Dysphagie																
Tag 7	Ja	6	0 (0,0)	0 (0,0)	6	1 (16,7)	0 (0,0)	7	0 (0,0)	1 (14,3)	7	0 (0,0)	1 (14,3)	26	1 (3,8)	2 (7,7)
	Nein		0 (0,0)	6 (100)		0 (0,0)	5 (83,3)		0 (0,0)	6 (85,7)		0 (0,0)	6 (85,7)		0 (0,0)	23 (88,5)
Tag 15	Ja	6	0 (0,0)	0 (0,0)	5	1 (20,0)	0 (0,0)	7	0 (0,0)	1 (14,3)	7	0 (0,0)	1 (14,3)	25	1 (4,0)	2 (8,0)
	Nein		0 (0,0)	6 (100)		0 (0,0)	4 (80,0)		0 (0,0)	6 (85,7)		0 (0,0)	6 (85,7)		0 (0,0)	22 (88,0)
Tag	Ja	6	0 (0,0)	0 (0,0)	6	1 (16,7)	0 (0,0)	7	0 (0,0)	1 (14,3)	7	0 (0,0)	1 (14,3)	26	1 (3,8)	2 (7,7)

Visite	Base-line	Kohorte 1			Kohorte 2			Kohorte 3			Kohorte 4			Gesamt		
		N	Einschätzung durch den Prüfarzt		N	Einschätzung durch den Prüfarzt		N	Einschätzung durch den Prüfarzt		N	Einschätzung durch den Prüfarzt		N	Einschätzung durch den Prüfarzt	
			Ja (%)	Nein (%)		Ja (%)	Nein (%)		Ja (%)	Nein (%)		Ja (%)	Nein (%)		Ja (%)	Nein (%)
22	Nein		0 (0,0)	6 (100)		0 (0,0)	5 (83,3)		0 (0,0)	6 (85,7)		0 (0,0)	6 (85,7)		0 (0,0)	23 (88,5)
Tag 29	Ja	6	0 (0,0)	0 (0,0)	6	1 (16,7)	0 (0,0)	7	0 (0,0)	1 (14,3)	7	0 (0,0)	1 (14,3)	26	1 (3,8)	2 (7,7)
	Nein		0 (0,0)	6 (100)		0 (0,0)	5 (83,3)		0 (0,0)	6 (85,7)		0 (0,0)	6 (85,7)		0 (0,0)	23 (88,5)
Tag 43	Ja	6	0 (0,0)	0 (0,0)	6	0 (0,0)	1 (16,7)	7	0 (0,0)	1 (14,3)	7	0 (0,0)	1 (14,3)	26	0 (0,0)	3 (11,5)
	Nein		0 (0,0)	6 (100)		0 (0,0)	5 (83,3)		0 (0,0)	6 (85,7)		0 (0,0)	6 (85,7)		0 (0,0)	23 (88,5)
Tag 57	Ja	6	0 (0,0)	0 (0,0)	6	1 (16,7)	0 (0,0)	7	0 (0,0)	1 (14,3)	7	0 (0,0)	1 (14,3)	26	1 (3,8)	2 (7,7)
	Nein		0 (0,0)	6 (100)		1 (16,7)	4 (66,7)		0 (0,0)	6 (85,7)		1 (14,3)	5 (71,4)		2 (7,7)	21 (80,8)
Tag 85	Ja	6	0 (0,0)	0 (0,0)	6	0 (0,0)	1 (16,7)	7	0 (0,0)	1 (14,3)	7	0 (0,0)	1 (14,3)	26	0 (0,0)	3 (11,5)
	Nein		1 (16,7)	5 (83,3)		0 (0,0)	5 (83,3)		0 (0,0)	6 (85,7)		0 (0,0)	6 (85,7)		1 (3,8)	22 (84,6)
Tag 113	Ja	6	0 (0,0)	0 (0,0)	6	0 (0,0)	1 (16,7)	6	0 (0,0)	1 (16,7)	7	0 (0,0)	1 (14,3)	25	0 (0,0)	3 (12,0)
	Nein		0 (0,0)	6 (100)		1 (16,7)	4 (66,7)		0 (0,0)	5 (83,3)		0 (0,0)	6 (85,7)		1 (4,0)	21 (84,0)
Tag 127	Ja	6	0 (0,0)	0 (0,0)	6	0 (0,0)	1 (16,7)	7	0 (0,0)	1 (14,3)	7	0 (0,0)	1 (14,3)	26	0 (0,0)	3 (11,5)
	Nein		0 (0,0)	6 (100)		0 (0,0)	5 (83,3)		0 (0,0)	6 (85,7)		0 (0,0)	6 (85,7)		0 (0,0)	23 (88,5)
Tag 141	Ja	6	0 (0,0)	0 (0,0)	5	0 (0,0)	1 (20,0)	7	0 (0,0)	1 (14,3)	7	0 (0,0)	1 (14,3)	25	0 (0,0)	3 (12,0)
	Nein		0 (0,0)	6 (100)		0 (0,0)	4 (80,0)		0 (0,0)	6 (85,7)		0 (0,0)	6 (85,7)		0 (0,0)	22 (88,0)
Tag 169	Ja	6	0 (0,0)	0 (0,0)	6	0 (0,0)	1 (16,7)	7	0 (0,0)	1 (14,3)	7	0 (0,0)	1 (14,3)	26	0 (0,0)	3 (11,5)
	Nein		0 (0,0)	6 (100)		0 (0,0)	5 (83,3)		0 (0,0)	6 (85,7)		0 (0,0)	6 (85,7)		0 (0,0)	23 (88,5)
Tag	Ja	6	0 (0,0)	0 (0,0)	6	0 (0,0)	1 (16,7)	7	0 (0,0)	1 (14,3)	7	0 (0,0)	1 (14,3)	26	0 (0,0)	3 (11,5)

Visite	Base-line	Kohorte 1			Kohorte 2			Kohorte 3			Kohorte 4			Gesamt		
		N	Einschätzung durch den Prüfarzt		N	Einschätzung durch den Prüfarzt		N	Einschätzung durch den Prüfarzt		N	Einschätzung durch den Prüfarzt		N	Einschätzung durch den Prüfarzt	
			Ja (%)	Nein (%)		Ja (%)	Nein (%)		Ja (%)	Nein (%)		Ja (%)	Nein (%)		Ja (%)	Nein (%)
197	Nein		0 (0,0)	6 (100)		0 (0,0)	5 (83,3)		0 (0,0)	6 (85,7)		0 (0,0)	6 (85,7)		0 (0,0)	23 (88,5)
Tag 211	Ja	6	0 (0,0)	0 (0,0)	6	0 (0,0)	1 (16,7)	6	0 (0,0)	1 (16,7)	7	0 (0,0)	1 (14,3)	25	0 (0,0)	3 (12,0)
	Nein		0 (0,0)	6 (100)		0 (0,0)	5 (83,3)		0 (0,0)	5 (83,3)		0 (0,0)	6 (85,7)		0 (0,0)	22 (88,0)
Tag 225	Ja	6	0 (0,0)	0 (0,0)	6	0 (0,0)	1 (16,7)	6	0 (0,0)	1 (16,7)	7	0 (0,0)	1 (14,3)	25	0 (0,0)	3 (12,0)
	Nein		0 (0,0)	6 (100)		0 (0,0)	5 (83,3)		0 (0,0)	5 (83,3)		0 (0,0)	6 (85,7)		0 (0,0)	22 (88,0)
Tag 253	Ja	6	0 (0,0)	0 (0,0)	6	0 (0,0)	1 (16,7)	7	0 (0,0)	1 (14,3)	7	0 (0,0)	1 (14,3)	26	0 (0,0)	3 (11,5)
	Nein		0 (0,0)	6 (100)		0 (0,0)	5 (83,3)		0 (0,0)	6 (85,7)		0 (0,0)	6 (85,7)		0 (0,0)	23 (88,5)
Tag 281	Ja	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6	0 (0,0)	1 (16,7)	6	0 (0,0)	1 (16,7)
	Nein		-	-		-	-		-	-		0 (0,0)	5 (83,3)		0 (0,0)	5 (83,3)
Fatigue																
Tag 7	Ja	6	2 (33,3)	2 (33,3)	6	2 (33,3)	1 (16,7)	7	5 (71,4)	0 (0,0)	7	3 (42,9)	3 (42,9)	26	12 (46,2)	6 (23,1)
	Nein		1 (16,7)	1 (16,7)		0 (0,0)	3 (50,0)		0 (0,0)	2 (28,6)		0 (0,0)	1 (14,3)		1 (3,8)	7 (26,9)
Tag 15	Ja	5	2 (40,0)	1 (20,0)	5	2 (40,0)	1 (20,0)	7	4 (57,1)	1 (14,3)	7	3 (42,9)	3 (42,9)	24	11 (45,8)	6 (25,0)
	Nein		0 (0,0)	2 (40,0)		0 (0,0)	2 (40,0)		0 (0,0)	2 (28,6)		0 (0,0)	1 (14,3)		0 (0,0)	7 (29,2)
Tag 22	Ja	6	2 (33,3)	2 (33,3)	6	1 (16,7)	2 (33,3)	7	3 (42,9)	2 (28,6)	7	3 (42,9)	3 (42,9)	26	9 (34,6)	9 (34,6)
	Nein		1 (16,7)	1 (16,7)		1 (16,7)	2 (33,3)		0 (0,0)	2 (28,6)		0 (0,0)	1 (14,3)		2 (7,7)	6 (23,1)
Tag 29	Ja	6	1 (16,7)	3 (50,0)	6	1 (16,7)	2 (33,3)	7	3 (42,9)	2 (28,6)	7	3 (42,9)	3 (42,9)	26	8 (30,8)	10 (38,5)
	Nein		1 (16,7)	1 (16,7)		0 (0,0)	3 (50,0)		0 (0,0)	2 (28,6)		0 (0,0)	1 (14,3)		1 (3,8)	7 (26,9)

Visite	Base-line	Kohorte 1			Kohorte 2			Kohorte 3			Kohorte 4			Gesamt		
		N	Einschätzung durch den Prüfarzt		N	Einschätzung durch den Prüfarzt		N	Einschätzung durch den Prüfarzt		N	Einschätzung durch den Prüfarzt		N	Einschätzung durch den Prüfarzt	
			Ja (%)	Nein (%)		Ja (%)	Nein (%)		Ja (%)	Nein (%)		Ja (%)	Nein (%)		Ja (%)	Nein (%)
Tag 43	Ja	6	2 (33,3)	2 (33,3)	6	1 (16,7)	2 (33,3)	7	3 (42,9)	2 (28,6)	7	3 (42,9)	3 (42,9)	26	9 (34,6)	9 (34,6)
	Nein		1 (16,7)	1 (16,7)		1 (16,7)	2 (33,3)		0 (0,0)	2 (28,6)		0 (0,0)	1 (14,3)		2 (7,7)	6 (23,1)
Tag 57	Ja	6	2 (33,3)	2 (33,3)	6	1 (16,7)	2 (33,3)	7	3 (42,9)	2 (28,6)	7	3 (42,9)	3 (42,9)	26	9 (34,6)	9 (34,6)
	Nein		0 (0,0)	2 (33,3)		1 (16,7)	2 (33,3)		0 (0,0)	2 (28,6)		0 (0,0)	1 (14,3)		1 (3,8)	7 (26,9)
Tag 85	Ja	6	0 (0,0)	4 (66,7)	6	1 (16,7)	2 (33,3)	7	2 (28,6)	3 (42,9)	7	3 (42,9)	3 (42,9)	26	6 (23,1)	12 (46,2)
	Nein		0 (0,0)	2 (33,3)		0 (0,0)	3 (50,0)		0 (0,0)	2 (28,6)		0 (0,0)	1 (14,3)		0 (0,0)	8 (30,8)
Tag 113	Ja	6	2 (33,3)	2 (33,3)	6	1 (16,7)	2 (33,3)	6	2 (33,3)	3 (50,0)	7	3 (42,9)	3 (42,9)	25	8 (32,0)	10 (40,0)
	Nein		0 (0,0)	2 (33,3)		0 (0,0)	3 (50,0)		0 (0,0)	1 (16,7)		0 (0,0)	1 (14,3)		0 (0,0)	7 (28,0)
Tag 127	Ja	6	2 (33,3)	2 (33,3)	6	1 (16,7)	2 (33,3)	7	1 (14,3)	4 (57,1)	7	1 (14,3)	5 (71,4)	26	5 (19,2)	13 (50,0)
	Nein		1 (16,7)	1 (16,7)		0 (0,0)	3 (50,0)		0 (0,0)	2 (28,6)		0 (0,0)	1 (14,3)		1 (3,8)	7 (26,9)
Tag 141	Ja	6	2 (33,3)	2 (33,3)	5	1 (20,0)	1 (20,0)	7	1 (14,3)	4 (57,1)	7	2 (28,6)	4 (57,1)	25	6 (24,0)	11 (44,0)
	Nein		0 (0,0)	2 (33,3)		0 (0,0)	3 (60,0)		0 (0,0)	2 (28,6)		0 (0,0)	1 (14,3)		0 (0,0)	8 (32,0)
Tag 169	Ja	6	2 (33,3)	2 (33,3)	6	1 (16,7)	2 (33,3)	7	2 (28,6)	3 (42,9)	7	2 (28,6)	4 (57,1)	26	7 (26,9)	11 (42,3)
	Nein		1 (16,7)	1 (16,7)		0 (0,0)	3 (50,0)		0 (0,0)	2 (28,6)		0 (0,0)	1 (14,3)		1 (3,8)	7 (26,9)
Tag 197	Ja	6	2 (33,3)	2 (33,3)	6	1 (16,7)	2 (33,3)	7	2 (28,6)	3 (42,9)	7	2 (28,6)	4 (57,1)	26	7 (26,9)	11 (42,3)
	Nein		0 (0,0)	2 (33,3)		0 (0,0)	3 (50,0)		0 (0,0)	2 (28,6)		0 (0,0)	1 (14,3)		0 (0,0)	8 (30,8)
Tag 211	Ja	6	0 (0,0)	4 (66,7)	6	1 (16,7)	2 (33,3)	6	2 (33,3)	3 (50,0)	7	3 (42,9)	3 (42,9)	25	6 (24,0)	12 (48,0)
	Nein		1 (16,7)	1 (16,7)		0 (0,0)	3 (50,0)		0 (0,0)	1 (16,7)		0 (0,0)	1 (14,3)		1 (4,0)	6 (24,0)

Visite	Base-line	Kohorte 1			Kohorte 2			Kohorte 3			Kohorte 4			Gesamt		
		N	Einschätzung durch den Prüfarzt		N	Einschätzung durch den Prüfarzt		N	Einschätzung durch den Prüfarzt		N	Einschätzung durch den Prüfarzt		N	Einschätzung durch den Prüfarzt	
			Ja (%)	Nein (%)		Ja (%)	Nein (%)		Ja (%)	Nein (%)		Ja (%)	Nein (%)		Ja (%)	Nein (%)
Tag 225	Ja	6	0 (0,0)	4 (66,7)	6	1 (16,7)	2 (33,3)	6	2 (33,3)	2 (33,3)	7	3 (42,9)	3 (42,9)	25	6 (24,0)	11 (44,0)
	Nein		1 (16,7)	1 (16,7)		0 (0,0)	3 (50,0)		0 (0,0)	2 (33,3)		0 (0,0)	1 (14,3)		1 (4,0)	7 (28,0)
Tag 253	Ja	6	0 (0,0)	4 (66,7)	6	1 (16,7)	2 (33,3)	7	2 (28,6)	3 (42,9)	7	3 (42,9)	3 (42,9)	26	6 (23,1)	12 (46,2)
	Nein		0 (0,0)	2 (33,3)		0 (0,0)	3 (50,0)		0 (0,0)	2 (28,6)		0 (0,0)	1 (14,3)		0 (0,0)	8 (30,8)
Tag 281	Ja	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6	2 (33,3)	4 (66,7)	6	2 (33,3)	4 (66,7)
	Nein		-	-		-	-		-	-		0 (0,0)	0 (0,0)		0 (0,0)	0 (0,0)
Erektile Dysfunktion																
Tag 7	Ja	6	1 (16,7)	1 (16,7)	6	1 (16,7)	0 (0,0)	7	0 (0,0)	1 (14,3)	7	0 (0,0)	1 (14,3)	26	2 (7,7)	3 (11,5)
	Nein		0 (0,0)	2 (33,3)		0 (0,0)	4 (66,7)		0 (0,0)	5 (71,4)		0 (0,0)	4 (57,1)		0 (0,0)	15 (57,7)
Tag 15	Ja	6	0 (0,0)	2 (33,3)	5	1 (20,0)	0 (0,0)	7	0 (0,0)	1 (14,3)	7	0 (0,0)	1 (14,3)	25	1 (4,0)	4 (16,0)
	Nein		0 (0,0)	2 (33,3)		0 (0,0)	3 (60,0)		0 (0,0)	5 (71,4)		0 (0,0)	4 (57,1)		0 (0,0)	14 (56,0)
Tag 22	Ja	6	0 (0,0)	2 (33,3)	6	1 (16,7)	0 (0,0)	7	0 (0,0)	1 (14,3)	7	0 (0,0)	1 (14,3)	26	1 (3,8)	4 (15,4)
	Nein		0 (0,0)	2 (33,3)		0 (0,0)	4 (66,7)		0 (0,0)	5 (71,4)		0 (0,0)	4 (57,1)		0 (0,0)	15 (57,7)
Tag 29	Ja	6	0 (0,0)	2 (33,3)	6	1 (16,7)	0 (0,0)	7	0 (0,0)	1 (14,3)	7	0 (0,0)	1 (14,3)	26	1 (3,8)	4 (15,4)
	Nein		0 (0,0)	2 (33,3)		0 (0,0)	4 (66,7)		0 (0,0)	5 (71,4)		0 (0,0)	4 (57,1)		0 (0,0)	15 (57,7)
Tag 43	Ja	6	1 (16,7)	1 (16,7)	6	0 (0,0)	1 (16,7)	7	0 (0,0)	1 (14,3)	7	0 (0,0)	1 (14,3)	26	1 (3,8)	4 (15,4)
	Nein		0 (0,0)	2 (33,3)		0 (0,0)	4 (66,7)		0 (0,0)	5 (71,4)		0 (0,0)	4 (57,1)		0 (0,0)	15 (57,7)
Tag	Ja	6	1 (16,7)	1 (16,7)	6	1 (16,7)	0 (0,0)	7	0 (0,0)	1 (14,3)	7	0 (0,0)	1 (14,3)	26	2 (7,7)	3 (11,5)

Visite	Base-line	Kohorte 1			Kohorte 2			Kohorte 3			Kohorte 4			Gesamt		
		N	Einschätzung durch den Prüfarzt		N	Einschätzung durch den Prüfarzt		N	Einschätzung durch den Prüfarzt		N	Einschätzung durch den Prüfarzt		N	Einschätzung durch den Prüfarzt	
			Ja (%)	Nein (%)		Ja (%)	Nein (%)		Ja (%)	Nein (%)		Ja (%)	Nein (%)		Ja (%)	Nein (%)
57	Nein		0 (0,0)	2 (33,3)		0 (0,0)	4 (66,7)		0 (0,0)	5 (71,4)		0 (0,0)	4 (57,1)		0 (0,0)	15 (57,7)
Tag 85	Ja	6	1 (16,7)	1 (16,7)	6	1 (16,7)	0 (0,0)	7	0 (0,0)	1 (14,3)	7	0 (0,0)	1 (14,3)	26	2 (7,7)	3 (11,5)
	Nein		0 (0,0)	2 (33,3)		0 (0,0)	4 (66,7)		0 (0,0)	5 (71,4)		0 (0,0)	4 (57,1)		0 (0,0)	15 (57,7)
Tag 113	Ja	6	1 (16,7)	1 (16,7)	6	1 (16,7)	0 (0,0)	6	0 (0,0)	1 (16,7)	7	0 (0,0)	1 (14,3)	25	2 (8,0)	3 (12,0)
	Nein		0 (0,0)	2 (33,3)		0 (0,0)	4 (66,7)		0 (0,0)	4 (66,7)		0 (0,0)	4 (57,1)		0 (0,0)	14 (56,0)
Tag 127	Ja	6	1 (16,7)	1 (16,7)	6	1 (16,7)	0 (0,0)	7	0 (0,0)	1 (14,3)	7	0 (0,0)	1 (14,3)	26	2 (7,7)	3 (11,5)
	Nein		0 (0,0)	2 (33,3)		0 (0,0)	4 (66,7)		0 (0,0)	5 (71,4)		0 (0,0)	4 (57,1)		0 (0,0)	15 (57,7)
Tag 141	Ja	6	2 (33,3)	0 (0,0)	5	1 (20,0)	0 (0,0)	7	0 (0,0)	1 (14,3)	7	0 (0,0)	1 (14,3)	25	3 (12,0)	2 (8,0)
	Nein		0 (0,0)	2 (33,3)		0 (0,0)	3 (60,0)		0 (0,0)	5 (71,4)		0 (0,0)	4 (57,1)		0 (0,0)	14 (56,0)
Tag 169	Ja	6	0 (0,0)	2 (33,3)	6	0 (0,0)	1 (16,7)	7	0 (0,0)	1 (14,3)	7	0 (0,0)	1 (14,3)	26	0 (0,0)	5 (19,2)
	Nein		0 (0,0)	2 (33,3)		0 (0,0)	4 (66,7)		0 (0,0)	5 (71,4)		0 (0,0)	4 (57,1)		0 (0,0)	15 (57,7)
Tag 197	Ja	6	1 (16,7)	1 (16,7)	6	0 (0,0)	1 (16,7)	7	0 (0,0)	1 (14,3)	7	0 (0,0)	1 (14,3)	26	1 (3,8)	4 (15,4)
	Nein		0 (0,0)	2 (33,3)		0 (0,0)	4 (66,7)		0 (0,0)	5 (71,4)		0 (0,0)	4 (57,1)		0 (0,0)	15 (57,7)
Tag 211	Ja	6	0 (0,0)	2 (33,3)	6	0 (0,0)	1 (16,7)	6	0 (0,0)	1 (16,7)	7	0 (0,0)	1 (14,3)	25	0 (0,0)	5 (20,0)
	Nein		0 (0,0)	2 (33,3)		0 (0,0)	4 (66,7)		0 (0,0)	4 (66,7)		0 (0,0)	4 (57,1)		0 (0,0)	14 (56,0)
Tag 225	Ja	6	1 (16,7)	1 (16,7)	6	1 (16,7)	0 (0,0)	6	0 (0,0)	1 (16,7)	7	0 (0,0)	1 (14,3)	25	2 (8,0)	3 (12,0)
	Nein		0 (0,0)	2 (33,3)		0 (0,0)	4 (66,7)		0 (0,0)	4 (66,7)		0 (0,0)	4 (57,1)		0 (0,0)	14 (56,0)
Tag	Ja	6	0 (0,0)	2 (33,3)	6	1 (16,7)	0 (0,0)	7	0 (0,0)	1 (14,3)	7	0 (0,0)	1 (14,3)	26	1 (3,8)	4 (15,4)

Visite	Base-line	Kohorte 1			Kohorte 2			Kohorte 3			Kohorte 4			Gesamt		
		N	Einschätzung durch den Prüfarzt		N	Einschätzung durch den Prüfarzt		N	Einschätzung durch den Prüfarzt		N	Einschätzung durch den Prüfarzt		N	Einschätzung durch den Prüfarzt	
			Ja (%)	Nein (%)		Ja (%)	Nein (%)		Ja (%)	Nein (%)		Ja (%)	Nein (%)		Ja (%)	Nein (%)
253	Nein		0 (0,0)	2 (33,3)		0 (0,0)	4 (66,7)		0 (0,0)	5 (71,4)		0 (0,0)	4 (57,1)		0 (0,0)	15 (57,7)
Tag 281	Ja	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6	0 (0,0)	1 (16,7)	6	0 (0,0)	1 (16,7)
	Nein		-	-		-	-		-	-		0 (0,0)	3 (50,0)		0 (0,0)	3 (50,0)

Die Erhaltungsdosis war 1000 mg für Kohorte 1, 1600 mg für Kohorte 2, 2400 mg für Kohorte 3 und 5400 mg für Kohorte 4.
Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.
Für das Symptom erektile Dysfunktion wurden nur die Angaben für männliche Patienten berücksichtigt.

In Tabelle 4-325 sind die Einschätzungen durch den Prüfarzt zur Erfassung der klinischen Manifestationen der PNH unter der Behandlung mit Ravulizumab in Form der Symptome Brustschmerzen, abdominelle Schmerzen, Dyspnoe, Dysphagie, Fatigue und erektile Dysfunktion für alle Visiten bis einschließlich Tag 253 (Woche 36) für die Kohorten 1, 2 und 3 und bis einschließlich Tag 283 (Woche 40) für die Kohorte 4 sowie für die Gesamtpopulation der Studie ALXN1210-PNH-201 dargestellt.

Bei den 3 Patienten (11,5 %), bei denen nach Einschätzung des Prüfarztes das Symptom Brustschmerzen zur Baseline vorlag, waren die Brustschmerzen an Tag 253 nicht mehr vorhanden. Bei den verbleibenden 23 Patienten (88,5 %) lag das Symptom an Tag 253 nach Einschätzung des Prüfarztes auch weiterhin nicht vor.

Für das Symptom abdominelle Schmerzen war für alle 3 Patienten (11,5 %), bei denen nach Einschätzung des Prüfarztes das Symptom abdominelle Schmerzen zur Baseline vorlag, das Symptom an Tag 253 nicht mehr vorhanden. Bei den verbleibenden 23 Patienten (88,5 %) lag das Symptom an Tag 253 nach Einschätzung des Prüfarztes auch weiterhin nicht vor.

Eine deutliche Verbesserung der Symptomatik durch die Behandlung mit Ravulizumab ergab sich für das Symptom Dyspnoe. Hier war an Tag 253 nach Einschätzung des Prüfarztes bei 8 von 9 Patienten (30,8 %) das Symptom im Vergleich zur Baseline nicht mehr vorhanden. Bei 17 Patienten (65,4 %) lag das Symptom an Tag 253 nach Einschätzung des Prüfarztes auch weiterhin nicht vor

Für das Symptom Dysphagie war bei allen 3 Patienten (11,5 %), bei denen nach Einschätzung des Prüfarztes das Symptom Dysphagie zur Baseline vorlag, die Dysphagie an Tag 253 nicht mehr vorhanden. Bei den verbleibenden 23 Patienten (88,5 %) lag das Symptom Dysphagie an Tag 253 auch weiterhin nicht vor.

Bei 12 von 18 Patienten (46,2 %) war nach Einschätzung des Prüfarztes das Symptom Fatigue an Tag 253 im Vergleich zur Baseline nicht mehr vorhanden. Bei weiteren 8 Patienten (30,8 %) lag das Symptom Fatigue an Tag 253 auch weiterhin nicht vor.

Bei dem Symptom erektile Dysfunktion war nach Einschätzung des Prüfarztes das Symptom an Tag 253 bei 4 von 5 männlichen Patienten im Vergleich zur Baseline nicht mehr vorhanden. Bei den restlichen 15 männlichen Patienten lag an Tag 253 auch weiterhin keine erektile Dysfunktion vor.

Das Neuauftreten von Symptomen wurde im Studienverlauf nur vereinzelt beobachtet. Insgesamt zeigte sich auch in der Studie ALXN1210-PNH-201 unter der Behandlung mit Ravulizumab eine Verbesserung der mit PNH assoziierten Symptomatik.

4.3.2.3.3.4 Fatigue – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-326: Operationalisierung von Fatigue – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studien-übergreifend	Die FACIT-Fatigue-Skala (Version 4.0) beinhaltet eine Sammlung an Fragen in Bezug zur Lebensqualität, die den Umgang mit Fatigue-Symptomen aufgrund einer chronischen Erkrankung betreffen. Der Fragebogen umfasst 13 Items, die die vom Patienten selbst berichtete Fatigue und deren Einfluss auf alltägliche Aktivitäten und das Funktionsniveau innerhalb der letzten 7 Tage erfassen. Die Patienten bewerten jedes Item auf einer 5-Punkte-Likert-Skala von 0 (überhaupt nicht) bis 4 (sehr stark). Die Gesamtskalenwerte liegen im Bereich von 0 bis 52 Punkten, wobei höhere Werte eine bessere Lebensqualität anzeigen. Zur Berechnung der Gesamtskalenwerte wurde die Richtlinie zur Wertung der FACIT-Fatigue-Subskala angewendet: Alle negativ formulierten Items wurden umgepolt, indem die jeweilige Antwort von 4 subtrahiert wurde. Nach der Umpolung der betreffenden Items wurden alle Items aufsummiert. Der Fatigue-Subskalenwert wurde dann berechnet, indem die Summe aller Items zunächst mit 13 multipliziert und dann durch die Anzahl aller beantworteten Items dividiert wurde. Diese Berechnung ist valide, solange mehr als 50 % der Items vom Patienten beantwortet wurden. Die FACIT-Fatigue-Skala wurde zu den entsprechenden Visiten jeweils in einem Zeitfenster von ± 2 Tagen) der Behandlungsphase erhoben. Zu jeder der eben genannten Studienvisiten wurde die FACIT-Fatigue-Skala von den Patienten vor der Gabe der Studienmedikation ausgefüllt. Für die Daten der FACIT-Fatigue-Skala wurden für alle erfassten Visitentage die absoluten Werte sowie die absolute und die prozentuale Veränderung zur Baseline für jede Kohorte und die Gesamtpopulation deskriptiv zusammengefasst. Die Veränderung zur Baseline zu dem jeweiligen Visitentag wurde anschließend für alle Kohorten und mithilfe eines gemischten Modells für wiederholte Messungen (MMRM) mit den fixen, kategorialen Effekten der Studienvisite, der Kohorte und dem FACIT-Fatigue-Skalenwert zur Baseline als kontinuierliche fixe Kovariate geschätzt. Zur Modellierung des intraindividuellen Fehlers wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. Wenn diese Analyse fehlschlug, wurden die folgenden Strukturen getestet und die finale Kovarianzstruktur anhand des Informationskriteriums nach Akaike und anhand der autoregressiven, zusammengesetzten Symmetrie erster Ordnung und der Toeplitz-Methode bestimmt. Die Kenward-Roger-Approximation wurde für die Schätzung der Nennerfreiheitsgrade verwendet.
ALXN1210-PNH-103	Die FACIT-Fatigue-Skala wurde an Tag 1 sowie an den Tagen 43 und 169 (jeweils in einem Zeitfenster von ± 2 Tagen) erhoben
ALXN1210-PNH-201	Die FACIT-Fatigue-Skala wurde an Tag 1 sowie an den Tagen 15, 57, 113, 127, 197, 225, und 253 (jeweils in einem Zeitfenster von ± 2 Tagen) erhoben

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Da es sich bei den Studien ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 um offene, einarmige Interventionsstudien handelt, die mit einem hohen Risiko der Verzerrung

einhergehen, ist auch für den Endpunkt Fatigue mit einer hohen Verzerrungswahrscheinlichkeit zu rechnen.

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Für die Analyse wurden die Daten aller Patienten berücksichtigt. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lagen keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor und es wurden keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrung führen können, identifiziert.

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

ALXN1210-PNH-103

Tabelle 4-327: Beobachtete Werte und Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert an Tag 43 und Tag 169 (Woche 24) aus ALXN1210-PNH-103 (FAS) mit Ravulizumab

Visite	Statistik	Kohorte 1	Kohorte 2	Gesamt
Baseline				
Beobachteter Wert	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	35,5 (10,03)	25,4 (14,35)	30,1 (13,12)
	Median	37,5	19,0	33,0
	Min; Max	17,0; 45,0	10,0; 51,0	10,0; 51,0
Tag 43				
Beobachteter Wert	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	42,0 (3,03)	35,7 (9,76)	38,6 (7,88)
	Median	43,0	37,0	40,0
	Min; Max	37,0; 45,0	24,0; 50,0	24,0; 50,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	6,5 (8,17)	10,3 (6,42)	8,5 (7,23)
	Median	4,5	12,0	7,0
	Min; Max	-3,0; 20,0	-1,0; 18,0	-3,0; 20,0
	p-Wert	-	-	0,0022
Prozentuale Veränderung zur Baseline	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	28,86 (45,622)	61,43 (49,895)	46,40 (48,965)
	Median	12,09	46,15	33,33
	Min; Max	-6,67; 117,65	-1,96; 140,00	-6,67; 140,00
	p-Wert	-	-	0,0024
Tag 169				

Visite	Statistik	Kohorte 1	Kohorte 2	Gesamt
Beobachteter Wert	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	41,8 (8,77)	39,3 (10,48)	40,5 (9,42)
	Median	44,5	43,0	44,0
	Min; Max	26,0; 50,0	24,0; 50,0	24,0; 50,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	6,3 (11,38)	13,9 (10,42)	10,4 (11,11)
	Median	6,0	14,0	8,0
	Min; Max	-12,0; 21,0	-1,0; 28,0	-12,0; 28,0
	p-Wert	-	-	0,0061
Prozentuale Veränderung zur Baseline	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	28,68 (52,707)	81,12 (68,147)	56,92 (64,961)
	Median	15,02	65,38	31,58
	Min; Max	-31,58; 123,53	-1,96; 156,25	-31,58; 156,25
	p-Wert	-	-	0,0049

Kohorte 1 beinhaltet Kohorte 1a und 1b.

Die Erhaltungsdosis war 900 mg für Kohorte 1 und 1800 mg für Kohorte 2.

Die absolute und die prozentuale Veränderung zur Baseline ist nur für Patienten dargestellt, von denen zur Baseline und zur jeweiligen Studienvisite Daten vorlagen.

Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

Die p-Werte basieren auf einem Wilcoxon-Rangsummentest, der die absolute und prozentuale Veränderung zur Baseline gegen 0 testet.

Die Werte der FACIT-Fatigue-Skala reichen von 0 bis 52, wobei höhere Werte weniger Fatigue und eine höhere Lebensqualität anzeigen.

In Tabelle 4-327 sind FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte sowie die absolute und prozentuale Veränderung zur Baseline an den Tagen 43 und 169 dargestellt.

Zur Baseline betrug der mittlere (SD) FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert der Gesamtkohorte 30,1 (13,12) Punkte. Zu beiden erfassten Studienvisiten ließ sich ein Anstieg der Skalenwerte und damit eine Verbesserung der Fatigue und Lebensqualität erkennen. An Tag 43 war der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert im Vergleich zur Baseline im Mittel (SD) um 8,5 (7,23) Punkte bzw. 46,40 % (48,965 %) gestiegen. An Tag 169 ergab sich ein Anstieg des FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwertes im Mittel (SD) um 10,4 (11,11) Punkte bzw. 56,92 % (64,961 %). Der mittlere unter der Behandlung mit Ravulizumab beobachtete Anstieg des FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwertes war für beide Visiten statistisch signifikant (Tag 43: p = 0,0022, Tag 169: p = 0,0061).

Tabelle 4-328: Ergebnisse der Analyse der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert an Tag 43 und 169 (Woche 24) anhand des MMRM aus ALXN1210-PNH-103 mit Ravulizumab

Statistik	Veränderung zur Baseline
Tag 43	
n	13
LS-Mittelwert (SEM)	8,54 (1,078)
95 %-KI	(6,17; 10,91)
p-Wert	<0,0001
Tag 169	
n	13
LS-Mittelwert (SEM)	10,38 (2,223)
95 %-KI	(5,53; 15,24)
p-Wert	0,0006

Die Erhaltungsdosis war 900 mg für Kohorte 1 und 1800 mg für Kohorte 2.

Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

Die Schätzer basieren auf einem MMRM, das die Studienvisite und den FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert zur Baseline beinhaltet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet.

Die p-Werte stehen für die statistische Untersuchung, ob die absolute Veränderung von Null abweicht.

Die Werte der FACIT-Fatigue-Skala reichen von 0 bis 52, wobei höhere Werte weniger Fatigue und eine höhere Lebensqualität anzeigen.

Die Ergebnisse der Analyse der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert an Tag 43 und 169 anhand des MMRM sind in Tabelle 4-328 dargestellt.

Die Analyse mittels MMRM brachte konsistente Ergebnisse hervor. Für Tag 43 betrug der mittlere anhand des MMRM ermittelte absolute Anstieg des FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwertes 8,54 Punkte (SEM = 1,078, 95 %-KI = [6,17; 10,91]) und war statistisch signifikant (p <0,0001). An Tag 169 betrug der anhand des MMRM geschätzte Anstieg des FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwertes im Mittel 10,38 Punkte (SEM = 2,223, 95 %-KI = [5,53; 15,24]) und war ebenfalls statistisch signifikant (p = 0,0006).

Damit wurde unter der Behandlung mit Ravulizumab ein statistisch signifikanter Anstieg des FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwertes und damit eine Verbesserung der von den Patienten berichteten Fatigue beobachtet.

ALXN1210-PNH-201

Tabelle 4-329: Beobachtete Werte und Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert bis Tag 253 (Woche 36) aus ALXN1210-PNH-201 (FAS) mit Ravulizumab

Visite	Statistik	Kohorte 1	Kohorte 2	Kohorte 3	Kohorte 4	Gesamt

Visite	Statistik	Kohorte 1	Kohorte 2	Kohorte 3	Kohorte 4	Gesamt
Baseline						
Beobachteter Wert	n	5	6	7	7	25
	Mittelwert (SD)	32,0 (11,02)	29,7 (17,32)	28,7 (15,20)	34,4 (10,08)	31,2 (13,09)
	Median	35,0	32,0	30,0	37,0	31,0
	Min; Max	16,0; 43,0	8,0; 49,0	9,0; 51,0	17,0; 48,0	8,0; 51,0
Tag 15						
Beobachteter Wert	n	5	5	7	7	24
	Mittelwert (SD)	38,0 (2,92)	34,2 (9,81)	38,4 (13,05)	44,4 (7,57)	39,2 (9,58)
	Median	37,0	38,0	42,0	46,0	39,5
	Min; Max	35,0; 42,0	24,0; 46,0	14,0; 51,0	32,0; 52,0	14,0; 52,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	5	5	7	7	24
	Mittelwert (SD)	6,0 (10,89)	8,4 (11,59)	9,7 (14,38)	10,0 (4,55)	8,8 (10,28)
	Median	0,0	2,0	8,0	11,0	8,0
	Min; Max	−4,0; 21,0	−2,0; 25,0	−5,0; 39,0	3,0; 15,0	−5,0; 39,0
	p−Wert	–	–	–	–	<0,0001
Prozentuale Veränderung zur Baseline	n	5	5	7	7	24
	Mittelwert (SD)	34,55 (59,711)	79,26 (106,807)	78,39 (159,568)	35,17 (26,875)	56,83 (99,681)
	Median	0,0	4,5	26,7	29,7	27,6
	Min; Max	−10,0; 131,3	−4,9; 200,0	−26,3; 433,3	6,3; 88,2	−26,3; 433,3
	p−Wert	–	–	–	–	<0,0001
Tag 57						
Beobachteter Wert	n	6	5	7	7	25
	Mittelwert (SD)	42,8 (4,17)	37,2 (15,12)	37,6 (17,44)	46,1 (5,49)	41,2 (11,85)
	Median	43,0	42,0	46,0	48,0	43,0
	Min; Max	36,0; 49,0	11,0; 50,0	9,0; 51,0	38,0; 52,0	9,0; 52,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	5	5	7	7	24
	Mittelwert (SD)	9,6 (8,62)	11,4 (12,10)	8,9 (20,24)	11,7 (6,63)	10,4 (12,58)
	Median	8,0	6,0	5,0	11,0	9,0
	Min; Max	1,0; 20,0	1,0; 30,0	−21,0; 39,0	4,0; 23,0	−21,0; 39,0
	p−Wert	–	–	–	–	<0,0001
Prozentuale Veränderung	n	5	5	7	7	24
	Mittelwert	44,11	71,65	81,80	43,77	60,74

Visite	Statistik	Kohorte 1	Kohorte 2	Kohorte 3	Kohorte 4	Gesamt
zur Baseline	(SD)	(51,776)	(93,067)	(171,850)	(43,175)	(102,330)
	Median	22,9	37,5	11,1	30,0	29,9
	Min; Max	2,3; 125,0	2,4; 230,8	−70,0; 433,3	8,3; 135,3	−70,0; 433,3
	p−Wert	–	–	–	–	<0,0001
Tag 113						
Beobachteter Wert	n	5	6	6	7	24
	Mittelwert (SD)	44,2 (4,82)	37,9 (14,16)	41,0 (13,58)	41,1 (8,65)	40,9 (10,58)
	Median	47,0	41,7	47,5	41,0	44,7
	Min; Max	38,0; 48,0	12,0; 51,0	15,0; 50,0	29,0; 51,0	12,0; 51,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	4	6	6	7	23
	Mittelwert (SD)	7,3 (4,79)	8,2 (9,64)	16,0 (17,50)	6,7 (6,29)	9,6 (10,96)
	Median	6,0	4,0	12,0	9,0	7,0
	Min; Max	3,0; 14,0	2,0; 27,0	−4,0; 41,0	−2,0; 16,0	−4,0; 41,0
	p−Wert	–	–	–	–	<0,0001
Prozentuale Veränderung zur Baseline	n	4	6	6	7	23
	Mittelwert (SD)	22,89 (20,970)	53,34 (78,216)	118,23 (180,738)	25,77 (33,361)	56,58 (103,567)
	Median	14,6	26,3	40,0	24,3	23,3
	Min; Max	8,6; 53,8	4,1; 207,7	−21,1; 455,6	−6,5; 94,1	−21,1; 455,6
	p−Wert	–	–	–	–	<0,0001
Tag 127						
Beobachteter Wert	n	5	6	6	7	24
	Mittelwert (SD)	42,2 (7,22)	39,7 (14,94)	46,8 (4,12)	44,3 (6,90)	43,3 (9,00)
	Median	44,0	42,0	47,5	44,0	44,0
	Min; Max	30,0; 48,0	11,0; 52,0	42,0; 52,0	34,0; 52,0	11,0; 52,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	4	6	6	7	23
	Mittelwert (SD)	5,8 (2,06)	10,0 (10,43)	18,3 (15,79)	9,9 (4,41)	11,4 (10,37)
	Median	5,5	5,0	17,5	9,0	7,0
	Min; Max	4,0; 8,0	2,0; 28,0	1,0; 41,0	4,0; 17,0	1,0; 41,0
	p−Wert	–	–	–	–	<0,0001
Prozentuale Veränderung zur Baseline	n	4	6	6	7	23
	Mittelwert (SD)	16,17 (5,070)	58,95 (80,898)	133,62 (171,961)	35,55 (30,496)	63,87 (102,310)
	Median	17,7	26,7	80,5	30,0	20,0

Visite	Statistik	Kohorte 1	Kohorte 2	Kohorte 3	Kohorte 4	Gesamt
	Min; Max	9,3; 20,0	4,9; 215,4	2,0; 455,6	8,3; 100,0	2,0; 455,6
	p−Wert	–	–	–	–	<0,0001
Tag 197						
Beobachteter Wert	n	6	5	6	7	24
	Mittelwert (SD)	39,0 (7,72)	37,0 (12,21)	43,0 (9,14)	42,3 (9,12)	40,5 (9,20)
	Median	40,5	40,0	45,0	44,0	41,5
	Min; Max	29,0; 49,0	16,0; 46,0	27,0; 51,0	30,0; 52,0	16,0; 52,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	5	5	6	7	23
	Mittelwert (SD)	6,0 (11,02)	11,2 (10,13)	14,5 (15,33)	7,9 (4,74)	9,9 (10,55)
	Median	9,0	8,0	9,0	10,0	9,0
	Min; Max	−12,0; 16,0	2,0; 27,0	0,0; 41,0	1,0; 13,0	−12,0; 41,0
	p−Wert	–	–	–	–	<0,0001
Prozentuale Veränderung zur Baseline	n	5	5	6	7	23
	Mittelwert (SD)	29,76 (42,940)	77,44 (82,944)	113,51 (174,996)	27,64 (24,965)	61,33 (100,525)
	Median	22,5	65,2	37,7	29,7	30,0
	Min; Max	−27,9; 81,3	4,5; 207,7	0,0; 455,6	3,2; 76,5	−27,9; 455,6
	p−Wert	–	–	–	–	<0,0001
Tag 225						
Beobachteter Wert	n	5	5	5	7	22
	Mittelwert (SD)	42,4 (6,50)	36,4 (15,76)	42,6 (8,88)	46,4 (5,35)	42,4 (9,62)
	Median	43,0	42,0	42,0	47,0	43,0
	Min; Max	34,0; 52,0	11,0; 50,0	30,0; 52,0	38,0; 52,0	11,0; 52,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	4	5	5	7	21
	Mittelwert (SD)	6,3 (9,78)	10,6 (10,50)	11,8 (17,30)	12,0 (6,40)	10,5 (10,65)
	Median	5,5	6,0	9,0	10,0	10,0
	Min; Max	−3,0; 17,0	3,0; 29,0	−3,0; 41,0	4,0; 25,0	−3,0; 41,0
	p−Wert	–	–	–	–	<0,0001
Prozentuale Veränderung zur Baseline	n	4	5	5	7	21
	Mittelwert (SD)	21,39 (33,676)	65,60 (88,864)	107,75 (196,075)	45,01 (46,195)	60,35 (105,039)
	Median	13,6	37,5	30,0	30,0	30,0
	Min; Max	−7,0; 65,4	13,6; 223,1	−6,7; 455,6	8,3; 147,1	−7,0; 455,6
	p−Wert	–	–	–	–	<0,0001

Visite	Statistik	Kohorte 1	Kohorte 2	Kohorte 3	Kohorte 4	Gesamt
Tag 253						
Beobachteter Wert	n	6	5	6	7	24
	Mittelwert (SD)	42,0 (6,45)	39,4 (13,48)	40,8 (10,19)	41,9 (7,10)	41,1 (8,80)
	Median	42,0	44,0	42,5	39,0	41,0
	Min; Max	33,0; 50,0	16,0; 50,0	25,0; 52,0	35,0; 52,0	16,0; 52,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	5	5	6	7	23
	Mittelwert (SD)	9,8 (8,70)	13,6 (11,01)	12,3 (16,87)	7,4 (8,38)	10,6 (11,22)
	Median	8,0	8,0	8,0	7,0	8,0
	Min; Max	−2,0; 21,0	5,0; 31,0	−5,0; 40,0	−5,0; 22,0	−5,0; 40,0
	p−Wert	−	−	−	−	<0,0001
Prozentuale Veränderung zur Baseline	n	5	5	6	7	23
	Mittelwert (SD)	43,90 (53,889)	88,51 (92,402)	106,72 (174,621)	31,15 (45,985)	66,11 (103,208)
	Median	20,0	78,3	40,6	22,6	22,6
	Min; Max	−5,7; 131,3	12,2; 238,5	−16,7; 444,4	−12,5; 129,4	−16,7; 444,4
	p−Wert	−	−	−	−	<0,0001

Die Erhaltungsdosis war 1000 mg für Kohorte 1, 1600 mg für Kohorte 2, 2400 mg für Kohorte 3 und 5400 mg für Kohorte 4.

Die absolute und die prozentuale Veränderung zur Baseline ist nur für Patienten dargestellt, von denen zur Baseline und zur jeweiligen Studienvisite Daten vorlagen.

Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

Die p-Werte basieren auf einem Wilcoxon-Rangsummentest, der die absolute und prozentuale Veränderung zur Baseline gegen 0 testet.

Die Werte der FACIT-Fatigue-Skala reichen von 0 bis 52, wobei höhere Werte weniger Fatigue und eine höhere Lebensqualität anzeigen.

In Tabelle 4-329 sind die beobachteten FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte sowie die absolute und prozentuale Veränderung zur Baseline an den Tagen 15, 57, 113, 127, 197, 225 und 253 dargestellt.

Zur Baseline betrug der mittlere (SD) FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert der Gesamtkohorte 31,2 (13,09) Punkte. Zu allen erfassten Studienvisiten wurde ein Anstieg der Skalenwerte und damit eine Verbesserung der Fatigue beobachtet. Der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert war im Mittel (SD) an Tag 15 um 8,8 (10,28) Punkte bzw. 56,83 % (99,681 %), an Tag 57 um 10,4 (12,58) Punkte bzw. 60,74 % (102,330 %), an Tag 113 um 9,6 (10,96) Punkte bzw. 56,58 % (103,567 %), an Tag 127 um 11,4 (10,37) Punkte bzw. 63,87 % (102,310 %), an Tag 197 um 9,9 (10,55) Punkte bzw. 61,33 % (100,525 %), an Tag 225 um 10,5 (10,65) Punkte bzw. 60,35 % (105,039 %) und an Tag 253 um 10,6 (11,22) Punkte bzw. 66,11 % (103,208 %) gestiegen. Der mittlere unter der Behandlung mit Ravulizumab beobachtete

Anstieg des FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwertes war für alle Visiten statistisch signifikant ($p < 0,0001$).

Tabelle 4-330: Ergebnisse der Analyse der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert bis Tag 283 (Woche 36) anhand des MMRM aus ALXN1210-PNH-201 mit Ravulizumab

Statistik	Veränderung zur Baseline
Tag 15	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	8,52 (1,658)
95 %-KI	(5,19; 11,85)
p-Wert	<0,0001
Tag 57	
n	25
LS-Mittelwert (SEM)	10,14 (1,658)
95 %-KI	(6,81; 13,47)
p-Wert	<0,0001
Tag 113	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	9,71 (1,673)
95 %-KI	(6,36; 13,07)
p-Wert	<0,0001
Tag 127	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	12,09 (1,675)
95 %-KI	(8,73; 15,45)
p-Wert	<0,0001
Tag 197	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	9,84 (1,677)
95 %-KI	(6,47; 13,20)
p-Wert	<0,0001
Tag 225	
n	22
LS-Mittelwert (SEM)	11,53 (1,715)
95 %-KI	(8,10; 14,97)

Statistik	Veränderung zur Baseline
p-Wert	<0,0001
Tag 253	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	10,49 (1,677)
95 %-KI	(7,13; 13,85)
p-Wert	<0,0001
Tag 281	
n	6
LS-Mittelwert (SEM)	11,24 (2,550)
95 %-KI	(6,20; 16,29)
p-Wert	<0,0001
Die Erhaltungsdosis war 1000 mg für Kohorte 1, 1600 mg für Kohorte 2, 2400 mg für Kohorte 3 und 5400 mg für Kohorte 4. Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation. Die Schätzer basieren auf einem MMRM, das die Studienvisite und den FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert zur Baseline beinhaltet, Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet. Die p-Werte stehen für die statistische Untersuchung; ob die absolute Veränderung von null abweicht. Die Werte der FACIT-Fatigue-Skala reichen von 0 bis 52, wobei höhere Werte weniger Fatigue und eine höhere Lebensqualität anzeigen.	

Die Ergebnisse der Analyse der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert an Tag 15, 57, 113, 127, 197, 225, 253 und 281 anhand des MMRM sind in Tabelle 4-330 dargestellt.

Auch in der Studie ALXN1210-PNH-201 brachte die Analyse anhand des MMRM konsistente Ergebnisse hervor. So betrug der mittlere, mittels MMRM geschätzte Anstieg des FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwertes zum Beispiel an Tag 127 12,09 Punkte (SEM = 1,675, 95 %-KI = [8,73; 15,45]) und an Tag 281 11,24 Punkte (SEM = 2,55, 95 %-KI = [6,2; 16,29]). Auch hier war der mittlere absolute Anstieg des FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwertes für alle Visiten statistisch signifikant (p <0,0001).

Somit wurde auch in der Studie ALXN1210-PNH-201 unter der Behandlung mit Ravulizumab für alle Visiten ein signifikanter Anstieg des FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwertes und damit eine Verbesserung der Fatigue beobachtet.

4.3.2.3.3.5 Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-331: Operationalisierung von schweren unerwünschten vaskulären Ereignissen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studien-übergreifend (ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201)	Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (*Major Adverse Vascular Events*, MAVE) wurden im Rahmen der Erhebung unerwünschter Ereignisse dokumentiert. Dabei wurden Informationen zu Diagnosemethode (z.B. Magnetresonanztomographie, Ultraschall oder Angiografie), Datum der Diagnose und Datum, an dem das Ereignis nicht mehr vorhanden war(oder Kennzeichnung als noch bestehend). Ein MAVE wurde als eines der folgenden Ereignisse definiert: • Thrombophlebitis/tiefe Venenthrombose • Pulmonaler Embolus (Lungenembolie) • Myokardinfarkt (Herzinfarkt) • Transitorische ischämische Attacke (TIA) • Instabile Angina pectoris • Nierenvenenthrombose/ Nierenarterienthrombose / glomeruläre Thrombose, Niereninfarkt • Akuter peripherer Gefäßverschluss • Mesenteriale/viszerale Venenthrombose oder -infarkt • Mesenteriale/viszerale arterielle Thrombose oder -infarkt • Lebervenen-/Pfortaderthrombose • Zerebraler Arterienverschluss/Schlaganfall • Zerebraler Venenverschluss • Multi-Infarkt-Demenz • Andere Die Anzahl an während der Behandlung aufgetretenen MAVE sowie die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten, die ein MAVE erlitten, wurden für jede Behandlungsgruppe ermittelt und deskriptiv dargestellt.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Da es sich bei den Studien ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 um offene, einarmige Interventionsstudien handelt, die mit einem hohen Risiko der Verzerrung einhergehen, ist auch für den Endpunkt schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse mit einer hohen Verzerrungswahrscheinlichkeit zu rechnen.

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Für die Analyse wurden die Daten aller Patienten berücksichtigt. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lagen keine

Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor und es wurden keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrung führen können, identifiziert.

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

ALXN1210-PNH-103

In der Studie ALXN1210-PNH-103 kam es bei keinem Patienten zu einem schweren unerwünschten vaskulären Ereignis.

ALXN1210-PNH-201

Tabelle 4-332: Auftreten von schweren unerwünschten vaskulären Ereignissen aus ALXN1210-PNH-201 mit Ravulizumab

Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse n (%)	Kohorte 1 (N = 6)	Kohorte 2 (N = 6)	Kohorte 3 (N = 7)	Kohorte 4 (N = 7)	Gesamt (N = 26)
Gesamt	**0 (0,0)**	**1 (16,7)**	**0 (0,0)**	**2 (28,6)**	**3 (11,5)**
Thrombophlebitis/tiefe Venenthrombose	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	1 (14,3)	2 (7,7)
Pulmonaler Embolus	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	1 (3,8)
Transitorische ischämische Attacke	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	1 (3,8)
Lebervenen-/Pfortaderthrombose	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	1 (3,8)
Andere	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	1 (3,8)
Die Erhaltungsdosis war 1000 mg für Kohorte 1, 1600 mg für Kohorte 2, 2400 mg für Kohorte 3 und 5400 mg für Kohorte 4.					

Die Häufigkeit von MAVE im Verlauf der Studie ALXN1210-PNH-201 ist in Tabelle 4-332 dargestellt. Bei insgesamt drei Patienten kam es während der Studie zu schweren unerwünschten vaskulären Ereignissen.

In Kohorte 2 kam es bei Patient 0466-001 in der linken unteren Extremität zu einer Thrombophlebitis/tiefen Venenthrombose. In Kohorte 4 kam es bei Patient 0424-002 ebenfalls zu einer Thrombophlebitis/tiefen Venenthrombose in der linken unteren Extremität und zusätzlich zu einem pulmonalen Embolus. Ebenfalls in Kohorte 4 kam es bei Patient 0426-003 zu einer transitorischen ischämischen Attacke, einer Lebervenen-/Pfortaderthrombose und einem anderen schweren unerwünschten vaskulären Ereignis.

4.3.2.3.3.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-333: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität – weitere Untersuchungen

<table>
<tr><th>Studie</th><th>Operationalisierung</th></tr>
<tr><td>Studien-übergreifend</td><td>
Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 erfasst.

Der EORTC QLQ-C30 (Version 3.0) besteht aus Single und Multi-Item-Skalen und umfasst unterschiedliche Subskalen, deren Inhalte vom Patienten selbst berichtet werden: 5 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion), eine Skala, die der Erfassung des globalen Gesundheitsstatus und der Lebensqualität dient, drei Symptomskalen (Fatigue, Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen) sowie einzelne Items zur Bewertung weiterer Symptome (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö) sowie finanzieller Schwierigkeiten.

Der Fragebogen beinhaltet eine Anzahl von insgesamt 30 Fragen (Items) mit Bezug zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Patienten bewerten jedes der ersten 28 Items auf Basis einer 4-Punkte-Likert-Skala von 1 (überhaupt nicht) bis 4 (sehr). Die Bewertung der letzten beiden Items, die die allgemeine Gesundheit und Lebensqualität eines Patienten erfassen, erfolgt anhand einer Skala von 1 (sehr schlecht) bis 7 (ausgezeichnet).

Es wurden Rohwerte für jede Skala berechnet, indem die Einzel-Punktzahlen der betreffenden Items aufsummiert und anschließend durch die Anzahl aller beantworteten Items dividiert wurde.

Das Punktebewertungsverfahren des EORTC QLQ-C30 zur Berechnung der Rohwerte der Einzelskalen ist in der untenstehenden Tabelle dargestellt:

<table>
<tr><th></th><th>Skala</th><th>Spanne[a]</th><th>Anzahl an Items</th></tr>
<tr><td>Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität</td><td>QL2</td><td>6</td><td>2</td></tr>
<tr><td>Funktionsskalen</td><td colspan="3"></td></tr>
<tr><td>Körperliche Funktion</td><td>PF2</td><td>3</td><td>5</td></tr>
<tr><td>Rollenfunktion</td><td>RF2</td><td>3</td><td>2</td></tr>
<tr><td>Emotionale Funktion</td><td>EF</td><td>3</td><td>4</td></tr>
<tr><td>Kognitive Funktion</td><td>CF</td><td>3</td><td>2</td></tr>
<tr><td>Soziale Funktion</td><td>SF</td><td>3</td><td>2</td></tr>
<tr><td>Symptomskalen</td><td colspan="3"></td></tr>
<tr><td>Fatigue</td><td>FA</td><td>3</td><td>3</td></tr>
<tr><td>Übelkeit und Erbrechen</td><td>NV</td><td>3</td><td>2</td></tr>
<tr><td>Schmerzen</td><td>PA</td><td>3</td><td>2</td></tr>
<tr><td>Dyspnoe</td><td>DY</td><td>3</td><td>1</td></tr>
<tr><td>Schlaflosigkeit</td><td>SL</td><td>3</td><td>1</td></tr>
<tr><td>Appetitverlust</td><td>AP</td><td>3</td><td>1</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

	Obstipation	CO	3	1
	Diarrhö	DI	3	1
	Finanzielle Schwierigkeiten	FI	3	1
	a: Die Spanne gibt die Differenz zwischen der möglichen maximalen und minimalen Antwort einzelner Items an. Für Multi-Item-Skalen wurde ein Mittelwert aus allen Items für diese Skala ermittelt.			
	Nach Berechnung der Rohwerte für jede Skala wurde eine lineare Transformation auf 0–100 (%) angewendet, um jeweils folgende Punktzahlen zu erhalten: Für Funktionsskalen: Punktzahl = {1 − (Rohwert − 1) / Spanne} * 100 Für alle anderen Skalen / Items: Punktzahl = {(Rohwert − 1) / Spanne} * 100 Jede Skala hatte somit eine Spanne von 0–100 %. Ein höherer Skalen-Wert gibt einen höheren Grad einer Response an. Für Funktionsskalen zeigt ein hoher Wert einen hohen Funktionsgrad an, für Symptomskalen stehen hohe Werte für einen hohen Grad der Symptomatik bzw. der Schwierigkeit. Fehlte ein Item in den Multi-Item-Skalen, konnten die Rohwerte dennoch auf Basis der vervollständigten Items berechnet werden, solange mehr als 50 % der Items der Skala beantwortet wurden. Fehlte beispielsweise F10 der Fatigue-Skala, konnte der Mittelwert von F12 und F18 zur Berechnung der Rohwerte herangezogen werden. Für Maße, die auf einem einzelnen Item basierten, wurde die Punktzahl in diesem Fall als fehlend angenommen. Für die erhobenen Daten des EORTC QLQ-C30 wurden die absoluten Werte sowie die absolute Veränderung zur Baseline unter der Behandlung mit Ravulizumab für alle Studienvisiten, an denen die entsprechenden Daten erhoben wurden, deskriptiv zusammengefasst. Die Veränderung zur Baseline zu dem jeweiligen Visitentag wurde anschließend für alle Kohorten und mithilfe eines gemischten Modells für wiederholte Messungen (MMRM) mit den fixen, kategorialen Effekten der Studienvisite, der Kohorte und dem EORTC QLQ-C30-Skalenwert zur Baseline als kontinuierliche fixe Kovariate geschätzt. Zur Modellierung des intraindividuellen Fehlers wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet. Wenn diese Analyse fehlschlug, wurden die folgenden Strukturen getestet und die finale Kovarianzstruktur anhand des Informationskriteriums nach Akaike und anhand der autoregressiven, zusammengesetzten Symmetrie erster Ordnung und der Toeplitz-Methode bestimmt. Die Kenward-Roger-Approximation wurde für die Schätzung der Nennerfreiheitsgrade verwendet.			
ALXN1210-PNH-103	Die EORTC QLQ-C30-Skalenwerte wurden an Tag 1 sowie an den Tagen 43 und 169 (jeweils in einem Zeitfenster von ± 2 Tagen) für Kohorte 1 und 2 erhoben.			
ALXN1210-PNH-201	Die EORTC QLQ-C30-Skalenwerte wurden für Kohorte 1, 2 und 3 an Tag 1 sowie an den Tagen 15, 57, 113, 127, 197, 225, und 253 sowie für Kohorte 4 zusätzlich an Tag 281 (jeweils in einem Zeitfenster von ± 2 Tagen) erhoben.			

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Da es sich bei den Studien ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 um offene, einarmige Interventionsstudien handelt, die mit einem hohen Risiko der Verzerrung

einhergehen, ist auch für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität mit einer hohen Verzerrungswahrscheinlichkeit zu rechnen.

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Für die Analyse wurden die Daten aller Patienten berücksichtigt. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lagen keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor und es wurden keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrung führen können, identifiziert.

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

ALXN1210-PNH-103

Absolute Veränderung zur Baseline

Tabelle 4-334: Beobachtete Werte und Veränderung zur Baseline in der Subskala *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität* des EORTC QLQ-C30 bis Tag 169 (Woche 24) aus ALXN1210-PNH-103 (FAS) mit Ravulizumab

Visite	Statistik	Kohorte 1	Kohorte 2	Gesamt
Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität				
Baseline				
Beobachteter Wert	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	54,2 (20,92)	44,0 (20,81)	48,7 (20,65)
	Median	58,3	41,7	50,0
	Min; Max	16,7; 75,0	16,7; 83,3	16,7; 83,3
Tag 43				
Beobachteter Wert	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	62,5 (24,58)	56,0 (23,43)	59,0 (23,19)
	Median	66,7	50,0	58,3
	Min; Max	16,7; 83,3	25,0; 100,0	16,7; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	8,3 (35,74)	11,9 (8,13)	10,3 (23,85)
	Median	16,7	8,3	16,7
	Min; Max	−58,3; 50,0	0,0; 25,0	−58,3; 50,0
	p-Wert	–	–	0,0347
Tag 169				
Beobachteter Wert	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	77,8 (13,61)	71,4 (18,54)	74,4 (16,12)
	Median	83,3	66,7	83,3

Visite	Statistik	Kohorte 1	Kohorte 2	Gesamt
	Min; Max	50,0; 83,3	50,0; 100,0	50,0; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	23,6 (23,81)	27,4 (23,92)	25,6 (22,94)
	Median	16,7	16,7	16,7
	Min; Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7	0,0; 66,7
	p-Wert	–	–	0,0010

Kohorte 1 enthält Kohorte 1a und 1b.

Die Erhaltungsdosis war 900 mg für Kohorte 1 und 1800 mg für Kohorte 2.

Die absolute Veränderung zur Baseline ist nur für Patienten dargestellt, von denen zur Baseline und zur jeweiligen Studienvisite Daten vorlagen.

Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

Die p-Werte basieren auf einem Wilcoxon-Rangsummentest, der die absolute Veränderung zur Baseline gegen 0 testet.

Die Werte jeder Subskala des EORTC QLQ-C30 reichen von 0 bis 100 %, wobei höhere Werte einen höheren Grad einer Response anzeigen. Somit zeigt ein hoher Wert in einer Funktionsskala einen höheren Funktionsgrad an, gleichzeitig zeigt ein hoher Wert in einer Symptomskala auch einen höheren Grad der Symptomatik/der Schwierigkeit an.

Tabelle 4-334 zeigt die beobachteten Werte sowie die absolute Veränderung der Werte zur Baseline der Subskala *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität* des EORTC QLQ-C30 in Kohorte 1 und 2 sowie der Gesamtpopulation.

Zur Baseline betrug der mittlere (SD) Wert der EORTC-Subskala *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität* der Gesamtpopulation 48,7 (20,65) Punkte, was für eine Beeinträchtigung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität spricht. Zu beiden erfassten Studienvisiten wurde ein Anstieg der Skalenwerte und damit eine Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus sowie der Lebensqualität beobachtet. An Tag 43 war der Skalenwert im Vergleich zur Baseline im Mittel (SD) um 10,3 (23,85) Punkte gestiegen. An Tag 169 ergab sich ein mittlerer (SD) Anstieg des Skalenwertes von 25,6 (22,94) Punkten.

Der mittlere unter der Behandlung mit Ravulizumab beobachtete Anstieg der EORTC-Subskala *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität* und damit die Verbesserung von Gesundheitsstatus und Lebensqualität war für beide Visiten statistisch signifikant (Tag 43: p = 0,0347, Tag 169: p = 0,0010).

Tabelle 4-335: Beobachtete Werte und Veränderung zur Baseline in den Funktionsskalen (*Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion, Soziale Funktion*) des EORTC QLQ-C30 bis Tag 169 (Woche 24) aus ALXN1210-PNH-103 (FAS) mit Ravulizumab

Visite	Statistik	Kohorte 1	Kohorte 2	Gesamt

Visite	Statistik	Kohorte 1	Kohorte 2	Gesamt
Körperliche Funktion				
Baseline				
Beobachteter Wert	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	72,2 (17,08)	59,0 (26,23)	65,1 (22,63)
	Median	73,3	53,3	73,3
	Min; Max	40,0; 86,7	20,0; 93,3	20,0; 93,3
Tag 43				
Beobachteter Wert	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	88,9 (10,89)	72,4 (26,51)	80,0 (21,77)
	Median	90,0	73,3	86,7
	Min; Max	73,3; 100,0	40,0; 100,0	40,0; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	16,7 (9,19)	13,3 (9,43)	14,9 (9,09)
	Median	13,3	13,3	13,3
	Min; Max	6,7; 33,3	0,0; 26,7	0,0; 33,3
	p-Wert	–	–	0,0005
Tag 169				
Beobachteter Wert	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	87,8 (14,25)	82,9 (11,45)	85,1 (12,52)
	Median	90,0	80,0	80,0
	Min; Max	66,7; 100,0	66,7; 100,0	66,7; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	15,6 (9,11)	23,8 (23,37)	20,0 (18,05)
	Median	13,3	26,7	13,3
	Min; Max	6,7; 26,7	−6,7; 66,7	−6,7; 66,7
	p-Wert	–	–	0,0012
Rollenfunktion				
Baseline				
Beobachteter Wert	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	61,1 (22,77)	64,3 (27,94)	62,8 (24,68)
	Median	66,7	66,7	66,7
	Min; Max	33,3; 83,3	33,3; 100,0	33,3; 100,0
Tag 43				
Beobachteter Wert	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	86,1 (16,39)	69,0 (27,94)	76,9 (24,09)

Visite	Statistik	Kohorte 1	Kohorte 2	Gesamt
	Median	91,7	66,7	83,3
	Min; Max	66,7; 100,0	33,3; 100,0	33,3; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	25,0 (9,13)	4,8 (20,89)	14,1 (19,06)
	Median	25,0	0,0	16,7
	Min; Max	16,7; 33,3	−16,7; 50,0	−16,7; 50,0
	p-Wert	–	–	0,0391
Tag 169				
Beobachteter Wert	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	88,9 (17,21)	88,1 (15,85)	88,5 (15,79)
	Median	100,0	100,0	100,0
	Min; Max	66,7; 100,0	66,7; 100,0	66,7; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	27,8 (8,61)	23,8 (23,29)	25,6 (17,50)
	Median	33,3	16,7	33,3
	Min; Max	16,7; 33,3	0,0; 66,7	0,0; 66,7
	p-Wert	–	–	0,0010
Emotionale Funktion				
Baseline				
Beobachteter Wert	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	66,7 (17,48)	58,3 (26,35)	62,2 (22,21)
	Median	62,5	50,0	58,3
	Min; Max	50,0; 91,7	25,0; 100,0	25,0; 100,0
Tag 43				
Beobachteter Wert	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	88,9 (17,21)	71,4 (25,39)	79,5 (22,98)
	Median	100,0	83,3	83,3
	Min; Max	66,7; 100,0	33,3; 100,0	33,3; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	22,2 (16,39)	13,1 (18,54)	17,3 (17,50)
	Median	16,7	8,3	16,7
	Min; Max	8,3; 50,0	−8,3; 50,0	−8,3; 50,0
	p-Wert	–	–	0,0024
Tag 169				
Beobachteter	n	6	7	13

Visite	Statistik	Kohorte 1	Kohorte 2	Gesamt
Wert	Mittelwert (SD)	88,9 (17,21)	77,4 (27,52)	82,7 (23,19)
	Median	100,0	91,7	100,0
	Min; Max	66,7; 100,0	33,3; 100,0	33,3; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	22,2 (16,39)	19,0 (13,36)	20,5 (14,28)
	Median	16,7	16,7	16,7
	Min; Max	8,3; 50,0	0,0; 41,7	0,0; 50,0
	p-Wert	–	–	0,0005
Kognitive Funktion				
Baseline				
Beobachteter Wert	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	75,0 (31,18)	52,4 (24,40)	62,8 (28,99)
	Median	83,3	66,7	66,7
	Min; Max	16,7; 100,0	16,7; 83,3	16,7; 100,0
Tag 43				
Beobachteter Wert	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	88,9 (13,61)	66,7 (27,22)	76,9 (24,09)
	Median	91,7	83,3	83,3
	Min; Max	66,7; 100,0	33,3; 100,0	33,3; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	13,9 (22,15)	14,3 (11,50)	14,1 (16,45)
	Median	0,0	16,7	16,7
	Min; Max	0,0; 50,0	0,0; 33,3	0,0; 50,0
	p-Wert	–	–	0,0156
Tag 169				
Beobachteter Wert	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	80,6 (22,15)	81,0 (17,82)	80,8 (19,06)
	Median	83,3	83,3	83,3
	Min; Max	50,0; 100,0	50,0; 100,0	50,0; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	5,6 (31,03)	28,6 (12,60)	17,9 (24,96)
	Median	0,0	33,3	16,7
	Min; Max	−33,3; 50,0	16,7; 50,0	−33,3; 50,0
	p-Wert	–	–	0,0303
Soziale Funktion				

Visite	Statistik	Kohorte 1	Kohorte 2	Gesamt
Baseline				
Beobachteter Wert	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	63,9 (34,02)	61,9 (24,93)	62,8 (28,18)
	Median	66,7	66,7	66,7
	Min; Max	16,7; 100,0	33,3; 100,0	16,7; 100,0
Tag 43				
Beobachteter Wert	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	83,3 (27,89)	76,2 (26,97)	79,5 (26,49)
	Median	100,0	83,3	100,0
	Min; Max	33,3; 100,0	33,3; 100,0	33,3; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	19,4 (16,39)	14,3 (27,94)	16,7 (22,57)
	Median	25,0	0,0	16,7
	Min; Max	0,0; 33,3	−16,7; 66,7	−16,7; 66,7
	p-Wert	–	–	0,0313
Tag 169				
Beobachteter Wert	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	86,1 (16,39)	76,2 (26,97)	80,8 (22,41)
	Median	91,7	83,3	83,3
	Min; Max	66,7; 100,0	33,3; 100,0	33,3; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	22,2 (25,09)	14,3 (29,55)	17,9 (26,76)
	Median	33,3	16,7	16,7
	Min; Max	−16,7; 50,0	−33,3; 66,7	−33,3; 66,7
	p-Wert	–	–	0,0645

Kohorte 1 enthält Kohorte 1a und 1b.

Die Erhaltungsdosis war 900 mg für Kohorte 1 und 1800 mg für Kohorte 2.

Die absolute Veränderung zur Baseline ist nur für Patienten dargestellt, von denen zur Baseline und zur jeweiligen Studienvisite Daten vorlagen.

Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

Die p-Werte basieren auf einem Wilcoxon-Rangsummentest, der die absolute Veränderung zur Baseline gegen 0 testet.

Die Werte jeder Subskala des EORTC QLQ-C30 reichen von 0 bis 100 %, wobei höhere Werte einen höheren Grad einer Response anzeigen. Somit zeigt ein hoher Wert in einer Funktionsskala einen höheren Funktionsgrad an, gleichzeitig zeigt ein hoher Wert in einer Symptomskala auch einen höheren Grad der Symptomatik/der Schwierigkeit an.

Tabelle 4-335 zeigt die beobachteten Werte sowie die absolute Veränderung der Werte zur Baseline der Funktionsskalen *Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion,*

Kognitive Funktion und *Soziale Funktion* des EORTC QLQ-C30 in Kohorte 1 und 2 sowie der Gesamtpopulation.

Zur Baseline betrug der mittlere (SD) Wert der Funktionsskala *Körperliche Funktion* der Gesamtpopulation 65,1 (22,63) Punkte, der mittlere (SD) Wert der Funktionsskala *Rollenfunktion* 62,8 (24,68) Punkte, der mittlere (SD) Wert der Funktionsskala *Emotionale Funktion* 62,2 (22,21) Punkte, der mittlere (SD) Wert der Funktionsskala *Kognitive Funktion* 62,8 (28,99) Punkte und der mittlere (SD) Wert der Funktionsskala *Soziale Funktion* 62,8 (28,18) Punkte. Damit zeigten die Patienten zur Baseline Beeinträchtigungen des Funktionsniveaus.

Zu allen erfassten Studienvisiten wurde unter der Behandlung mit Ravulizumab ein Anstieg der Skalenwerte und damit eine Verbesserung aller betrachteten Funktionen beobachtet. So zeigte sich bereits an Tag 43 im Vergleich zur Baseline ein Anstieg der Funktionsskalenwerte der *Körperlichen Funktion* im Mittel (SD) um 14,9 (9,09) Punkte, der *Rollenfunktion* im Mittel (SD) um 14,1 (19,06) Punkte, der *Emotionalen Funktion* im Mittel (SD) um 17,3 (17,50) Punkte, der *Kognitiven Funktion* im Mittel (SD) um 14,1 (16,45) Punkte und der *Sozialen Funktion* im Mittel (SD) um 16,7 (22,57) Punkte. Ähnlich für Tag 169, hier ergab sich im Vergleich zur Baseline für die Funktionsskala *Körperliche Funktion* im Mittel (SD) ein Anstieg der Werte um 20,0 (18,05) Punkte, für die Funktionsskala *Rollenfunktion* im Mittel (SD) ein Anstieg um 25,6 (17,50) Punkte, für die Funktionsskala *Emotionale Funktion* im Mittel (SD) ein Anstieg um 20,5 (14,28) Punkte, für die Funktionsskala *Kognitive Funktion* im Mittel (SD) ein Anstieg um 17,9 (24,96) Punkte und für die Funktionsskala *Soziale Funktion* im Mittel (SD) ein Anstieg um 17,9 (26,76) Punkte.

Dabei waren an Tag 43 unter der Behandlung mit Ravulizumab alle absoluten Veränderungen der Funktionsskalenwerte im Vergleich zur Baseline statistisch signifikant ($p \leq 0,0391$). An Tag 169 war dies für die Skalen *Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion* und *Kognitive Funktion* der Fall ($p \leq 0,0012$). Bei der *Sozialen Funktion* zeigte sich ein statistischer Trend ($p = 0,0645$).

Tabelle 4-336: Beobachtete Werte und Veränderung zur Baseline in den Symptomskalen (*Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö)* und der Subskala *finanzielle Schwierigkeiten* des EORTC QLQ-C30 bis Tag 169 (Woche 24) aus ALXN1210-PNH-103 (FAS) mit Ravulizumab

Visite	Statistik	Kohorte 1	Kohorte 2	Gesamt
Fatigue				
Baseline				
Beobachteter Wert	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	53,7 (14,77)	57,1 (28,28)	55,6 (22,22)
	Median	55,6	66,7	66,7

Visite	Statistik	Kohorte 1	Kohorte 2	Gesamt
	Min; Max	33,3; 66,7	11,1; 88,9	11,1; 88,9
Tag 43				
Beobachteter Wert	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	27,8 (15,31)	36,5 (23,76)	32,5 (20,01)
	Median	33,3	33,3	33,3
	Min; Max	0,0; 44,4	0,0; 66,7	0,0; 66,7
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	−25,9 (13,46)	−20,6 (11,88)	−23,1 (12,39)
	Median	−27,8	−22,2	−22,2
	Min; Max	−44,5; −11,1	−44,5; −11,1	−44,5; −11,1
	p-Wert	–	–	0,0002
Tag 169				
Beobachteter Wert	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	22,2 (21,08)	34,9 (21,69)	29,1 (21,54)
	Median	22,2	33,3	33,3
	Min; Max	0,0; 55,6	0,0; 66,7	0,0; 66,7
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	−31,5 (16,36)	−22,2 (18,15)	−26,5 (17,30)
	Median	−38,9	−11,1	−33,3
	Min; Max	−44,5; −11,1	−44,5; 0,0	−44,5; 0,0
	p-Wert	–	–	0,0005
Übelkeit und Erbrechen				
Baseline				
Beobachteter Wert	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	11,1 (13,61)	23,8 (28,64)	17,9 (23,03)
	Median	8,3	16,7	16,7
	Min; Max	0,0; 33,3	0,0; 83,3	0,0; 83,3
Tag 43				
Beobachteter Wert	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	2,8 (6,81)	14,3 (24,40)	9,0 (18,78)
	Median	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 16,7	0,0; 66,7	0,0; 66,7
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	−8,3 (17,48)	−9,5 (13,11)	−9,0 (14,62)
	Median	−8,3	0,0	0,0

Visite	Statistik	Kohorte 1	Kohorte 2	Gesamt
	Min; Max	−33,3; 16,7	−33,3; 0,0	−33,3; 16,7
	p-Wert	–	–	0,0938
Tag 169				
Beobachteter Wert	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	2,8 (6,81)	2,4 (6,30)	2,6 (6,26)
	Median	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 16,7	0,0; 16,7	0,0; 16,7
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	−8,3 (9,13)	−21,4 (29,99)	−15,4 (23,03)
	Median	−8,3	−16,7	−16,7
	Min; Max	−16,7; 0,0	−83,3; 0,0	−83,3; 0,0
	p-Wert	–	–	0,0156
Schmerzen				
Baseline				
Beobachteter Wert	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	22,2 (25,09)	35,7 (27,93)	29,5 (26,49)
	Median	16,7	33,3	16,7
	Min; Max	0,0; 66,7	0,0; 83,3	0,0; 83,3
Tag 43				
Beobachteter Wert	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	0,0 (0,00)	38,1 (36,91)	20,5 (32,74)
	Median	0,0	50,0	0,0
	Min; Max	0,0; 0,0	0,0; 83,3	0,0; 83,3
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	−22,2 (25,09)	2,4 (26,22)	−9,0 (27,73)
	Median	−16,7	0,0	−16,7
	Min; Max	−66,7; 0,0	−33,3; 33,3	−66,7; 33,3
	p-Wert	–	–	0,3945
Tag 169				
Beobachteter Wert	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	0,0 (0,00)	16,7 (23,57)	9,0 (18,78)
	Median	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 0,0	0,0; 50,0	0,0; 50,0
Absolute Veränderung	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	−22,2 (25,09)	−19,0 (22,42)	−20,5 (22,72)

Visite	Statistik	Kohorte 1	Kohorte 2	Gesamt
zur Baseline	Median	−16,7	−16,7	−16,7
	Min; Max	−66,7; 0,0	−50,0; 16,7	−66,7; 16,7
	p-Wert	–	–	0,0117
Dyspnoe				
Baseline				
Beobachteter Wert	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	38,9 (25,09)	52,4 (32,53)	46,2 (28,99)
	Median	33,3	66,7	33,3
	Min; Max	0,0; 66,7	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Tag 43				
Beobachteter Wert	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	16,7 (18,26)	23,8 (25,20)	20,5 (21,68)
	Median	16,7	33,3	33,3
	Min; Max	0,0; 33,3	0,0; 66,7	0,0; 66,7
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	−22,2 (27,22)	−28,6 (23,00)	−25,6 (24,17)
	Median	−16,7	−33,3	−33,3
	Min; Max	−66,7; 0,0	−66,7; 0,0	−66,7; 0,0
	p-Wert	–	–	0,0078
Tag 169				
Beobachteter Wert	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	11,1 (17,21)	19,0 (17,82)	15,4 (17,29)
	Median	0,0	33,3	0,0
	Min; Max	0,0; 33,3	0,0; 33,3	0,0; 33,3
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	−27,8 (25,09)	−33,3 (27,22)	−30,8 (25,32)
	Median	−33,3	−33,3	−33,3
	Min; Max	−66,7; 0,0	−66,7; 0,0	−66,7; 0,0
	p-Wert	–	–	0,0039
Schlaflosigkeit				
Baseline				
Beobachteter Wert	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	22,2 (17,21)	61,9 (35,64)	43,6 (34,39)
	Median	33,3	66,7	33,3
	Min; Max	0,0; 33,3	0,0; 100,0	0,0; 100,0

Visite	Statistik	Kohorte 1	Kohorte 2	Gesamt
Tag 43				
Beobachteter Wert	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	5,6 (13,61)	57,1 (37,09)	33,3 (38,49)
	Median	0,0	66,7	33,3
	Min; Max	0,0; 33,3	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	−16,7 (18,26)	−4,8 (23,01)	−10,3 (21,02)
	Median	−16,7	0,0	0,0
	Min; Max	−33,3; 0,0	−33,3; 33,3	−33,3; 33,3
	p-Wert	–	–	0,3125
Tag 169				
Beobachteter Wert	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	16,7 (18,26)	42,9 (31,71)	30,8 (28,75)
	Median	16,7	66,7	33,3
	Min; Max	0,0; 33,3	0,0; 66,7	0,0; 66,7
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	−5,6 (25,09)	−19,0 (17,82)	−12,8 (21,68)
	Median	0,0	−33,3	0,0
	Min; Max	−33,3; 33,3	−33,3; 0,0	−33,3; 33,3
	p-Wert	–	–	0,1094
Appetitverlust				
Baseline				
Beobachteter Wert	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	16,7 (18,26)	38,1 (35,64)	28,2 (29,96)
	Median	16,7	33,3	33,3
	Min; Max	0,0; 33,3	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Tag 43				
Beobachteter Wert	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	0,0 (0,00)	19,0 (17,82)	10,3 (16,01)
	Median	0,0	33,3	0,0
	Min; Max	0,0; 0,0	0,0; 33,3	0,0; 33,3
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	−16,7 (18,26)	−19,0 (26,23)	−17,9 (22,01)
	Median	−16,7	0,0	0,0
	Min; Max	−33,3; 0,0	−66,7; 0,0	−66,7; 0,0

Visite	Statistik	Kohorte 1	Kohorte 2	Gesamt
	p-Wert	–	–	0,0313
Tag 169				
Beobachteter Wert	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	5,6 (13,61)	23,8 (25,20)	15,4 (22,01)
	Median	0,0	33,3	0,0
	Min; Max	0,0; 33,3	0,0; 66,7	0,0; 66,7
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	−11,1 (17,21)	−14,3 (26,23)	−12,8 (21,68)
	Median	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	−33,3; 0,0	−66,7; 0,0	−66,7; 0,0
	p-Wert	–	–	0,1250
Obstipation				
Baseline				
Beobachteter Wert	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	33,3 (36,51)	23,8 (16,26)	28,2 (26,69)
	Median	33,3	33,3	33,3
	Min; Max	0,0; 100,0	0,0; 33,3	0,0; 100,0
Tag 43				
Beobachteter Wert	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	22,2 (40,37)	19,0 (17,82)	20,5 (28,99)
	Median	0,0	33,3	0,0
	Min; Max	0,0; 100,0	0,0; 33,3	0,0; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	−11,1 (17,21)	−4,8 (23,00)	−7,7 (19,97)
	Median	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	−33,3; 0,0	−33,3; 33,3	−33,3; 33,3
	p-Wert	–	–	0,3750
Tag 169				
Beobachteter Wert	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	22,2 (40,37)	14,3 (17,82)	17,9 (29,23)
	Median	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 100,0	0,0; 33,3	0,0; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	−11,1 (27,21)	−9,5 (25,20)	−10,3 (25,03)
	Median	−16,7	0,0	0,0

Visite	Statistik	Kohorte 1	Kohorte 2	Gesamt
	Min; Max	−33,3; 33,3	−33,3; 33,3	−33,3; 33,3
	p-Wert	–	–	0,2891
Diarrhö				
Baseline				
Beobachteter Wert	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	5,6 (13,61)	9,5 (16,26)	7,7 (14,62)
	Median	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 33,3	0,0; 33,3	0,0; 33,3
Tag 43				
Beobachteter Wert	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	5,6 (13,61)	4,8 (12,60)	5,1 (12,52)
	Median	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 33,3	0,0; 33,3	0,0; 33,3
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	0,0 (0,00)	−4,8 (12,60)	−2,6 (9,24)
	Median	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 0,0	−33,3; 0,0	−33,3; 0,0
	p-Wert	–	–	1,0000
Tag 169				
Beobachteter Wert	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	0,0 (0,00)	4,8 (12,60)	2,6 (9,24)
	Median	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 0,0	0,0; 33,3	0,0; 33,3
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	−5,6 (13,61)	−4,8 (23,00)	−5,1 (18,49)
	Median	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	−33,3; 0,0	−33,3; 33,3	−33,3; 33,3
	p-Wert	–	–	0,6250
Finanzielle Schwierigkeiten				
Baseline				
Beobachteter Wert	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	33,3 (42,16)	42,9 (37,09)	38,5 (38,12)
	Median	16,7	33,3	33,3
	Min; Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0	0,0; 100,0
Tag 43				

Visite	Statistik	Kohorte 1	Kohorte 2	Gesamt
Beobachteter Wert	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	16,7 (27,89)	23,8 (25,20)	20,5 (25,60)
	Median	0,0	33,3	0,0
	Min; Max	0,0; 66,7	0,0; 66,7	0,0; 66,7
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	−16,7 (18,26)	−19,0 (26,23)	−17,9 (22,01)
	Median	−16,7	0,0	0,0
	Min; Max	−33,3; 0,0	−66,7; 0,0	−66,7; 0,0
	p-Wert	–	–	0,0313
Tag 169				
Beobachteter Wert	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	11,1 (17,21)	14,3 (26,23)	12,8 (21,68)
	Median	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 33,3	0,0; 66,7	0,0; 66,7
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	7	13
	Mittelwert (SD)	−22,2 (27,22)	−28,6 (29,99)	−25,6 (27,74)
	Median	−16,7	−33,3	−33,3
	Min; Max	−66,7; 0,0	−66,7; 0,0	−66,7; 0,0
	p-Wert	–	–	0,0156

Kohorte 1 enthält Kohorte 1a und 1b.

Die Erhaltungsdosis war 900 mg für Kohorte 1 und 1800 mg für Kohorte 2.

Die absolute Veränderung zur Baseline ist nur für Patienten dargestellt, von denen zur Baseline und zur jeweiligen Studienvisite Daten vorlagen.

Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

Die p-Werte basieren auf einem Wilcoxon-Rangsummentest, der die absolute Veränderung zur Baseline gegen 0 testet.

Die Werte jeder Subskala des EORTC QLQ-C30 reichen von 0 bis 100 %, wobei höhere Werte einen höheren Grad einer Response anzeigen. Somit zeigt ein hoher Wert in einer Funktionsskala einen höheren Funktionsgrad an, gleichzeitig zeigt ein hoher Wert in einer Symptomskala auch einen höheren Grad der Symptomatik/der Schwierigkeit an.

Tabelle 4-336 zeigt die beobachteten Werte sowie die absolute Veränderung der Werte zur Baseline der Symptomskalen *Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö* und Subskala *Finanzielle Schwierigkeiten* des EORTC QLQ-C30 in Kohorte 1 und 2 sowie der Gesamtpopulation.

Zur Baseline betrug der mittlere (SD) Wert der Symptomskala *Fatigue* der Gesamtpopulation 55,6 (22,22) Punkte, der mittlere (SD) Wert der Symptomskala *Übelkeit und Erbrechen* 17,9 (23,03) Punkte, der mittlere (SD) Wert der Symptomskala *Schmerzen*

29,5 (26,49) Punkte, der mittlere (SD) Wert der Symptomskala *Dyspnoe* 46,2 (28,99) Punkte, der mittlere (SD) Wert der Symptomskala *Schlaflosigkeit* 43,6 (34,39) Punkte, der mittlere (SD) Wert der Symptomskala *Appetitverlust* 28,2 (29,96) Punkte, der mittlere (SD) Wert der Symptomskala *Obstipation* 28,2 (26,69) Punkte, der mittlere (SD) Wert der Symptomskala *Diarrhö* 7,7 (14,62) Punkte und der mittlere (SD) Wert der Symptomskala *Finanzielle Schwierigkeiten* 38,5 (38,12) Punkte. Damit zeigten die Patienten zur Baseline Beeinträchtigungen in Form von klinischen Symptomen.

Zu allen Studienvisiten war im Vergleich zur Baseline eine Verringerung der Werte und damit eine Verbesserung aller betrachteten Symptome bzw. Anzeichen zu beobachten. Bei denen für PNH charakteristischen Symptome *Fatigue*, *Schmerzen* und *Dyspnoe* wurde an Tag 43 und 169 im Vergleich zur Baseline eine mittlere Verbesserung (SD) der Skalenwerte um −23,1 (12,39) bzw. −26,5 (17,30) Punkte für *Fatigue*, eine mittlere Verbesserung um −9,0 (27,73) bzw. −20,5 (22,72) Punkte für *Schmerzen* und eine mittlere Verbesserung um −25,6 (24,17) bzw. −30,8 (25,32) Punkte für *Dyspnoe* beobachtet.

Für die anderen Symptome ergab sich an Tag 43 ebenfalls eine Verringerung der Skalenwerte. So wurde für die Symptomskala *Übelkeit und Erbrechen* im Vergleich zur Baseline eine mittlere Verbesserung (SD) der Werte um −9,0 (14,62) Punkte, für *Schlaflosigkeit* im Mittel (SD) eine Verbesserung um −10,3 (21,02) Punkte, für *Appetitverlust* im Mittel (SD) eine Verbesserung um −17,9 (22,01) Punkte, für *Obstipation* im Mittel (SD) eine Verbesserung um −7,7 (19,97) Punkte, für *Diarrhö* im Mittel (SD) eine Verbesserung um −2,6 (9,24) Punkte und für *Finanzielle Schwierigkeiten* im Mittel (SD) eine Verbesserung um −17,9 (22,01) Punkte beobachtet. Ähnlich ergaben sich an Tag 169 im Vergleich zur Baseline für die Symptomskalenwerte *Übelkeit und Erbrechen* eine mittlere Verbesserung (SD) um −15,4 (23,03) Punkte, für *Schlaflosigkeit* im Mittel (SD) eine Verbesserung um −12,8 (21,68) Punkte, für *Appetitverlust* im Mittel (SD) eine Verbesserung um −12,8 (21,68) Punkte, für *Obstipation* im Mittel (SD) eine Verbesserung um −10,3 (25,03) Punkte, für *Diarrhö* im Mittel (SD) eine Verbesserung um −5,1 (18,49) Punkte und für *Finanzielle Schwierigkeiten* im Mittel (SD) eine Verbesserung um −25,6 (27,74) Punkte.

Die mittlere unter der Behandlung mit Ravulizumab beobachtete Veränderung der Skalenwerte für die PNH charakteristischen Symptome *Fatigue, Dyspnoe* und der Subskala *Finanzielle Schwierigkeiten* war an Tag 43 und 169 im Vergleich zur Baseline statistisch signifikant ($p \leq 0,0313$ bzw. $p \leq 0,0156$). Die Veränderung der Symptomskalen *Übelkeit und Erbrechen* sowie *Schmerzen* war jeweils an Tag 169 im Vergleich zur Baseline statistisch signifikant ($p \leq 0,0156$). Im Hinblick auf *Appetitverlust* war die beobachtete Verbesserung relativ zur Baseline an Tag 43 statistisch signifikant ($p = 0,0313$). Für die Symptome *Schlaflosigkeit, Obstipation* und *Diarrhö* wurden keine statistisch signifikanten Veränderungen beobachtet.

Veränderung zur Baseline – MMRM-Analyse

Tabelle 4-337: Ergebnisse der Analyse der Veränderung zur Baseline in der Subskala G*lobaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität* des EORTC QLQ-C30 bis Tag 169 (Woche

24) anhand des MMRM aus ALXN1210-PNH-103 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Veränderung zur Baseline
Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität	
Tag 43	
n	13
LS-Mittelwert (SEM)	10,26 (6,057)
95 %-KI	(−3,00; 23,52)
p-Wert	0,1173
Tag 169	
n	13
LS-Mittelwert (SEM)	25,64 (4,513)
95 %-KI	(15,73; 35,55)
p-Wert	0,0001
Die Schätzer basieren auf einem MMRM, das Level des EORTC QLQ-C30 zur Baseline und die Studienvisite beinhaltet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet. Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation. Die p-Werte stehen für die statistische Untersuchung, ob die absolute Veränderung von null abweicht. Die Werte jeder Subskala des EORTC QLQ-C30 reichen von 0 bis 100 %, wobei höhere Werte einen höheren Grad einer Response anzeigen. Somit zeigt ein hoher Wert in einer Funktionsskala einen höheren Funktionsgrad an, gleichzeitig zeigt ein hoher Wert in einer Symptomskala auch einen höheren Grad der Symptomatik/der Schwierigkeit an.	

Tabelle 4-337 zeigt die Ergebnisse der Analyse der Veränderung zur Baseline in der Subskala *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität* des EORTC QLQ-C30 für die Gesamtpopulation bis Tag 169 (Woche 24) anhand des MMRM.

Auch anhand des MMRM wurde zu beiden erfassten Studienvisiten ein Anstieg der Skalenwerte und damit eine Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus sowie der Lebensqualität beobachtet (Tag 49: LS-Mittelwert = 10,26, SEM = 6,057, 95 %-KI = [−3,00; 23,52]; Tag 169: LS-Mittelwert = 25,64, SEM = 4,513, 95 %-KI = [15,73; 35,55]). An Tag 169 war der mittlere unter der Behandlung mit Ravulizumab beobachtete Anstieg der Werte der Subskala *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität* relativ zur Baseline statistisch signifikant (p = 0,0001).

Tabelle 4-338: Ergebnisse der Analyse der Veränderung zur Baseline in den Funktionsskalen (*Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion, Soziale Funktion*) des EORTC QLQ-C30 bis Tag 169 (Woche 24) anhand des MMRM aus ALXN1210-PNH-103 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Veränderung zur Baseline
Körperliche Funktion	

Variable	Veränderung zur Baseline
Tag 43	
n	13
LS-Mittelwert (SEM)	14,87 (2,866)
95 %-KI	(8,22; 21,52)
p-Wert	0,0009
Tag 169	
n	13
LS-Mittelwert (SEM)	20,00 (3,464)
95 %-KI	(12,02; 27,99)
p-Wert	0,0004
Rollenfunktion	
Tag 43	
n	13
LS-Mittelwert (SEM)	14,10 (4,982)
95 %-KI	(3,21; 25,00)
p-Wert	0,0156
Tag 169	
n	13
LS-Mittelwert (SEM)	25,64 (3,217)
95 %-KI	(18,58; 32,71)
p-Wert	<0,0001
Emotionale Funktion	
Tag 43	
n	13
LS-Mittelwert (SEM)	17,31 (4,680)
95 %-KI	(7,07; 27,55)
p-Wert	0,0032
Tag 169	
n	13
LS-Mittelwert (SEM)	20,51 (3,974)
95 %-KI	(11,80; 29,23)
p-Wert	0,0003
Kognitive Funktion	
Tag 43	

Variable	Veränderung zur Baseline
n	13
LS-Mittelwert (SEM)	14,10 (4,043)
95 %-KI	(5,11; 23,09)
p-Wert	0,0057
Tag 169	
n	13
LS-Mittelwert (SEM)	17,95 (4,960)
95 %-KI	(6,86; 29,04)
p-Wert	0,0049
Soziale Funktion	
Tag 43	
n	13
LS-Mittelwert (SEM)	16,67 (5,738)
95 %-KI	(4,07; 29,26)
p-Wert	0,0140
Tag 169	
n	13
LS-Mittelwert (SEM)	17,95 (5,744)
95 %-KI	(5,34; 30,55)
p-Wert	0,0094

Die Schätzer basieren auf einem MMRM, das Level des EORTC QLQ-C30 zur Baseline und die Studienvisite beinhaltet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet.

Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

Die p-Werte stehen für die statistische Untersuchung, ob die absolute Veränderung von null abweicht.

Die Werte jeder Subskala des EORTC QLQ-C30 reichen von 0 bis 100 %, wobei höhere Werte einen höheren Grad einer Response anzeigen. Somit zeigt ein hoher Wert in einer Funktionsskala einen höheren Funktionsgrad an, gleichzeitig zeigt ein hoher Wert in einer Symptomskala auch einen höheren Grad der Symptomatik/der Schwierigkeit an.

Tabelle 4-338 zeigt die Ergebnisse der Analyse der Veränderung zur Baseline in den Funktionsskalen *Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion* und *Soziale Funktion* des EORTC QLQ-C30 für die Gesamtpopulation bis Tag 169 (Woche 24) anhand des MMRM.

Auch für die Funktionsskalen wurde anhand des MMRM für alle Funktionen zu beiden erfassten Studienvisiten ein Anstieg der Skalenwerte und damit eine Verbesserung aller betrachteten Funktionen beobachtet. So ergab sich an Tag 43 im Vergleich zur Baseline für die Funktionsskala *Körperliche Funktion* im Mittel eine Verbesserung um 14,87 Punkte (SEM = 2,866, 95 %-KI = [8,22; 21,52]), für *Rollenfunktion* im Mittel eine Verbesserung um 14,10 Punkte (SEM = 4,982, 95 %-KI = [3,21; 25,00]), für *Emotionale Funktion* im Mittel

eine Verbesserung um 17,31 Punkte (SEM = 4,680, 95 %-KI = [7,07; 27,55]), für *Kognitive Funktion* im Mittel eine Verbesserung um 14,10 Punkte (SEM = 4,043, 95 %-KI = [5,11; 23,09]) und für *Soziale Funktion* im Mittel eine Verbesserung um 16,67 Punkte (SEM = 5,738, 95 %-KI = [4,07; 29,26]). Ebenso ergab sich an Tag 169 im Vergleich zur Baseline für die Funktionsskala *Körperliche Funktion* im Mittel eine Verbesserung um 20 Punkte (SEM = 3,464, 95 %-KI = [12,02; 27,99]), für die Funktionsskala *Rollenfunktion* im Mittel eine Verbesserung um 25,64 Punkte (SEM = 3,217, 95 %-KI = [18,58; 32,71]), für die Funktionsskala *Emotionale Funktion* im Mittel eine Verbesserung um 20,51 Punkte (SEM = 3,974, 95 %-KI = [11,80; 29,23]), für die Funktionsskala *Kognitive Funktion* im Mittel eine Verbesserung um 17,95 Punkte (SEM = 4,960, 95 %-KI = [6,86; 29,04]) und für die Funktionsskala *Soziale Funktion* im Mittel eine Verbesserung um 17,95 Punkte (SEM = 5,744, 95 %-KI = [5,34; 30,55]).

Die mittlere unter der Behandlung mit Ravulizumab beobachtete Verbesserung war für alle Funktionsskalen und für alle Visiten relativ zur Baseline statistisch signifikant (Tag 43: $p \leq 0{,}0156$; Tag 169: $p \leq 0{,}0094$). Somit zeigte sich anhand der Analysen mittels MMRM unter der Behandlung mit Ravulizumab für alle Funktionen im Vergleich zur Baseline eine Verbesserung des Funktionsniveaus.

Tabelle 4-339: Ergebnisse der Analyse der Veränderung zur Baseline in den Symptomskalen (*Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö)* und der Subskala *Finanzielle Schwierigkeiten* des EORTC QLQ-C30 bis Tag 169 (Woche 24) anhand des MMRM aus ALXN1210-PNH-103 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Veränderung zur Baseline
Fatigue	
Tag 43	
n	13
LS-Mittelwert (SEM)	−23,08 (3,171)
95 %-KI	(−30,03; −16,13)
p-Wert	<0,0001
Tag 169	
n	13
LS-Mittelwert (SEM)	−26,50 (4,416)
95 %-KI	(−36,14; −16,86)
p-Wert	<0,0001
Übelkeit und Erbrechen	
Tag 43	
n	13

Variable	Veränderung zur Baseline
LS-Mittelwert (SEM)	−8,97 (4,370)
95 %-KI	(−18,69; 0,74)
p-Wert	0,0666
Tag 169	
n	13
LS-Mittelwert (SEM)	−15,38 (2,014)
95 %-KI	(−20,01; −10,76)
p-Wert	<0,0001
Schmerzen	
Tag 43	
n	13
LS-Mittelwert (SEM)	−8,97 (7,706)
95 %-KI	(−25,84; 7,89)
p-Wert	0,2676
Tag 169	
n	13
LS-Mittelwert (SEM)	−20,51 (4,570)
95 %-KI	(−30,56; −10,46)
p-Wert	0,0009
Dyspnoe	
Tag 43	
n	13
LS-Mittelwert (SEM)	−25,64 (5,045)
95 %-KI	(−36,67; −14,61)
p-Wert	0,0003
Tag 169	
n	13
LS-Mittelwert (SEM)	−30,77 (4,299)
95 %-KI	(−40,19; −21,35)
p-Wert	<0,0001
Schlaflosigkeit	
Tag 43	
n	13
LS-Mittelwert (SEM)	−10,26 (6,127)
95 %-KI	(−23,73; 3,22)
p-Wert	0,1221

Variable	Veränderung zur Baseline
Tag 169	
n	13
LS-Mittelwert (SEM)	−12,82 (5,271)
95 %-KI	(−24,43; −1,21)
p-Wert	0,0334
Appetitverlust	
Tag 43	
n	13
LS-Mittelwert (SEM)	−17,95 (3,322)
95 %-KI	(−25,26; −10,64)
p-Wert	0,0002
Tag 169	
n	13
LS-Mittelwert (SEM)	−12,82 (4,631)
95 %-KI	(−23,00; −2,64)
p-Wert	0,0182
Obstipation	
Tag 43	
n	13
LS-Mittelwert (SEM)	−7,69 (5,594)
95 %-KI	(−20,00; 4,62)
p-Wert	0,1964
Tag 169	
n	13
LS-Mittelwert (SEM)	−10,26 (6,730)
95 %-KI	(−25,03; 4,52)
p-Wert	0,1552
Diarrhö	
Tag 43	
n	13
LS-Mittelwert (SEM)	−2,56 (2,597)
95 %-KI	(−8,51; 3,38)
p-Wert	0,3513
Tag 169	
n	13
LS-Mittelwert (SEM)	−5,13 (3,138)

Variable	Veränderung zur Baseline
95 %-KI	(−12,26; 2,00)
p-Wert	0,1376
Finanzielle Schwierigkeiten	
Tag 43	
n	13
LS-Mittelwert (SEM)	−17,95 (4,089)
95 %-KI	(−26,91; −8,99)
p-Wert	0,0010
Tag 169	
n	13
LS-Mittelwert (SEM)	−25,64 (4,469)
95 %-KI	(−35,42; −15,86)
p-Wert	0,0001

Die Schätzer basieren auf einem MMRM, das Level des EORTC QLQ-C30 zur Baseline und die Studienvisite beinhaltet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet.

Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

Die p-Werte stehen für die statistische Untersuchung, ob die absolute Veränderung von null abweicht.

Die Werte jeder Subskala des EORTC QLQ-C30 reichen von 0 bis 100 %, wobei höhere Werte einen höheren Grad einer Response anzeigen. Somit zeigt ein hoher Wert in einer Funktionsskala einen höheren Funktionsgrad an, gleichzeitig zeigt ein hoher Wert in einer Symptomskala auch einen höheren Grad der Symptomatik/der Schwierigkeit an.

Tabelle 4-339 zeigt die Ergebnisse der Analyse der Veränderung zur Baseline in den Symptomskalen *Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö* und Subskala *Finanzielle Schwierigkeiten des* EORTC QLQ-C30 für die Gesamtpopulation bis Tag 169 (Woche 24) anhand des MMRM.

Zu allen Studienvisiten war auch anhand des MMRM im Vergleich zur Baseline eine Verringerung der Werte und damit eine Verbesserung aller betrachteten Symptome bzw. Anzeichen zu beobachten. Bei den für PNH charakteristischen Symptomen *Fatigue, Schmerzen* und *Dyspnoe* wurde an Tag 43 und 169 im Vergleich zur Baseline im Mittel eine Verbesserung der Skalenwerte um −23,08 (SEM = 3,171, 95 %-KI = [−30,03; −16,13]) bzw. −26,50 (SEM = 4,416, 95 %-KI = [−36,14; −16,86]) Punkte für Fatigue, eine Verbesserung um −8,97 (SEM = 7,706, 95 %-KI = [−25,84; 7,89]) bzw. −20,51 (SEM = 4,570, 95 %-KI = [−30,56; −10,46]) Punkte für Schmerzen und eine Verbesserung um −25,64 (SEM = 5,045, 95 %-KI = [−36,67; −14,61]) bzw. -30,77 (SEM = 4,299, 95 %-KI = [−40,19; −21,35]), Punkte für *Dyspnoe* beobachtet.

Für die weiteren Symptome wurde an Tag 43 und 169 unter der Behandlung mit Ravulizumab im Vergleich zur Baseline für *Übelkeit und Erbrechen* im Mittel eine Verbesserung um −8,97 Punkte (SEM = 4,370, 95 %-KI = [−18,69; 0,74]) bzw. −15,38 Punkte (SEM = 2,014,

95 %-KI = [−20,01; −10,76]), für *Schlaflosigkeit* im Mittel eine Verbesserung um −10,26 Punkte (SEM = 6,127, 95 %-KI = [−23,73; 3,22]) bzw. −12,82 Punkte (SEM = 5,271, 95 %-KI = [-24,43; −1,21]), für *Appetitverlust* im Mittel eine Verbesserung um −17,95 Punkte (SEM = 3,322, 95 %-KI = [−25,26; −10,64]) bzw. −12,82 Punkte (SEM = 4,631, 95 %-KI = [−23,00; −2,64]), für *Obstipation* im Mittel eine Verbesserung um −7,69 Punkte (SEM = 5,594, 95 %-KI = [−20,00; 4,62]) bzw. −10,26 Punkte (SEM = 6,730, 95 %-KI = [−25,03; 4,52]), für *Diarrhö* im Mittel eine Verbesserung um −2,56 Punkte (SEM = 2,597, 95 %-KI = [−8,51; 3,38]) bzw. −5,13 Punkte (SEM = 3,138, 95 %-KI = [−12,26; 2,00]) und für *Finanzielle Schwierigkeiten* im Mittel eine Verbesserung um −17,95 Punkte (SEM = 4,089, 95 %-KI = [−26,91; −8,99]) bzw. −25,64 Punkte (SEM = 4,469, 95 %-KI = [−35,42; −15,86]) beobachtet.

Die mittlere unter der Behandlung mit Ravulizumab beobachtete Veränderung der Skalenwerte der für PNH charakteristischen Symptome *Fatigue* und *Dyspnoe* war sowohl an Tag 43 als auch an Tag 169 statistischsignifikant ($p \leq 0,0003$). Für das Symptom *Schmerzen* war die Verbesserung an Tag 169 statistisch signifikant ($p = 0,0009$). Die für *Appetitverlust* sowie *Finanzielle Schwierigkeiten* beobachteten Verbesserungen waren jeweils an Tag 43 und 169 statistisch signifikant ($p \leq 0,0182$). Für die Symptome *Übelkeit und Erbrechen* und *Schlaflosigkeit* waren die Verbesserungen der Skalenwerte an Tag 169 statistisch signifikant ($p \leq 0,0334$). Lediglich für die Symptome *Obstipation* und *Diarrhö* wurden im Vergleich zur Baseline keine statistisch signifikanten Veränderungen der Skalenwerte beobachtet.

Damit zeigten sich unter der Behandlung mit Ravulizumab bei den für die PNH charakteristischen Symptome *Fatigue*, *Schmerzen* und *Dyspnoe* im Vergleich zur Baseline statistisch signifikante Verringerungen der Symptomskalen und damit Verbesserungen der Symptome. Auch im Hinblick auf weitere Symptome wurde bis Tag 169 für die Symptome *Übelkeit, Schlaflosigkeit, Appetitverlust* und *Finanzielle Schwierigkeiten* jeweils eine statistisch signifikante Verbesserung festgestellt werden.

Insgesamt waren unter der Behandlung mit Ravulizumab in der Studie ALXN1210-PNH-103 Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, des Funktionsniveaus sowie der Symptomatik zu beobachten.

ALXN1210-PNH-201

Absolute Veränderung zur Baseline

Tabelle 4-340: Beobachtete Werte und Veränderung zur Baseline in der Subskala *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität* des EORTC QLQ-C30 bis Tag 253 (Woche 36) bzw. Tag 281 (Woche 40) für Kohorte 4 aus ALXN1210-PNH-201 (FAS) mit Ravulizumab

Visite	Statistik	Kohorte 1	Kohorte 2	Kohorte 3	Kohorte 4	Gesamt
Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität						
Baseline						
Beobachteter	n	5	6	7	7	25

Visite	Statistik	Kohorte 1	Kohorte 2	Kohorte 3	Kohorte 4	Gesamt
Wert	Mittelwert (SD)	50,0 (24,30)	50,0 (14,91)	51,2 (21,74)	46,4 (21,44)	49,3 (19,53)
	Median	58,3	50,0	50,0	50,0	50,0
	Min; Max	16,7; 75,0	33,3; 66,7	16,7; 83,3	16,7; 83,3	16,7; 83,3
Tag 15						
Beobachteter Wert	n	5	5	7	7	24
	Mittelwert (SD)	56,7 (9,13)	60,0 (16,03)	60,7 (28,35)	67,9 (26,54)	61,8 (21,69)
	Median	50,0	66,7	66,7	66,7	66,7
	Min; Max	50,0; 66,7	33,3; 75,0	16,7; 100,0	16,7; 100,0	16,7; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	5	5	7	7	24
	Mittelwert (SD)	6,7 (25,95)	13,3 (12,64)	9,5 (30,21)	21,4 (22,49)	13,2 (23,43)
	Median	0,0	16,7	0,0	16,7	16,7
	Min; Max	−25,0; 33,3	0,0; 25,0	−33,3; 66,7	−16,7; 50,0	−33,3; 66,7
	p-Wert	–	–	–	–	0,0086
Tag 57						
Beobachteter Wert	n	5	5	7	7	24
	Mittelwert (SD)	68,3 (9,13)	58,3 (11,79)	70,2 (27,58)	75,0 (20,97)	68,8 (19,70)
	Median	66,7	66,7	83,3	83,3	66,7
	Min; Max	58,3; 83,3	41,7; 66,7	16,7; 91,7	41,7; 100,0	16,7; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	5	5	7	7	24
	Mittelwert (SD)	10,0 (23,86)	11,7 (13,95)	19,0 (27,52)	28,6 (23,50)	18,4 (23,05)
	Median	8,3	8,3	16,7	25,0	12,5
	Min; Max	−8,3; 50,0	0,0; 33,3	−16,7; 66,7	0,0; 66,7	−16,7; 66,7
	p-Wert	–	–	–	–	0,0002
Tag 113						
Beobachteter Wert	n	5	6	6	7	24
	Mittelwert (SD)	65,0 (12,36)	65,3 (20,69)	72,2 (25,09)	63,1 (24,93)	66,3 (20,78)
	Median	66,7	62,5	83,3	66,7	66,7
	Min; Max	50,0; 83,3	41,7; 100,0	33,3; 100,0	16,7; 91,7	16,7; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	5	6	6	7	24
	Mittelwert (SD)	6,7 (25,28)	15,3 (12,27)	26,4 (32,67)	16,7 (20,97)	16,7 (23,18)
	Median	−8,3	12,5	20,8	16,7	16,7
	Min; Max	−8,3; 50,0	0,0; 33,3	−16,7; 83,3	−16,7; 41,7	−16,7; 83,3
	p-Wert	–	–	–	–	0,0006
Tag 127						
Beobachteter	n	5	6	6	7	24

Visite	Statistik	Kohorte 1	Kohorte 2	Kohorte 3	Kohorte 4	Gesamt
Wert	Mittelwert (SD)	60,0 (22,36)	65,3 (23,82)	79,2 (18,82)	66,7 (27,64)	68,1 (23,14)
	Median	50,0	62,5	83,3	75,0	70,8
	Min; Max	33,3; 83,3	33,3; 100,0	50,0; 100,0	16,7; 100,0	16,7; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	5	6	6	7	24
	Mittelwert (SD)	1,7 (13,69)	15,3 (11,08)	30,6 (28,22)	20,2 (23,50)	17,7 (21,88)
	Median	8,3	16,7	16,7	16,7	16,7
	Min; Max	−16,7; 16,7	0,0; 33,3	8,3; 83,3	−16,7; 50,0	−16,7; 83,3
	p-Wert	–	–	–	–	<0,0001
Tag 197						
Beobachteter Wert	n	6	5	6	7	24
	Mittelwert (SD)	61,1 (14,59)	61,7 (7,46)	75,0 (20,41)	66,7 (25,00)	66,3 (18,47)
	Median	54,2	66,7	83,3	75,0	66,7
	Min; Max	50,0; 83,3	50,0; 66,7	50,0; 100,0	33,3; 100,0	33,3; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	5	6	7	24
	Mittelwert (SD)	6,9 (32,24)	15,0 (14,91)	26,4 (22,61)	20,2 (17,91)	17,4 (22,64)
	Median	−4,2	16,7	20,8	16,7	16,7
	Min; Max	−25,0; 66,7	−8,3; 33,3	0,0; 66,7	0,0; 50,0	−25,0; 66,7
	p-Wert	–	–	–	–	0,0005
Tag 225						
Beobachteter Wert	n	5	5	5	7	22
	Mittelwert (SD)	66,7 (15,59)	65,0 (19,00)	78,3 (21,73)	72,6 (21,90)	70,8 (19,20)
	Median	66,7	66,7	75,0	83,3	70,8
	Min; Max	50,0; 91,7	41,7; 83,3	50,0; 100,0	33,3; 91,7	33,3; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	5	5	5	7	22
	Mittelwert (SD)	8,3 (26,35)	18,3 (9,13)	30,0 (32,06)	26,2 (25,65)	21,2 (24,49)
	Median	0,0	16,7	16,7	25,0	16,7
	Min; Max	−16,7; 50,0	8,3; 33,3	0,0; 83,3	0,0; 66,7	−16,7; 83,3
	p-Wert	–	–	–	–	0,0002
Tag 253						
Beobachteter Wert	n	6	5	6	7	24
	Mittelwert (SD)	62,5 (10,21)	63,3 (18,26)	76,4 (21,99)	66,7 (28,87)	67,4 (20,84)
	Median	66,7	66,7	75,0	66,7	66,7
	Min; Max	50,0; 75,0	33,3; 83,3	41,7; 100,0	33,3; 100,0	33,3; 100,0
Absolute Veränderung	n	6	5	6	7	24
	Mittelwert (SD)	8,3 (29,34)	16,7 (11,79)	27,8 (27,72)	20,2 (30,37)	18,4 (25,89)

Visite	Statistik	Kohorte 1	Kohorte 2	Kohorte 3	Kohorte 4	Gesamt
zur Baseline	Median	−8,3	16,7	16,7	16,7	16,7
	Min; Max	−16,7; 50,0	0,0; 33,3	8,3; 83,3	−25,0; 50,0	−25,0; 83,3
	p-Wert	−	−	−	−	0,0008
Tag 281						
Beobachteter Wert	n	−	−	−	6	6
	Mittelwert (SD)	−	−	−	68,1 (21,35)	68,1 (21,35)
	Median	−	−	−	79,2	79,2
	Min; Max	−	−	−	33,3; 83,3	33,3; 83,3
Absolute Veränderung zur Baseline	n	−	−	−	6	6
	Mittelwert (SD)	−	−	−	27,8 (27,21)	27,8 (27,21)
	Median	−	−	−	25,0	25,0
	Min; Max	−	−	−	0,0; 66,7	0,0; 66,7
	p-Wert	−	−	−	−	0,1250

Die Erhaltungsdosis war 1000 mg für Kohorte 1, 1600 mg für Kohorte 2, 2400 mg für Kohorte 3 und 5400 mg für Kohorte 4.

Die absolute Veränderung zur Baseline ist nur für Patienten dargestellt, von denen zur Baseline und zur jeweiligen Studienvisite Daten vorlagen.

Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

Die p-Werte basieren auf einem Wilcoxon-Rangsummentest, der die absolute Veränderung zur Baseline gegen 0 testet.

Die Werte jeder Subskala des EORTC QLQ-C30 reichen von 0 bis 100 %, wobei höhere Werte einen höheren Grad einer Response anzeigen. Somit zeigt ein hoher Wert in einer Funktionsskala einen höheren Funktionsgrad an, gleichzeitig zeigt ein hoher Wert in einer Symptomskala auch einen höheren Grad der Symptomatik/der Schwierigkeit an.

Tabelle 4-340 zeigt die beobachteten Werte sowie die absolute Veränderung der Werte zur Baseline der Subskala *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität* des EORTC QLQ-C30 in Kohorte 1, 2,3 und 4 sowie der Gesamtpopulation.

Zur Baseline betrug der mittlere (SD) Wert der EORTC-Subskala *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität* der Gesamtpopulation 49,3 (19,53) Punkte, was für eine Beeinträchtigung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität spricht. Zu allen erfassten Studienvisiten wurde ein Anstieg der Skalenwerte und damit eine Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus sowie der Lebensqualität beobachtet. An Tag 253 war der Skalenwert im Vergleich zur Baseline im Mittel (SD) um 18,4 (25,89) Punkte gestiegen. An Tag 281 ergab sich für Kohorte 4 ein mittlerer (SD) Anstieg des Skalenwertes um 27,8 (27,21) Punkte.

Dabei war der mittlere unter der Behandlung mit Ravulizumab beobachtete Anstieg der Skalenwerte für *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität* und damit die Verbesserung von Gesundheitsstatus und Lebensqualität für alle Visiten bis Tag 253 statistisch signifikant ($p \leq 0,0086$).

Tabelle 4-341: Beobachtete Werte und Veränderung zur Baseline in den Funktionsskalen (*Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion, Soziale Funktion*) des EORTC QLQ-C30 bis Tag 253 (Woche 36) bzw. Tag 281 (Woche 40) für Kohorte 4 aus ALXN1210-PNH-201 (FAS) mit Ravulizumab

Visite	Statistik	Kohorte 1	Kohorte 2	Kohorte 3	Kohorte 4	Gesamt
Körperliche Funktion						
Baseline						
Beobachteter Wert	n	5	6	7	7	25
	Mittelwert (SD)	73,3 (14,14)	71,1 (28,49)	76,2 (19,19)	76,2 (21,72)	74,4 (20,43)
	Median	73,3	73,3	73,3	80,0	73,3
	Min; Max	53,3; 86,7	33,3; 100,0	53,3; 100,0	33,3; 93,3	33,3; 100,0
Tag 15						
Beobachteter Wert	n	5	5	7	7	24
	Mittelwert (SD)	80,0 (13,33)	80,0 (19,44)	81,0 (20,16)	89,5 (17,58)	83,1 (17,36)
	Median	73,3	86,7	86,7	100,0	86,7
	Min; Max	66,7; 100,0	53,3; 100,0	40,0; 100,0	53,3; 100,0	40,0; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	5	5	7	7	24
	Mittelwert (SD)	6,7 (6,67)	14,7 (10,96)	4,8 (18,74)	13,3 (11,55)	9,7 (13,18)
	Median	6,7	20,0	0,0	6,7	6,7
	Min; Max	0,0; 13,3	0,0; 26,7	−20,0; 40,0	0,0; 33,3	−20,0; 40,0
	p-Wert	–	–	–	–	0,0010
Tag 57						
Beobachteter Wert	n	6	5	7	7	25
	Mittelwert (SD)	85,6 (7,79)	72,0 (25,99)	82,9 (26,35)	93,3 (9,43)	84,3 (19,42)
	Median	86,7	80,0	93,3	100,0	93,3
	Min; Max	73,3; 93,3	33,3; 100,0	26,7; 100,0	80,0; 100,0	26,7; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	5	7	7	25
	Mittelwert (SD)	7,8 (14,24)	6,7 (16,33)	6,7 (22,44)	17,1 (17,15)	9,9 (17,55)
	Median	6,7	0,0	6,7	6,7	6,7
	Min; Max	−13,3; 26,7	−13,3; 26,7	−33,3; 40,0	0,0; 46,7	−33,3; 46,7
	p-Wert	–	–	–	–	0,0103
Tag 113						
Beobachteter Wert	n	5	6	6	7	24
	Mittelwert (SD)	93,3 (8,16)	82,2 (18,70)	86,7 (13,98)	85,7 (16,52)	86,7 (14,71)
	Median	93,3	86,7	90,0	93,3	93,3
	Min; Max	80,0; 100,0	60,0; 100,0	60,0; 100,0	53,3; 100,0	53,3; 100,0
Absolute	n	5	6	6	7	24

Visite	Statistik	Kohorte 1	Kohorte 2	Kohorte 3	Kohorte 4	Gesamt
Veränderung zur Baseline	Mittelwert (SD)	10,7 (12,11)	11,1 (10,89)	14,4 (20,40)	9,5 (8,48)	11,4 (12,81)
	Median	13,3	10,0	10,0	6,7	10,0
	Min; Max	−6,7; 26,7	0,0; 26,7	−6,7; 46,7	0,0; 20,0	−6,7; 46,7
	p-Wert	–	–	–	–	0,0001
Tag 127						
Beobachteter Wert	n	5	6	6	7	24
	Mittelwert (SD)	84,0 (12,11)	82,2 (20,51)	94,4 (8,86)	87,6 (17,82)	87,2 (15,47)
	Median	86,7	90,0	100,0	93,3	93,3
	Min; Max	66,7; 100,0	53,3; 100,0	80,0; 100,0	53,3; 100,0	53,3; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	5	6	6	7	24
	Mittelwert (SD)	1,3 (9,89)	11,1 (12,42)	21,1 (16,56)	11,4 (13,17)	11,7 (14,21)
	Median	0,0	6,7	23,3	6,7	6,7
	Min; Max	−13,3; 13,3	0,0; 26,7	0,0; 46,7	0,0; 33,3	−13,3; 46,7
	p-Wert	–	–	–	–	0,0005
Tag 197						
Beobachteter Wert	n	6	5	6	7	24
	Mittelwert (SD)	75,6 (22,96)	76,0 (17,39)	93,3 (10,33)	88,6 (13,72)	83,9 (17,35)
	Median	86,7	73,3	100,0	93,3	90,0
	Min; Max	46,7; 93,3	60,0; 100,0	80,0; 100,0	60,0; 100,0	46,7; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	5	6	7	24
	Mittelwert (SD)	−2,2 (27,21)	10,7 (11,16)	20,0 (16,33)	12,4 (10,49)	10,3 (18,33)
	Median	6,7	13,3	20,0	13,3	10,0
	Min; Max	−53,3; 26,7	0,0; 26,7	0,0; 46,7	0,0; 26,7	−53,3; 46,7
	p-Wert	–	–	–	–	0,0016
Tag 225						
Beobachteter Wert	n	5	5	5	7	22
	Mittelwert (SD)	85,3 (5,58)	78,7 (18,50)	89,3 (15,35)	91,4 (9,20)	86,7 (12,85)
	Median	86,7	80,0	100,0	93,3	86,7
	Min; Max	80,0; 93,3	60,0; 100,0	66,7; 100,0	80,0; 100,0	60,0; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	5	5	5	7	22
	Mittelwert (SD)	2,7 (14,61)	13,3 (10,54)	16,0 (18,62)	15,2 (15,74)	12,1 (15,07)
	Median	6,7	13,3	6,7	6,7	6,7
	Min; Max	−20,0; 20,0	0,0; 26,7	0,0; 46,7	0,0; 46,7	−20,0; 46,7
	p-Wert	–	–	–	–	0,0006
Tag 253						

Visite	Statistik	Kohorte 1	Kohorte 2	Kohorte 3	Kohorte 4	Gesamt
Beobachteter Wert	n	6	5	6	7	24
	Mittelwert (SD)	88,9 (6,88)	77,3 (22,90)	93,3 (8,43)	85,7 (12,43)	86,7 (13,76)
	Median	93,3	86,7	96,7	80,0	93,3
	Min; Max	80,0; 93,3	46,7; 100,0	80,0; 100,0	66,7; 100,0	46,7; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	5	6	7	24
	Mittelwert (SD)	11,1 (13,11)	12,0 (9,89)	20,0 (16,33)	9,5 (14,84)	13,1 (13,69)
	Median	6,7	13,3	20,0	6,7	10,0
	Min; Max	−6,7; 26,7	0,0; 26,7	0,0; 46,7	−13,3; 33,3	−13,3; 46,7
	p-Wert	–	–	–	–	<0,0001
Tag 281						
Beobachteter Wert	n	–	–	–	6	6
	Mittelwert (SD)	–	–	–	86,7 (8,43)	86,7 (8,43)
	Median	–	–	–	83,3	83,3
	Min; Max	–	–	–	80,0; 100,0	80,0; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	–	–	–	6	6
	Mittelwert (SD)	–	–	–	11,1 (18,70)	11,1 (18,70)
	Median	–	–	–	6,7	6,7
	Min; Max	–	–	–	−6,7; 46,7	−6,7; 46,7
	p-Wert	–	–	–	–	0,1250
Rollenfunktion						
Baseline						
Beobachteter Wert	n	5	6	7	7	25
	Mittelwert (SD)	76,7 (22,36)	55,6 (40,37)	61,9 (26,72)	66,7 (19,24)	64,7 (27,35)
	Median	66,7	50,0	66,7	66,7	66,7
	Min; Max	50,0; 100,0	0,0; 100,0	16,7; 100,0	33,3; 83,3	0,0; 100,0
Tag 15						
Beobachteter Wert	n	5	4	7	7	23
	Mittelwert (SD)	66,7 (23,57)	70,8 (39,38)	69,0 (35,26)	85,7 (20,25)	73,9 (28,79)
	Median	66,7	83,3	83,3	100,0	83,3
	Min; Max	33,3; 100,0	16,7; 100,0	0,0; 100,0	50,0; 100,0	0,0; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	5	4	7	7	23
	Mittelwert (SD)	−10,0 (22,36)	20,8 (36,95)	7,1 (43,95)	19,0 (11,50)	9,4 (31,31)
	Median	0,0	16,7	0,0	16,7	16,7
	Min; Max	−33,3; 16,7	−16,7; 66,7	−66,7; 83,3	0,0; 33,3	−66,7; 83,3
	p-Wert	–	–	–	–	0,1470

Visite	Statistik	Kohorte 1	Kohorte 2	Kohorte 3	Kohorte 4	Gesamt
Tag 57						
Beobachteter Wert	n	6	5	7	7	25
	Mittelwert (SD)	75,0 (13,94)	73,3 (34,56)	73,8 (44,99)	83,3 (16,67)	76,7 (28,87)
	Median	66,7	83,3	100,0	83,3	83,3
	Min; Max	66,7; 100,0	16,7; 100,0	0,0; 100,0	66,7; 100,0	0,0; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	5	7	7	25
	Mittelwert (SD)	0,0 (18,26)	26,7 (34,56)	11,9 (49,73)	16,7 (19,25)	13,3 (32,63)
	Median	0,0	33,3	16,7	16,7	16,7
	Min; Max	−33,3; 16,7	−16,7; 66,7	−50,0; 83,3	0,0; 50,0	−50,0; 83,3
	p-Wert	–	–	–	–	0,0508
Tag 113						
Beobachteter Wert	n	5	6	6	7	24
	Mittelwert (SD)	86,7 (13,94)	69,4 (40,02)	83,3 (27,89)	81,0 (17,82)	79,9 (26,00)
	Median	83,3	83,3	100,0	66,7	91,7
	Min; Max	66,7; 100,0	0,0; 100,0	33,3; 100,0	66,7; 100,0	0,0; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	5	6	6	7	24
	Mittelwert (SD)	10,0 (27,89)	13,9 (34,02)	27,8 (38,97)	14,3 (22,42)	16,7 (29,89)
	Median	16,7	8,3	25,0	16,7	16,7
	Min; Max	−33,3; 33,3	−33,3; 66,7	−33,3; 83,3	−16,7; 50,0	−33,3; 83,3
	p-Wert	–	–	–	–	0,0166
Tag 127						
Beobachteter Wert	n	5	6	6	7	24
	Mittelwert (SD)	76,7 (27,89)	80,6 (40,02)	91,7 (13,94)	88,1 (15,85)	84,7 (25,02)
	Median	83,3	100,0	100,0	100,0	100,0
	Min; Max	33,3; 100,0	0,0; 100,0	66,7; 100,0	66,7; 100,0	0,0; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	5	6	6	7	24
	Mittelwert (SD)	−0,0 (26,35)	25,0 (46,84)	33,3 (31,62)	21,4 (18,55)	20,8 (32,32)
	Median	0,0	16,7	33,3	16,7	16,7
	Min; Max	−33,3; 33,3	−33,3; 100,0	0,0; 83,3	0,0; 50,0	−33,3; 100,0
	p-Wert	–	–	–	–	0,0042
Tag 197						
Beobachteter Wert	n	6	5	6	7	24
	Mittelwert (SD)	63,9 (35,62)	76,7 (34,56)	77,8 (27,22)	83,3 (25,46)	75,7 (29,48)
	Median	75,0	83,3	83,3	100,0	83,3
	Min; Max	0,0; 100,0	16,7; 100,0	33,3; 100,0	33,3; 100,0	0,0; 100,0

Visite	Statistik	Kohorte 1	Kohorte 2	Kohorte 3	Kohorte 4	Gesamt
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	5	6	7	24
	Mittelwert (SD)	−11,1 (38,97)	30,0 (39,79)	19,4 (38,61)	16,7 (19,24)	13,2 (35,43)
	Median	−16,7	33,3	16,7	16,7	16,7
	Min; Max	−66,7; 33,3	−16,7; 83,3	−33,3; 83,3	0,0; 50,0	−66,7; 83,3
	p-Wert	–	–	–	–	0,0804
Tag 225						
Beobachteter Wert	n	5	5	5	7	22
	Mittelwert (SD)	66,7 (31,18)	70,0 (34,16)	93,3 (14,91)	83,3 (16,67)	78,8 (25,29)
	Median	66,7	66,7	100,0	83,3	83,3
	Min; Max	16,7; 100,0	16,7; 100,0	66,7; 100,0	66,7; 100,0	16,7; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	5	5	5	7	22
	Mittelwert (SD)	−10,0 (34,56)	23,3 (32,49)	33,3 (35,35)	16,7 (19,25)	15,9 (31,90)
	Median	−16,7	33,3	33,3	16,7	16,7
	Min; Max	−50,0; 33,3	−16,7; 66,7	0,0; 83,3	0,0; 50,0	−50,0; 83,3
	p-Wert	–	–	–	–	0,0237
Tag 253						
Beobachteter Wert	n	6	5	6	7	24
	Mittelwert (SD)	77,8 (17,21)	66,7 (31,18)	80,6 (26,70)	76,2 (18,90)	75,7 (22,51)
	Median	66,7	66,7	91,7	66,7	66,7
	Min; Max	66,7; 100,0	16,7; 100,0	33,3; 100,0	50,0; 100,0	16,7; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	5	6	7	24
	Mittelwert (SD)	2,8 (34,02)	20,0 (32,06)	22,2 (36,00)	9,5 (13,12)	13,2 (28,65)
	Median	0,0	16,7	16,7	0,0	0,0
	Min; Max	−33,3; 50,0	−16,7; 66,7	−16,7; 83,3	0,0; 33,3	−33,3; 83,3
	p-Wert	–	–	–	–	0,0275
Tag 281						
Beobachteter Wert	n	–	–	–	6	6
	Mittelwert (SD)	–	–	–	77,8 (13,61)	77,8 (13,61)
	Median	–	–	–	75,0	75,0
	Min; Max	–	–	–	66,7; 100,0	66,7; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	–	–	–	6	6
	Mittelwert (SD)	–	–	–	13,9 (16,39)	13,9 (16,39)
	Median	–	–	–	8,3	8,3
	Min; Max	–	–	–	0,0; 33,3	0,0; 33,3

Visite	Statistik	Kohorte 1	Kohorte 2	Kohorte 3	Kohorte 4	Gesamt
	p-Wert	–	–	–	–	0,2500
Emotionale Funktion						
Baseline						
Beobachteter Wert	n	5	6	7	7	25
	Mittelwert (SD)	65,0 (37,92)	66,7 (32,91)	65,5 (29,44)	75,0 (14,43)	68,3 (27,43)
	Median	75,0	83,3	66,7	83,3	83,3
	Min; Max	0,0; 91,7	16,7; 91,7	8,3; 91,7	50,0; 91,7	0,0; 91,7
Tag 15						
Beobachteter Wert	n	5	5	7	7	24
	Mittelwert (SD)	66,7 (27,64)	91,7 (11,79)	81,0 (21,90)	85,7 (17,16)	81,6 (20,85)
	Median	66,7	100,0	91,7	91,7	91,7
	Min; Max	25,0; 91,7	75,0; 100,0	50,0; 100,0	58,3; 100,0	25,0; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	5	5	7	7	24
	Mittelwert (SD)	1,7 (22,36)	28,3 (24,01)	15,5 (35,50)	10,7 (13,36)	13,9 (25,38)
	Median	0,0	16,7	8,3	16,7	8,3
	Min; Max	−33,3; 25,0	8,3; 58,3	−16,7; 91,7	−16,7; 25,0	−33,3; 91,7
	p-Wert	–	–	–	–	0,0084
Tag 57						
Beobachteter Wert	n	5	5	7	7	24
	Mittelwert (SD)	88,3 (13,94)	75,0 (31,18)	83,3 (28,87)	85,7 (17,16)	83,3 (22,79)
	Median	91,7	91,7	100,0	91,7	95,8
	Min; Max	66,7; 100,0	33,3; 100,0	33,3; 100,0	58,3; 100,0	33,3; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	5	5	7	7	24
	Mittelwert (SD)	16,7 (21,25)	11,7 (7,45)	17,9 (41,79)	10,7 (19,07)	14,2 (25,48)
	Median	8,3	16,7	8,3	16,7	12,5
	Min; Max	0,0; 50,0	0,0; 16,7	−33,3; 91,7	−16,7; 41,7	−33,3; 91,7
	p-Wert	–	–	–	–	0,0082
Tag 113						
Beobachteter Wert	n	5	6	6	7	24
	Mittelwert (SD)	71,7 (18,26)	77,8 (25,64)	87,5 (19,54)	82,1 (18,28)	80,2 (20,09)
	Median	66,7	87,5	95,8	83,3	83,3
	Min; Max	50,0; 100,0	41,7; 100,0	50,0; 100,0	58,3; 100,0	41,7; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	5	6	6	7	24
	Mittelwert (SD)	0,0 (15,59)	11,1 (11,39)	26,4 (39,94)	7,1 (12,20)	11,5 (23,42)
	Median	0,0	12,5	20,8	8,3	8,3

Visite	Statistik	Kohorte 1	Kohorte 2	Kohorte 3	Kohorte 4	Gesamt
	Min; Max	−25,0; 16,7	−8,3; 25,0	−16,7; 91,7	−16,7; 16,7	−25,0; 91,7
	p-Wert	–	–	–	–	0,0212
Tag 127						
Beobachteter Wert	n	5	6	6	7	24
	Mittelwert (SD)	73,3 (16,03)	80,6 (21,52)	97,2 (4,30)	86,9 (13,49)	85,1 (16,48)
	Median	75,0	87,5	100,0	83,3	91,7
	Min; Max	50,0; 91,7	50,0; 100,0	91,7; 100,0	66,7; 100,0	50,0; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	5	6	6	7	24
	Mittelwert (SD)	1,7 (9,13)	13,9 (14,59)	36,1 (31,92)	11,9 (13,48)	16,3 (22,05)
	Median	0,0	12,5	29,2	16,7	16,7
	Min; Max	−8,3; 16,7	−8,3; 33,3	0,0; 91,7	−16,7; 25,0	−16,7; 91,7
	p-Wert	–	–	–	–	0,0002
Tag 197						
Beobachteter Wert	n	6	5	6	7	24
	Mittelwert (SD)	69,4 (27,22)	81,7 (19,00)	90,3 (12,27)	86,9 (17,25)	82,3 (20,01)
	Median	75,0	83,3	95,8	91,7	91,7
	Min; Max	33,3; 100,0	58,3; 100,0	75,0; 100,0	58,3; 100,0	33,3; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	5	6	7	24
	Mittelwert (SD)	9,7 (22,00)	18,3 (19,90)	29,2 (33,23)	11,9 (14,32)	17,0 (22,98)
	Median	0,0	16,7	12,5	16,7	12,5
	Min; Max	−8,3; 41,7	−8,3; 41,7	8,3; 91,7	−16,7; 25,0	−16,7; 91,7
	p-Wert	–	–	–	–	0,0005
Tag 225						
Beobachteter Wert	n	5	5	5	7	22
	Mittelwert (SD)	75,0 (20,41)	83,3 (17,68)	85,0 (20,75)	90,5 (13,11)	84,1 (17,42)
	Median	66,7	83,3	100,0	100,0	87,5
	Min; Max	50,0; 100,0	58,3; 100,0	58,3; 100,0	66,7; 100,0	50,0; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	5	5	5	7	22
	Mittelwert (SD)	3,3 (9,50)	20,0 (24,72)	21,7 (40,23)	15,5 (19,50)	15,2 (24,48)
	Median	0,0	16,7	8,3	16,7	12,5
	Min; Max	−8,3; 16,7	−8,3; 58,3	−8,3; 91,7	−16,7; 50,0	−16,7; 91,7
	p-Wert	–	–	–	–	0,0032
Tag 253						
Beobachteter Wert	n	6	5	6	7	24
	Mittelwert (SD)	66,7 (13,94)	81,7 (19,00)	87,5 (16,46)	85,7 (20,25)	80,6 (18,50)

Visite	Statistik	Kohorte 1	Kohorte 2	Kohorte 3	Kohorte 4	Gesamt
	Median	66,7	83,3	95,8	100,0	83,3
	Min; Max	41,7; 83,3	58,3; 100,0	66,7; 100,0	50,0; 100,0	41,7; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	5	6	7	24
	Mittelwert (SD)	6,9 (24,39)	18,3 (19,90)	26,4 (35,52)	10,7 (20,81)	15,3 (25,38)
	Median	−4,2	16,7	12,5	16,7	12,5
	Min; Max	−16,7; 41,7	−8,3; 41,7	0,0; 91,7	−16,7; 33,3	−16,7; 91,7
	p-Wert	–	–	–	–	0,0063
Tag 281						
Beobachteter Wert	n	–	–	–	6	6
	Mittelwert (SD)	–	–	–	87,5 (16,46)	87,5 (16,46)
	Median	–	–	–	95,8	95,8
	Min; Max	–	–	–	66,7; 100,0	66,7; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	–	–	–	6	6
	Mittelwert (SD)	–	–	–	15,3 (22,62)	15,3 (22,62)
	Median	–	–	–	16,7	16,7
	Min; Max	–	–	–	−16,7; 50,0	−16,7; 50,0
	p-Wert	–	–	–	–	0,1250
Kognitive Funktion						
Baseline						
Beobachteter Wert	n	5	6	7	7	25
	Mittelwert (SD)	63,3 (44,72)	77,8 (29,19)	78,6 (20,89)	85,7 (17,82)	77,3 (27,59)
	Median	83,3	91,7	66,7	83,3	83,3
	Min; Max	0,0; 100,0	33,3; 100,0	50,0; 100,0	50,0; 100,0	0,0; 100,0
Tag 15						
Beobachteter Wert	n	5	5	7	7	24
	Mittelwert (SD)	70,0 (44,72)	83,3 (20,41)	90,5 (13,11)	88,1 (15,85)	84,0 (24,32)
	Median	100,0	83,3	100,0	100,0	100,0
	Min; Max	0,0; 100,0	50,0; 100,0	66,7; 100,0	66,7; 100,0	0,0; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	5	5	7	7	24
	Mittelwert (SD)	6,7 (9,13)	10,0 (14,91)	11,9 (18,54)	2,4 (11,50)	7,6 (13,88)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 16,7	0,0; 33,3	0,0; 50,0	−16,7; 16,7	−16,7; 50,0
	p-Wert	–	–	–	–	0,0078
Tag 57						
Beobachteter	n	5	5	7	7	24

Visite	Statistik	Kohorte 1	Kohorte 2	Kohorte 3	Kohorte 4	Gesamt
Wert	Mittelwert (SD)	96,7 (7,46)	66,7 (39,09)	81,0 (27,94)	81,0 (20,25)	81,2 (26,15)
	Median	100,0	83,3	100,0	83,3	91,7
	Min; Max	83,3; 100,0	0,0; 100,0	33,3; 100,0	50,0; 100,0	0,0; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	5	5	7	7	24
	Mittelwert (SD)	16,7 (28,87)	−6,7 (19,00)	2,4 (35,26)	−4,8 (18,55)	1,4 (26,43)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 66,7	−33,3; 16,7	−50,0; 50,0	−33,3; 16,7	−50,0; 66,7
	p-Wert	–	–	–	–	0,9243
Tag 113						
Beobachteter Wert	n	5	6	6	7	24
	Mittelwert (SD)	93,3 (9,13)	80,6 (24,53)	91,7 (20,41)	83,3 (16,67)	86,8 (18,38)
	Median	100,0	83,3	100,0	83,3	100,0
	Min; Max	83,3; 100,0	33,3; 100,0	50,0; 100,0	66,7; 100,0	33,3; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	5	6	6	7	24
	Mittelwert (SD)	13,3 (21,73)	2,8 (16,39)	16,7 (25,82)	−2,4 (15,00)	6,9 (20,21)
	Median	0,0	0,0	16,7	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 50,0	−16,7; 33,3	−16,7; 50,0	−16,7; 16,7	−16,7; 50,0
	p-Wert	–	–	–	–	0,0723
Tag 127						
Beobachteter Wert	n	5	6	6	7	24
	Mittelwert (SD)	80,0 (18,26)	75,0 (31,18)	97,2 (6,81)	88,1 (12,60)	85,4 (19,85)
	Median	66,7	83,3	100,0	83,3	91,7
	Min; Max	66,7; 100,0	16,7; 100,0	83,3; 100,0	66,7; 100,0	16,7; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	5	6	6	7	24
	Mittelwert (SD)	0,0 (26,35)	−2,8 (12,55)	16,7 (21,08)	2,4 (11,50)	4,2 (18,55)
	Median	0,0	0,0	8,3	0,0	0,0
	Min; Max	−33,3; 33,3	−16,7; 16,7	0,0; 50,0	−16,7; 16,7	−33,3; 50,0
	p-Wert	–	–	–	–	0,2212
Tag 197						
Beobachteter Wert	n	6	5	6	6	23
	Mittelwert (SD)	66,7 (40,82)	70,0 (41,50)	91,7 (13,94)	94,4 (8,61)	81,2 (30,28)
	Median	83,3	83,3	100,0	100,0	100,0
	Min; Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0	66,7; 100,0	83,3; 100,0	0,0; 100,0
Absolute Veränderung	n	6	5	6	6	23
	Mittelwert (SD)	0,0 (45,95)	−3,3 (18,26)	11,1 (25,09)	2,8 (12,55)	2,9 (27,36)

Visite	Statistik	Kohorte 1	Kohorte 2	Kohorte 3	Kohorte 4	Gesamt
zur Baseline	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	−83,3; 50,0	−33,3; 16,7	−16,7; 50,0	−16,7; 16,7	−83,3; 50,0
	p-Wert	–	–	–	–	0,4619
Tag 225						
Beobachteter Wert	n	5	4	5	7	21
	Mittelwert (SD)	83,3 (16,67)	66,7 (47,14)	90,0 (22,36)	90,5 (13,11)	84,1 (24,99)
	Median	83,3	83,3	100,0	100,0	100,0
	Min; Max	66,7; 100,0	0,0; 100,0	50,0; 100,0	66,7; 100,0	0,0; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	5	4	5	7	21
	Mittelwert (SD)	3,3 (18,26)	−4,2 (20,97)	6,7 (25,28)	4,8 (12,60)	3,2 (17,97)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	−16,7; 33,3	−33,3; 16,7	−16,7; 50,0	−16,7; 16,7	−33,3; 50,0
	p-Wert	–	–	–	–	0,3691
Tag 253						
Beobachteter Wert	n	6	5	6	7	24
	Mittelwert (SD)	75,0 (17,48)	73,3 (34,56)	94,4 (8,61)	90,5 (13,11)	84,0 (20,55)
	Median	75,0	83,3	100,0	100,0	83,3
	Min; Max	50,0; 100,0	16,7; 100,0	83,3; 100,0	66,7; 100,0	16,7; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	5	6	7	24
	Mittelwert (SD)	8,3 (29,34)	0,0 (11,78)	13,9 (19,48)	4,8 (12,60)	6,9 (18,98)
	Median	0,0	0,0	8,3	0,0	0,0
	Min; Max	−33,3; 50,0	−16,7; 16,7	0,0; 50,0	−16,7; 16,7	−33,3; 50,0
	p-Wert	–	–	–	–	0,0845
Tag 281						
Beobachteter Wert	n	–	–	–	6	6
	Mittelwert (SD)	–	–	–	86,1 (16,39)	86,1 (16,39)
	Median	–	–	–	91,7	91,7
	Min; Max	–	–	–	66,7; 100,0	66,7; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	–	–	–	6	6
	Mittelwert (SD)	–	–	–	2,8 (16,39)	2,8 (16,39)
	Median	–	–	–	8,3	8,3
	Min; Max	–	–	–	−16,7; 16,7	−16,7; 16,7
	p-Wert	–	–	–	–	0,6250
Soziale Funktion						
Baseline						

Visite	Statistik	Kohorte 1	Kohorte 2	Kohorte 3	Kohorte 4	Gesamt
Beobachteter Wert	n	5	6	7	7	25
	Mittelwert (SD)	60,0 (40,14)	52,8 (42,71)	69,0 (33,92)	83,3 (25,46)	67,3 (35,18)
	Median	83,3	66,7	83,3	100,0	83,3
	Min; Max	16,7; 100,0	0,0; 100,0	33,3; 100,0	33,3; 100,0	0,0; 100,0
Tag 15						
Beobachteter Wert	n	4	5	7	7	23
	Mittelwert (SD)	75,0 (9,62)	80,0 (21,73)	88,1 (12,60)	88,1 (20,89)	84,1 (17,02)
	Median	75,0	83,3	83,3	100,0	83,3
	Min; Max	66,7; 83,3	50,0; 100,0	66,7; 100,0	50,0; 100,0	50,0; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	4	5	7	7	23
	Mittelwert (SD)	4,2 (31,55)	30,0 (44,72)	19,0 (31,08)	4,8 (23,00)	14,5 (31,90)
	Median	−8,3	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	−16,7; 50,0	0,0; 100,0	−16,7; 66,7	−33,3; 33,3	−33,3; 100,0
	p-Wert	–	–	–	–	0,0215
Tag 57						
Beobachteter Wert	n	5	5	7	7	24
	Mittelwert (SD)	86,7 (13,94)	70,0 (24,72)	85,7 (26,23)	92,9 (13,11)	84,7 (20,80)
	Median	83,3	66,7	100,0	100,0	100,0
	Min; Max	66,7; 100,0	33,3; 100,0	33,3; 100,0	66,7; 100,0	33,3; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	5	5	7	7	24
	Mittelwert (SD)	16,7 (26,35)	20,0 (29,82)	16,7 (46,15)	9,5 (23,29)	15,3 (31,44)
	Median	16,7	0,0	16,7	0,0	0,0
	Min; Max	−16,7; 50,0	0,0; 66,7	−66,7; 66,7	−16,7; 50,0	−66,7; 66,7
	p-Wert	–	–	–	–	0,0220
Tag 113						
Beobachteter Wert	n	5	6	6	7	24
	Mittelwert (SD)	86,7 (18,26)	72,2 (34,43)	88,9 (20,18)	90,5 (16,26)	84,7 (23,01)
	Median	100,0	83,3	100,0	100,0	100,0
	Min; Max	66,7; 100,0	16,7; 100,0	50,0; 100,0	66,7; 100,0	16,7; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	5	6	6	7	24
	Mittelwert (SD)	16,7 (26,35)	19,4 (19,48)	25,0 (32,92)	7,1 (18,90)	16,7 (24,08)
	Median	16,7	16,7	8,3	0,0	8,3
	Min; Max	−16,7; 50,0	0,0; 50,0	0,0; 66,7	−16,7; 33,3	−16,7; 66,7
	p-Wert	–	–	–	–	0,0005
Tag 127						

Visite	Statistik	Kohorte 1	Kohorte 2	Kohorte 3	Kohorte 4	Gesamt
Beobachteter Wert	n	5	6	6	7	24
	Mittelwert (SD)	83,3 (11,78)	69,4 (30,58)	94,4 (13,61)	92,9 (13,11)	85,4 (20,45)
	Median	83,3	83,3	100,0	100,0	91,7
	Min; Max	66,7; 100,0	16,7; 100,0	66,7; 100,0	66,7; 100,0	16,7; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	5	6	6	7	24
	Mittelwert (SD)	13,3 (21,73)	16,7 (18,26)	27,8 (44,31)	9,5 (23,29)	16,7 (27,80)
	Median	0,0	16,7	33,3	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 50,0	0,0; 50,0	−33,3; 66,7	−16,7; 50,0	−33,3; 66,7
	p-Wert	–	–	–	–	0,0081
Tag 197						
Beobachteter Wert	n	6	5	6	7	24
	Mittelwert (SD)	83,3 (18,26)	73,3 (27,89)	86,1 (16,39)	90,5 (13,11)	84,0 (18,70)
	Median	83,3	66,7	91,7	100,0	91,7
	Min; Max	66,7; 100,0	33,3; 100,0	66,7; 100,0	66,7; 100,0	33,3; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	5	6	7	24
	Mittelwert (SD)	22,2 (47,92)	23,3 (27,89)	19,4 (37,14)	7,1 (18,90)	17,4 (32,78)
	Median	0,0	16,7	16,7	0,0	0,0
	Min; Max	−16,7; 83,3	0,0; 66,7	−33,3; 66,7	−16,7; 33,3	−33,3; 83,3
	p-Wert	–	–	–	–	0,0088
Tag 225						
Beobachteter Wert	n	5	5	5	7	22
	Mittelwert (SD)	70,0 (24,72)	70,0 (41,50)	90,0 (14,91)	95,2 (12,60)	82,6 (25,96)
	Median	66,7	83,3	100,0	100,0	100,0
	Min; Max	33,3; 100,0	0,0; 100,0	66,7; 100,0	66,7; 100,0	0,0; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	5	5	5	7	22
	Mittelwert (SD)	0,0 (31,18)	20,0 (36,13)	16,7 (33,34)	11,9 (28,41)	12,1 (30,51)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	−33,3; 50,0	0,0; 83,3	−16,7; 66,7	−16,7; 66,7	−33,3; 83,3
	p-Wert	–	–	–	–	0,0840
Tag 253						
Beobachteter Wert	n	6	5	6	7	24
	Mittelwert (SD)	83,3 (14,91)	66,7 (31,18)	86,1 (16,39)	83,3 (16,67)	80,6 (20,06)
	Median	83,3	66,7	91,7	83,3	83,3
	Min; Max	66,7; 100,0	16,7; 100,0	66,7; 100,0	66,7; 100,0	16,7; 100,0
Absolute	n	6	5	6	7	24

Visite	Statistik	Kohorte 1	Kohorte 2	Kohorte 3	Kohorte 4	Gesamt
Veränderung zur Baseline	Mittelwert (SD)	22,2 (41,72)	16,7 (28,87)	19,4 (37,14)	0,0 (31,91)	13,9 (34,28)
	Median	0,0	0,0	16,7	0,0	0,0
	Min; Max	−16,7; 83,3	0,0; 66,7	−33,3; 66,7	−33,3; 50,0	−33,3; 83,3
	p-Wert	–	–	–	–	0,0382
Tag 281						
Beobachteter Wert	n	–	–	–	6	6
	Mittelwert (SD)	–	–	–	86,1 (16,39)	86,1 (16,39)
	Median	–	–	–	91,7	91,7
	Min; Max	–	–	–	66,7; 100,0	66,7; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	–	–	–	6	6
	Mittelwert (SD)	–	–	–	5,6 (31,03)	5,6 (31,03)
	Median	–	–	–	0,0	0,0
	Min; Max	–	–	–	−33,3; 50,0	−33,3; 50,0
	p-Wert	–	–	–	–	0,7500

Die Erhaltungsdosis war 1000 mg für Kohorte 1, 1600 mg für Kohorte 2, 2400 mg für Kohorte 3 und 5400 mg für Kohorte 4.

Die absolute Veränderung zur Baseline ist nur für Patienten dargestellt, von denen zur Baseline und zur jeweiligen Studienvisite Daten vorlagen.

Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

Die p-Werte basieren auf einem Wilcoxon-Rangsummentest, der die absolute Veränderung zur Baseline gegen 0 testet.

Die Werte jeder Subskala des EORTC QLQ-C30 reichen von 0 bis 100 %, wobei höhere Werte einen höheren Grad einer Response anzeigen. Somit zeigt ein hoher Wert in einer Funktionsskala einen höheren Funktionsgrad an, gleichzeitig zeigt ein hoher Wert in einer Symptomskala auch einen höheren Grad der Symptomatik/der Schwierigkeit an.

Tabelle 4-341 zeigt die beobachteten Werte sowie die absolute Veränderung der Werte zur Baseline der Funktionsskalen *Körperliche Funktion*, *Rollenfunktion*, *Emotionale Funktion*, *Kognitive Funktion* und *Soziale Funktion* des EORTC QLQ-C30 in Kohorte 1, 2, 3 und 4 sowie der Gesamtpopulation.

Zur Baseline betrug der mittlere (SD) Wert der Funktionsskala *Körperliche Funktion* der Gesamtpopulation 74,4 (20,43) Punkte, der mittlere (SD) Wert der Funktionsskala *Rollenfunktion* 13,2 (28,65) Punkte, der mittlere (SD) Wert der Funktionsskala *Emotionale Funktion* 15,3 (25,38) Punkte, der mittlere (SD) Wert der Funktionsskala *Kognitive Funktion* 6,9 (18,98) Punkte und der mittlere (SD) Wert der Funktionsskala *Soziale Funktion* 13,9 (34,28) Punkte. Damit zeigten die Patienten zur Baseline Beeinträchtigungen des Funktionsniveaus.

Zu allen erfassten Studienvisiten wurde unter der Behandlung mit Ravulizumab ein Anstieg der Skalenwerte und damit eine Verbesserung aller betrachteten Funktionen beobachtet. So ergab sich an Tag 253 im Vergleich zur Baseline für die Funktionsskala *Körperliche Funktion*

im Mittel (SD) eine Verbesserung um 13,1 (13,69) Punkte, für die Funktionsskala *Rollenfunktion* im Mittel (SD) eine Verbesserung um 25,6 (17,50) Punkte, für die Funktionsskala *Emotionale Funktion* im Mittel (SD) eine Verbesserung um 20,5 (14,28) Punkte, für die Funktionsskala *Kognitive Funktion* im Mittel (SD) eine Verbesserung um 17,9 (24,96) Punkte und für die Funktionsskala *Soziale Funktion* im Mittel (SD) eine Verbesserung um 17,9 (26,76) Punkte. Ebenso ergab sich an Tag 281 für Kohorte 4 im Vergleich zur Baseline für die Funktionsskala *Körperliche Funktion* im Mittel (SD) eine Verbesserung um 11,1 (18,70) Punkte, für die Funktionsskala *Rollenfunktion* im Mittel (SD) eine Verbesserung um 13,9 (16,39) Punkte, für die Funktionsskala *Emotionale Funktion* im Mittel (SD) eine Verbesserung um 15,3 (22,62) Punkte, für die Funktionsskala *Kognitive Funktion* im Mittel (SD) eine Verbesserung um 2,8 (16,39) Punkte und für die Funktionsskala *Soziale Funktion* im Mittel (SD) eine Verbesserung um 5,6 (31,03) Punkte.

Der mittlere unter der Behandlung mit Ravulizumab beobachtete Anstieg der Funktionsskalenwerte *Körperliche Funktion* und *Emotionale Funktion* war für alle Visiten bis Tag 253 statistisch signifikant ($p \leq 0,0103$ bzw. $p \leq 0,0212$). Für die *Soziale Funktion* war das mit Ausnahme des Tages 225 ebenfalls der Fall ($p \leq 0,0382$). Für die Skala *Rollenfunktion* waren die beobachteten Verbesserungen an den Tagen 113, 127, 225 und 253 statistisch signifikant ($p \leq 0,0275$). Im Hinblick auf die *Kognitive Funktion* zeigten sich im Studienverlauf keine wesentlichen Veränderungen des Funktionsniveaus.

Tabelle 4-342: Beobachtete Werte und Veränderung zur Baseline in den Symptomskalen (*Fatigue*, *Übelkeit und Erbrechen*, *Schmerzen*, *Dyspnoe*, *Schlaflosigkeit*, *Appetitverlust*, *Obstipation*, *Diarrhö)* und der Subskala *finanzielle Schwierigkeiten* des EORTC QLQ-C30 bis Tag 253 (Woche 36) bzw. Tag 281 (Woche 40) für Kohorte 4 aus ALXN1210-PNH-201 (FAS) mit Ravulizumab

Visite	Statistik	Kohorte 1	Kohorte 2	Kohorte 3	Kohorte 4	Gesamt
Fatigue						
Baseline						
Beobachteter Wert	n	5	6	7	7	25
	Mittelwert (SD)	42,2 (27,67)	51,9 (30,36)	49,2 (33,86)	41,3 (28,48)	46,2 (28,81)
	Median	44,4	50,0	44,4	33,3	44,4
	Min; Max	0,0; 66,7	11,1; 100,0	0,0; 88,9	22,2; 100,0	0,0; 100,0
Tag 15						
Beobachteter Wert	n	5	5	7	7	24
	Mittelwert (SD)	31,1 (16,48)	35,6 (16,48)	38,1 (36,21)	20,6 (24,37)	31,0 (25,38)
	Median	33,3	33,3	33,3	22,2	33,3
	Min; Max	11,1; 55,6	11,1; 55,6	0,0; 100,0	0,0; 66,7	0,0; 100,0
Absolute	n	5	5	7	7	24

Visite	Statistik	Kohorte 1	Kohorte 2	Kohorte 3	Kohorte 4	Gesamt
Veränderung zur Baseline	Mittelwert (SD)	−11,1 (22,23)	−24,4 (14,48)	−11,1 (43,51)	−20,6 (11,88)	−16,7 (26,21)
	Median	−11,1	−22,2	−11,1	−22,2	−22,2
	Min; Max	−33,3; 11,1	−44,4; −11,1	−88,9; 55,6	−33,3; 0,0	−88,9; 55,6
	p-Wert	–	–	–	–	0,0012
Tag 57						
Beobachteter Wert	n	6	5	7	7	25
	Mittelwert (SD)	27,8 (15,31)	35,6 (38,01)	30,2 (38,87)	14,3 (12,36)	26,2 (27,76)
	Median	33,3	22,2	22,2	11,1	22,2
	Min; Max	0,0; 44,4	0,0; 100,0	0,0; 100,0	0,0; 33,3	0,0; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	5	7	7	25
	Mittelwert (SD)	−13,0 (16,36)	−24,4 (14,49)	−19,0 (39,92)	−27,0 (19,09)	−20,9 (24,71)
	Median	−5,6	−33,3	−22,2	−22,2	−22,2
	Min; Max	−33,3; 0,0	−33,3; 0,0	−66,7; 33,3	−66,7; −11,1	−66,7; 33,3
	p-Wert	–	–	–	–	0,0006
Tag 113						
Beobachteter Wert	n	5	6	6	7	24
	Mittelwert (SD)	31,1 (9,30)	31,5 (36,80)	24,1 (26,68)	25,4 (23,76)	27,8 (24,95)
	Median	33,3	16,7	16,7	22,2	22,2
	Min; Max	22,2; 44,4	0,0; 100,0	0,0; 66,7	0,0; 55,6	0,0; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	5	6	6	7	24
	Mittelwert (SD)	−4,4 (21,66)	−20,4 (14,77)	−33,3 (43,32)	−15,9 (15,52)	−19,0 (26,51)
	Median	−11,1	−22,2	−27,8	−11,1	−16,7
	Min; Max	−33,3; 22,2	−44,5; 0,0	−88,9; 22,2	−44,4; 0,0	−88,9; 22,2
	p-Wert	–	–	–	–	0,0018
Tag 127						
Beobachteter Wert	n	5	6	6	7	24
	Mittelwert (SD)	33,3 (19,25)	27,8 (38,97)	13,0 (14,77)	20,6 (24,37)	23,1 (25,57)
	Median	22,2	16,7	11,1	22,2	22,2
	Min; Max	22,2; 66,7	0,0; 100,0	0,0; 33,3	0,0; 66,7	0,0; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	5	6	6	7	24
	Mittelwert (SD)	−2,2 (16,48)	−24,1 (20,39)	−38,9 (32,77)	−20,6 (11,88)	−22,2 (23,85)
	Median	0,0	−22,2	−27,8	−22,2	−22,2
	Min; Max	−22,2; 22,2	−55,6; 0,0	−88,9; 0,0	−33,3; 0,0	−88,9; 22,2

Visite	Statistik	Kohorte 1	Kohorte 2	Kohorte 3	Kohorte 4	Gesamt
	p-Wert	–	–	–	–	<0,0001
Tag 197						
Beobachteter Wert	n	6	5	6	7	24
	Mittelwert (SD)	38,9 (32,01)	37,8 (37,35)	22,2 (19,87)	22,2 (24,85)	29,6 (27,93)
	Median	27,8	33,3	22,2	22,2	22,2
	Min; Max	11,1; 100,0	0,0; 100,0	0,0; 44,4	0,0; 66,7	0,0; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	5	6	7	24
	Mittelwert (SD)	−1,9 (48,90)	−22,2 (13,61)	−29,6 (38,92)	−19,0 (10,57)	−18,1 (31,90)
	Median	−11,1	−22,2	−11,1	−22,2	−22,2
	Min; Max	−55,6; 66,7	−33,3; 0,0	−88,9; 0,0	−33,3; 0,0	−88,9; 66,7
	p-Wert	–	–	–	–	0,0120
Tag 225						
Beobachteter Wert	n	5	5	5	7	22
	Mittelwert (SD)	26,7 (9,94)	31,1 (40,37)	17,8 (24,34)	14,3 (12,36)	21,7 (23,12)
	Median	33,3	11,1	0,0	11,1	16,7
	Min; Max	11,1; 33,3	0,0; 100,0	0,0; 44,4	0,0; 33,3	0,0; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	5	5	5	7	22
	Mittelwert (SD)	−8,9 (24,09)	−28,9 (16,85)	−26,7 (36,52)	−27,0 (26,34)	−23,2 (26,09)
	Median	0,0	−33,3	−22,2	−22,2	−22,2
	Min; Max	−33,3; 22,2	−44,5; 0,0	−88,9; 0,0	−77,8; 0,0	−88,9; 22,2
	p-Wert	–	–	–	–	0,0002
Tag 253						
Beobachteter Wert	n	6	5	6	7	24
	Mittelwert (SD)	25,9 (11,47)	33,3 (39,28)	25,9 (25,98)	27,0 (26,34)	27,8 (25,17)
	Median	33,3	22,2	22,2	22,2	27,8
	Min; Max	11,1; 33,3	0,0; 100,0	0,0; 55,6	0,0; 66,7	0,0; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	5	6	7	24
	Mittelwert (SD)	−14,8 (30,36)	−26,7 (16,85)	−25,9 (32,71)	−14,3 (17,82)	−19,9 (24,51)
	Median	−16,7	−33,3	−11,1	−11,1	−16,7
	Min; Max	−55,6; 33,3	−44,5; 0,0	−88,9; 0,0	−44,4; 11,1	−88,9; 33,3
	p-Wert	–	–	–	–	0,0003
Tag 281						
Beobachteter Wert	n	–	–	–	6	6
	Mittelwert (SD)	–	–	–	22,2 (14,05)	22,2 (14,05)

Visite	Statistik	Kohorte 1	Kohorte 2	Kohorte 3	Kohorte 4	Gesamt
	Median	–	–	–	27,8	27,8
	Min; Max	–	–	–	0,0; 33,3	0,0; 33,3
Absolute Veränderung zur Baseline	n	–	–	–	6	6
	Mittelwert (SD)	–	–	–	−22,2 (25,34)	−22,2 (25,34)
	Median	–	–	–	−16,7	−16,7
	Min; Max	–	–	–	−66,7; 0,0	−66,7; 0,0
	p-Wert	–	–	–	–	0,1250
Übelkeit und Erbrechen						
Baseline						
Beobachteter Wert	n	5	6	7	7	25
	Mittelwert (SD)	3,3 (7,46)	2,8 (6,81)	14,3 (24,40)	4,8 (12,60)	6,7 (15,22)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 16,7	0,0; 16,7	0,0; 66,7	0,0; 33,3	0,0; 66,7
Tag 15						
Beobachteter Wert	n	5	5	7	7	24
	Mittelwert (SD)	6,7 (9,13)	0,0 (0,00)	0,0 (0,00)	0,0 (0,00)	1,4 (4,71)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 16,7	0,0; 0,0	0,0; 0,0	0,0; 0,0	0,0; 16,7
Absolute Veränderung zur Baseline	n	5	5	7	7	24
	Mittelwert (SD)	3,3 (7,46)	−3,3 (7,46)	−14,3 (24,40)	−4,8 (12,60)	−5,6 (16,05)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 16,7	−16,7; 0,0	−66,7; 0,0	−33,3; 0,0	−66,7; 16,7
	p-Wert	–	–	–	–	0,1563
Tag 57						
Beobachteter Wert	n	6	5	7	7	25
	Mittelwert (SD)	0,0 (0,00)	0,0 (0,00)	9,5 (25,20)	0,0 (0,00)	2,7 (13,33)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 0,0	0,0; 0,0	0,0; 66,7	0,0; 0,0	0,0; 66,7
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	5	7	7	25
	Mittelwert (SD)	−2,8 (6,81)	−3,3 (7,46)	−4,8 (34,31)	−4,8 (12,60)	−4,0 (18,81)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	−16,7; 0,0	−16,7; 0,0	−66,7; 50,0	−33,3; 0,0	−66,7; 50,0
	p-Wert	–	–	–	–	0,2813
Tag 113						

Visite	Statistik	Kohorte 1	Kohorte 2	Kohorte 3	Kohorte 4	Gesamt
Beobachteter Wert	n	5	6	6	7	24
	Mittelwert (SD)	0,0 (0,00)	0,0 (0,00)	2,8 (6,81)	2,4 (6,30)	1,4 (4,71)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 0,0	0,0; 0,0	0,0; 16,7	0,0; 16,7	0,0; 16,7
Absolute Veränderung zur Baseline	n	5	6	6	7	24
	Mittelwert (SD)	−3,3 (7,46)	−2,8 (6,81)	−13,9 (26,70)	−2,4 (15,00)	−5,6 (16,05)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	−16,7; 0,0	−16,7; 0,0	−66,7; 0,0	−33,3; 16,7	−66,7; 16,7
	p-Wert	–	–	–	–	0,1563
Tag 127						
Beobachteter Wert	n	5	6	6	7	24
	Mittelwert (SD)	6,7 (9,13)	2,8 (6,81)	0,0 (0,00)	4,8 (8,13)	3,5 (6,92)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 16,7	0,0; 16,7	0,0; 0,0	0,0; 16,7	0,0; 16,7
Absolute Veränderung zur Baseline	n	5	6	6	7	24
	Mittelwert (SD)	3,3 (7,46)	0,0 (0,00)	−16,7 (25,82)	0,0 (16,67)	−3,5 (17,01)
	Median	0,0	0,0	−8,3	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 16,7	0,0; 0,0	−66,7; 0,0	−33,3; 16,7	−66,7; 16,7
	p-Wert	–	–	–	–	0,5156
Tag 197						
Beobachteter Wert	n	6	5	6	7	24
	Mittelwert (SD)	5,6 (8,61)	3,3 (7,46)	0,0 (0,00)	2,4 (6,30)	2,8 (6,35)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 16,7	0,0; 16,7	0,0; 0,0	0,0; 16,7	0,0; 16,7
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	5	6	7	24
	Mittelwert (SD)	2,8 (6,81)	0,0 (0,00)	−16,7 (25,82)	−2,4 (15,00)	−4,2 (16,49)
	Median	0,0	0,0	−8,3	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 16,7	0,0; 0,0	−66,7; 0,0	−33,3; 16,7	−66,7; 16,7
	p-Wert	–	–	–	–	0,3750
Tag 225						
Beobachteter Wert	n	5	5	5	7	22
	Mittelwert (SD)	0,0 (0,00)	0,0 (0,00)	0,0 (0,00)	0,0 (0,00)	0,0 (0,00)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Visite	Statistik	Kohorte 1	Kohorte 2	Kohorte 3	Kohorte 4	Gesamt
	Min; Max	0,0; 0,0	0,0; 0,0	0,0; 0,0	0,0; 0,0	0,0; 0,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	5	5	5	7	22
	Mittelwert (SD)	−3,3 (7,46)	−3,3 (7,46)	−6,7 (9,13)	−4,8 (12,60)	−4,5 (9,18)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	−16,7; 0,0	−16,7; 0,0	−16,7; 0,0	−33,3; 0,0	−33,3; 0,0
	p-Wert	–	–	–	–	0,0625
Tag 253						
Beobachteter Wert	n	6	5	6	7	24
	Mittelwert (SD)	0,0 (0,00)	0,0 (0,00)	0,0 (0,00)	2,4 (6,30)	0,7 (3,40)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 0,0	0,0; 0,0	0,0; 0,0	0,0; 16,7	0,0; 16,7
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	5	6	7	24
	Mittelwert (SD)	−2,8 (6,81)	−3,3 (7,46)	−16,7 (25,82)	−2,4 (6,30)	−6,3 (14,59)
	Median	0,0	0,0	−8,3	0,0	0,0
	Min; Max	−16,7; 0,0	−16,7; 0,0	−66,7; 0,0	−16,7; 0,0	−66,7; 0,0
	p-Wert	–	–	–	–	0,0313
Tag 281						
Beobachteter Wert	n	–	–	–	6	6
	Mittelwert (SD)	–	–	–	5,6 (8,61)	5,6 (8,61)
	Median	–	–	–	0,0	0,0
	Min; Max	–	–	–	0,0; 16,7	0,0; 16,7
Absolute Veränderung zur Baseline	n	–	–	–	6	6
	Mittelwert (SD)	–	–	–	0,0 (10,54)	0,0 (10,54)
	Median	–	–	–	0,0	0,0
	Min; Max	–	–	–	−16,7; 16,7	−16,7; 16,7
	p-Wert	–	–	–	–	1,0000
Schmerzen						
Baseline						
Beobachteter Wert	n	5	6	7	7	25
	Mittelwert (SD)	6,7 (14,91)	8,3 (13,94)	23,8 (30,21)	9,5 (16,26)	12,7 (20,57)
	Median	0,0	0,0	16,7	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 33,3	0,0; 33,3	0,0; 83,3	0,0; 33,3	0,0; 83,3
Tag 15						
Beobachteter Wert	n	5	5	7	7	24
	Mittelwert (SD)	10,0 (14,91)	0,0 (0,00)	14,3 (26,23)	4,8 (8,13)	7,6 (16,29)

Visite	Statistik	Kohorte 1	Kohorte 2	Kohorte 3	Kohorte 4	Gesamt
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 33,3	0,0; 0,0	0,0; 66,7	0,0; 16,7	0,0; 66,7
Absolute Veränderung zur Baseline	n	5	5	7	7	24
	Mittelwert (SD)	3,3 (7,46)	−10,0 (14,91)	−9,5 (35,82)	−4,8 (15,85)	−5,6 (21,80)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 16,7	−33,3; 0,0	−83,3; 33,3	−33,3; 16,7	−83,3; 33,3
	p-Wert	–	–	–	–	0,4141
Tag 57						
Beobachteter Wert	n	5	5	7	7	24
	Mittelwert (SD)	16,7 (23,57)	10,0 (14,91)	26,2 (35,82)	2,4 (6,30)	13,9 (23,91)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 50,0	0,0; 33,3	0,0; 83,3	0,0; 16,7	0,0; 83,3
Absolute Veränderung zur Baseline	n	5	5	7	7	24
	Mittelwert (SD)	13,3 (21,73)	0,0 (11,79)	2,4 (44,54)	−7,1 (13,11)	1,4 (26,88)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 50,0	−16,7; 16,7	−83,3; 50,0	−33,3; 0,0	−83,3; 50,0
	p-Wert	–	–	–	–	0,6377
Tag 113						
Beobachteter Wert	n	5	6	6	7	24
	Mittelwert (SD)	13,3 (13,94)	5,6 (13,61)	8,3 (13,94)	9,5 (13,11)	9,0 (12,98)
	Median	16,7	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 33,3	0,0; 33,3	0,0; 33,3	0,0; 33,3	0,0; 33,3
Absolute Veränderung zur Baseline	n	5	6	6	7	24
	Mittelwert (SD)	10,0 (14,91)	−2,8 (6,81)	−19,4 (35,62)	0,0 (9,62)	−3,5 (21,41)
	Median	0,0	0,0	−8,3	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 33,3	−16,7; 0,0	−83,3; 16,7	−16,7; 16,7	−83,3; 33,3
	p-Wert	–	–	–	–	0,7383
Tag 127						
Beobachteter Wert	n	5	6	6	7	24
	Mittelwert (SD)	20,0 (27,39)	5,6 (13,61)	13,9 (26,70)	9,5 (13,11)	11,8 (19,95)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 50,0	0,0; 33,3	0,0; 66,7	0,0; 33,3	0,0; 66,7
Absolute Veränderung	n	5	6	6	7	24
	Mittelwert (SD)	16,7 (31,18)	−2,8 (6,81)	−13,9	0,0 (16,66)	−0,7 (27,13)

Visite	Statistik	Kohorte 1	Kohorte 2	Kohorte 3	Kohorte 4	Gesamt
zur Baseline				(41,39)		
	Median	0,0	0,0	−8,3	0,0	0,0
	Min; Max	−16,7; 50,0	−16,7; 0,0	−83,3; 33,3	−16,7; 33,3	−83,3; 50,0
	p-Wert	–	–	–	–	0,8633
Tag 197						
Beobachteter Wert	n	6	5	6	7	24
	Mittelwert (SD)	19,4 (19,48)	6,7 (9,13)	5,6 (8,61)	9,5 (16,26)	10,4 (14,59)
	Median	16,7	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 50,0	0,0; 16,7	0,0; 16,7	0,0; 33,3	0,0; 50,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	5	6	7	24
	Mittelwert (SD)	11,1 (20,18)	−3,3 (7,45)	−22,2 (31,03)	0,0 (0,00)	−3,5 (21,41)
	Median	0,0	0,0	−16,7	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 50,0	−16,7; 0,0	−83,3; 0,0	0,0; 0,0	−83,3; 50,0
	p-Wert	–	–	–	–	0,5938
Tag 225						
Beobachteter Wert	n	5	4	5	7	21
	Mittelwert (SD)	16,7 (23,57)	8,3 (16,67)	6,7 (14,91)	2,4 (6,30)	7,9 (15,47)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 50,0	0,0; 33,3	0,0; 33,3	0,0; 16,7	0,0; 50,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	5	4	5	7	21
	Mittelwert (SD)	13,3 (21,73)	−4,2 (20,97)	−23,3 (36,51)	−7,1 (13,11)	−5,6 (25,46)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 50,0	−33,3; 16,7	−83,3; 0,0	−33,3; 0,0	−83,3; 50,0
	p-Wert	–	–	–	–	0,3594
Tag 253						
Beobachteter Wert	n	6	5	6	7	24
	Mittelwert (SD)	11,1 (27,22)	0,0 (0,00)	13,9 (26,70)	11,9 (20,89)	9,7 (21,38)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 66,7	0,0; 0,0	0,0; 66,7	0,0; 50,0	0,0; 66,7
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	5	6	7	24
	Mittelwert (SD)	2,8 (34,02)	−10,0 (14,91)	−13,9 (38,61)	2,4 (24,40)	−4,2 (28,76)
	Median	0,0	0,0	−8,3	0,0	0,0
	Min; Max	−33,3; 66,7	−33,3; 0,0	−83,3; 33,3	−33,3; 50,0	−83,3; 66,7
	p-Wert	–	–	–	–	0,6387

Visite	Statistik	Kohorte 1	Kohorte 2	Kohorte 3	Kohorte 4	Gesamt
Tag 281						
Beobachteter Wert	n	–	–	–	6	6
	Mittelwert (SD)	–	–	–	11,1 (13,61)	11,1 (13,61)
	Median	–	–	–	8,3	8,3
	Min; Max	–	–	–	0,0; 33,3	0,0; 33,3
Absolute Veränderung zur Baseline	n	–	–	–	6	6
	Mittelwert (SD)	–	–	–	0,0 (10,54)	0,0 (10,54)
	Median	–	–	–	0,0	0,0
	Min; Max	–	–	–	−16,7; 16,7	−16,7; 16,7
	p-Wert	–	–	–	–	1,0000
Dyspnoe						
Baseline						
Beobachteter Wert	n	5	6	7	7	25
	Mittelwert (SD)	26,7 (14,91)	55,6 (34,43)	33,3 (38,49)	33,3 (27,22)	37,3 (30,91)
	Median	33,3	66,7	33,3	33,3	33,3
	Min; Max	0,0; 33,3	0,0; 100,0	0,0; 100,0	0,0; 66,7	0,0; 100,0
Tag 15						
Beobachteter Wert	n	5	5	7	7	24
	Mittelwert (SD)	26,7 (14,91)	26,7 (14,91)	28,6 (29,99)	9,5 (16,26)	22,2 (21,23)
	Median	33,3	33,3	33,3	0,0	33,3
	Min; Max	0,0; 33,3	0,0; 33,3	0,0; 66,7	0,0; 33,3	0,0; 66,7
Absolute Veränderung zur Baseline	n	5	5	7	7	24
	Mittelwert (SD)	0,0 (0,00)	−40,0 (27,89)	−4,8 (29,99)	−23,8 (25,20)	−16,7 (27,80)
	Median	0,0	−33,3	0,0	−33,3	0,0
	Min; Max	0,0; 0,0	−66,7; 0,0	−66,7; 33,3	−66,7; 0,0	−66,7; 33,3
	p-Wert	–	–	–	–	0,0156
Tag 57						
Beobachteter Wert	n	6	5	7	7	25
	Mittelwert (SD)	11,1 (17,21)	26,7 (27,89)	28,6 (40,50)	4,8 (12,60)	17,3 (27,42)
	Median	0,0	33,3	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 33,3	0,0; 66,7	0,0; 100,0	0,0; 33,3	0,0; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	5	7	7	25
	Mittelwert (SD)	−16,7 (18,26)	−40,0 (14,91)	−4,8 (52,46)	−28,6 (23,00)	−21,3 (33,17)
	Median	−16,7	−33,3	0,0	−33,3	−33,3

Visite	Statistik	Kohorte 1	Kohorte 2	Kohorte 3	Kohorte 4	Gesamt
	Min; Max	−33,3; 0,0	−66,7; −33,3	−100,0; 66,7	−66,7; 0,0	−100,0; 66,7
	p-Wert	–	–	–	–	0,0131
Tag 113						
Beobachteter Wert	n	5	6	6	7	24
	Mittelwert (SD)	13,3 (18,26)	22,2 (40,37)	16,7 (18,26)	14,3 (17,82)	16,7 (24,08)
	Median	0,0	0,0	16,7	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 33,3	0,0; 100,0	0,0; 33,3	0,0; 33,3	0,0; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	5	6	6	7	24
	Mittelwert (SD)	−13,3 (18,26)	−33,3 (29,82)	−22,2 (40,37)	−19,0 (26,23)	−22,2 (28,94)
	Median	0,0	−33,3	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	−33,3; 0,0	−66,7; 0,0	−100,0; 0,0	−66,7; 0,0	−100,0; 0,0
	p-Wert	–	–	–	–	0,0010
Tag 127						
Beobachteter Wert	n	5	6	6	7	24
	Mittelwert (SD)	13,3 (18,26)	16,7 (27,89)	5,6 (13,61)	9,5 (16,26)	11,1 (18,82)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 33,3	0,0; 66,7	0,0; 33,3	0,0; 33,3	0,0; 66,7
Absolute Veränderung zur Baseline	n	5	6	6	7	24
	Mittelwert (SD)	−13,3 (29,81)	−38,9 (25,09)	−33,3 (42,16)	−23,8 (25,20)	−27,8 (30,56)
	Median	−33,3	−33,3	−16,7	−33,3	−33,3
	Min; Max	−33,3; 33,3	−66,7; 0,0	−100,0; 0,0	−66,7; 0,0	−100,0; 33,3
	p-Wert	–	–	–	–	0,0003
Tag 197						
Beobachteter Wert	n	6	5	6	7	24
	Mittelwert (SD)	11,1 (17,21)	20,0 (18,26)	5,6 (13,61)	4,8 (12,60)	9,7 (15,48)
	Median	0,0	33,3	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 33,3	0,0; 33,3	0,0; 33,3	0,0; 33,3	0,0; 33,3
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	5	6	7	24
	Mittelwert (SD)	−16,7 (18,26)	−46,7 (18,26)	−33,3 (42,16)	−28,6 (29,99)	−30,6 (29,35)
	Median	−16,7	−33,3	−16,7	−33,3	−33,3
	Min; Max	−33,3; 0,0	−66,7; −33,3	−100,0; 0,0	−66,7; 0,0	−100,0; 0,0
	p-Wert	–	–	–	–	<0,0001
Tag 225						
Beobachteter	n	5	5	5	7	22

Visite	Statistik	Kohorte 1	Kohorte 2	Kohorte 3	Kohorte 4	Gesamt
Wert	Mittelwert (SD)	20,0 (29,82)	13,3 (18,26)	13,3 (18,26)	9,5 (16,26)	13,6 (19,68)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 66,7	0,0; 33,3	0,0; 33,3	0,0; 33,3	0,0; 66,7
Absolute Veränderung zur Baseline	n	5	5	5	7	22
	Mittelwert (SD)	−6,7 (27,89)	−53,3 (18,26)	−20,0 (44,72)	−23,8 (25,20)	−25,8 (32,42)
	Median	0,0	−66,7	0,0	−33,3	−33,3
	Min; Max	−33,3; 33,3	−66,7; −33,3	−100,0; 0,0	−66,7; 0,0	−100,0; 33,3
	p-Wert	–	–	–	–	0,0046
Tag 253						
Beobachteter Wert	n	6	5	6	7	24
	Mittelwert (SD)	16,7 (18,26)	33,3 (33,34)	11,1 (17,21)	14,3 (17,82)	18,1 (21,93)
	Median	16,7	33,3	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 33,3	0,0; 66,7	0,0; 33,3	0,0; 33,3	0,0; 66,7
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	5	6	7	24
	Mittelwert (SD)	−11,1 (17,21)	−33,3 (23,57)	−27,8 (44,31)	−19,0 (32,53)	−22,2 (30,56)
	Median	0,0	−33,3	0,0	−33,3	−16,7
	Min; Max	−33,3; 0,0	−66,7; 0,0	−100,0; 0,0	−66,7; 33,3	−100,0; 33,3
	p-Wert	–	–	–	–	0,0020
Tag 281						
Beobachteter Wert	n	–	–	–	6	6
	Mittelwert (SD)	–	–	–	11,1 (17,21)	11,1 (17,21)
	Median	–	–	–	0,0	0,0
	Min; Max	–	–	–	0,0; 33,3	0,0; 33,3
Absolute Veränderung zur Baseline	n	–	–	–	6	6
	Mittelwert (SD)	–	–	–	−16,7 (18,26)	−16,7 (18,26)
	Median	–	–	–	−16,7	−16,7
	Min; Max	–	–	–	−33,3; 0,0	−33,3; 0,0
	p-Wert	–	–	–	–	0,2500
Schlaflosigkeit						
Baseline						
Beobachteter Wert	n	5	6	7	7	25
	Mittelwert (SD)	20,0 (18,26)	16,7 (18,26)	38,1 (40,50)	23,8 (25,20)	25,3 (27,69)
	Median	33,3	16,7	33,3	33,3	33,3
	Min; Max	0,0; 33,3	0,0; 33,3	0,0; 100,0	0,0; 66,7	0,0; 100,0

Visite	Statistik	Kohorte 1	Kohorte 2	Kohorte 3	Kohorte 4	Gesamt
Tag 15						
Beobachteter Wert	n	5	5	7	7	24
	Mittelwert (SD)	26,7 (43,46)	20,0 (44,72)	23,8 (37,09)	23,8 (25,20)	23,6 (34,72)
	Median	0,0	0,0	0,0	33,3	0,0
	Min; Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0	0,0; 100,0	0,0; 66,7	0,0; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	5	5	7	7	24
	Mittelwert (SD)	6,7 (36,52)	6,7 (36,52)	−14,3 (42,41)	0,0 (33,34)	−1,4 (36,09)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	−33,3; 66,7	−33,3; 66,7	−100,0; 33,3	−33,3; 66,7	−100,0; 66,7
	p-Wert	–	–	–	–	0,9941
Tag 57						
Beobachteter Wert	n	6	5	7	7	25
	Mittelwert (SD)	11,1 (27,22)	6,7 (14,91)	28,6 (40,50)	4,8 (12,60)	13,3 (27,22)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 66,7	0,0; 33,3	0,0; 100,0	0,0; 33,3	0,0; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	5	7	7	25
	Mittelwert (SD)	−5,6 (25,09)	−6,7 (14,91)	−9,5 (59,98)	−19,0 (17,82)	−10,7 (34,32)
	Median	0,0	0,0	0,0	−33,3	0,0
	Min; Max	−33,3; 33,3	−33,3; 0,0	−100,0; 100,0	−33,3; 0,0	−100,0; 100,0
	p-Wert	–	–	–	–	0,1338
Tag 113						
Beobachteter Wert	n	5	6	6	7	24
	Mittelwert (SD)	26,7 (14,91)	5,6 (13,61)	11,1 (27,22)	14,3 (17,82)	13,9 (19,45)
	Median	33,3	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 33,3	0,0; 33,3	0,0; 66,7	0,0; 33,3	0,0; 66,7
Absolute Veränderung zur Baseline	n	5	6	6	7	24
	Mittelwert (SD)	13,3 (18,26)	−11,1 (17,21)	−33,3 (42,16)	−9,5 (16,27)	−11,1 (28,94)
	Median	0,0	0,0	−16,7	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 33,3	−33,3; 0,0	−100,0; 0,0	−33,3; 0,0	−100,0; 33,3
	p-Wert	–	–	–	–	0,0898
Tag 127						
Beobachteter Wert	n	5	6	6	7	24
	Mittelwert (SD)	13,3 (18,26)	0,0 (0,00)	0,0 (0,00)	4,8 (12,60)	4,2 (11,26)

Visite	Statistik	Kohorte 1	Kohorte 2	Kohorte 3	Kohorte 4	Gesamt
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 33,3	0,0; 0,0	0,0; 0,0	0,0; 33,3	0,0; 33,3
Absolute Veränderung zur Baseline	n	5	6	6	7	24
	Mittelwert (SD)	0,0 (0,00)	−16,7 (18,26)	−38,9 (44,31)	−19,0 (17,82)	−19,4 (27,66)
	Median	0,0	−16,7	−33,3	−33,3	0,0
	Min; Max	0,0; 0,0	−33,3; 0,0	−100,0; 0,0	−33,3; 0,0	−100,0; 0,0
	p-Wert	–	–	–	–	0,0020
Tag 197						
Beobachteter Wert	n	6	5	6	7	24
	Mittelwert (SD)	22,2 (40,37)	0,0 (0,00)	11,1 (17,21)	14,3 (26,23)	12,5 (25,66)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 100,0	0,0; 0,0	0,0; 33,3	0,0; 66,7	0,0; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	5	6	7	24
	Mittelwert (SD)	5,6 (53,40)	−13,3 (18,26)	−27,8 (38,97)	−9,5 (16,26)	−11,1 (34,98)
	Median	−16,7	0,0	−16,7	0,0	0,0
	Min; Max	−33,3; 100,0	−33,3; 0,0	−100,0; 0,0	−33,3; 0,0	−100,0; 100,0
	p-Wert	–	–	–	–	0,0630
Tag 225						
Beobachteter Wert	n	5	5	5	7	22
	Mittelwert (SD)	13,3 (18,26)	0,0 (0,00)	6,7 (14,91)	4,8 (12,60)	6,1 (13,16)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 33,3	0,0; 0,0	0,0; 33,3	0,0; 33,3	0,0; 33,3
Absolute Veränderung zur Baseline	n	5	5	5	7	22
	Mittelwert (SD)	0,0 (23,57)	−13,3 (18,26)	−26,7 (43,46)	−19,0 (32,53)	−15,2 (30,39)
	Median	0,0	0,0	0,0	−33,3	0,0
	Min; Max	−33,3; 33,3	−33,3; 0,0	−100,0; 0,0	−66,7; 33,3	−100,0; 33,3
	p-Wert	–	–	–	–	0,0371
Tag 253						
Beobachteter Wert	n	6	5	6	7	24
	Mittelwert (SD)	22,2 (34,43)	13,3 (18,26)	16,7 (18,26)	14,3 (26,23)	16,7 (24,08)
	Median	0,0	0,0	16,7	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 66,7	0,0; 33,3	0,0; 33,3	0,0; 66,7	0,0; 66,7
Absolute	n	6	5	6	7	24

Visite	Statistik	Kohorte 1	Kohorte 2	Kohorte 3	Kohorte 4	Gesamt
Veränderung zur Baseline	Mittelwert (SD)	5,6 (25,09)	0,0 (23,57)	−22,2 (45,54)	−9,5 (25,20)	−6,9 (31,05)
	Median	0,0	0,0	−16,7	0,0	0,0
	Min; Max	−33,3; 33,3	−33,3; 33,3	−100,0; 33,3	−33,3; 33,3	−100,0; 33,3
	p-Wert	–	–	–	–	0,4907
Tag 281						
Beobachteter Wert	n	–	–	–	6	6
	Mittelwert (SD)	–	–	–	16,7 (18,26)	16,7 (18,26)
	Median	–	–	–	16,7	16,7
	Min; Max	–	–	–	0,0; 33,3	0,0; 33,3
Absolute Veränderung zur Baseline	n	–	–	–	6	6
	Mittelwert (SD)	–	–	–	−11,1 (27,22)	−11,1 (27,22)
	Median	–	–	–	−16,7	−16,7
	Min; Max	–	–	–	−33,3; 33,3	−33,3; 33,3
	p-Wert	–	–	–	–	0,5000
Appetitverlust						
Baseline						
Beobachteter Wert	n	5	6	7	7	25
	Mittelwert (SD)	13,3 (18,26)	16,7 (27,89)	19,0 (26,23)	19,0 (17,82)	17,3 (21,77)
	Median	0,0	0,0	0,0	33,3	0,0
	Min; Max	0,0; 33,3	0,0; 66,7	0,0; 66,7	0,0; 33,3	0,0; 66,7
Tag 15						
Beobachteter Wert	n	5	5	7	7	24
	Mittelwert (SD)	0,0 (0,00)	6,7 (14,91)	19,0 (37,80)	4,8 (12,60)	8,3 (22,52)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 0,0	0,0; 33,3	0,0; 100,0	0,0; 33,3	0,0; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	5	5	7	7	24
	Mittelwert (SD)	−13,3 (18,26)	−13,3 (29,82)	0,0 (33,34)	−14,3 (17,82)	−9,7 (25,02)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	−33,3; 0,0	−66,7; 0,0	−33,3; 66,7	−33,3; 0,0	−66,7; 66,7
	p-Wert	–	–	–	–	0,0977
Tag 57						
Beobachteter Wert	n	6	5	7	7	25
	Mittelwert (SD)	5,6 (13,61)	0,0 (0,00)	14,3 (26,23)	0,0 (0,00)	5,3 (15,75)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Visite	Statistik	Kohorte 1	Kohorte 2	Kohorte 3	Kohorte 4	Gesamt
	Min; Max	0,0; 33,3	0,0; 0,0	0,0; 66,7	0,0; 0,0	0,0; 66,7
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	5	7	7	25
	Mittelwert (SD)	−5,6 (13,61)	−20,0 (29,82)	−4,8 (35,64)	−19,0 (17,82)	−12,0 (25,24)
	Median	0,0	0,0	0,0	−33,3	0,0
	Min; Max	−33,3; 0,0	−66,7; 0,0	−66,7; 33,3	−33,3; 0,0	−66,7; 33,3
	p-Wert	–	–	–	–	0,1016
Tag 113						
Beobachteter Wert	n	5	6	6	7	24
	Mittelwert (SD)	0,0 (0,00)	0,0 (0,00)	11,1 (27,22)	9,5 (16,26)	5,6 (16,05)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 0,0	0,0; 0,0	0,0; 66,7	0,0; 33,3	0,0; 66,7
Absolute Veränderung zur Baseline	n	5	6	6	7	24
	Mittelwert (SD)	−6,7 (14,91)	−16,7 (27,89)	−11,1 (34,43)	−9,5 (16,26)	−11,1 (23,40)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	−33,3; 0,0	−66,7; 0,0	−66,7; 33,3	−33,3; 0,0	−66,7; 33,3
	p-Wert	–	–	–	–	0,1328
Tag 127						
Beobachteter Wert	n	5	6	6	7	24
	Mittelwert (SD)	6,7 (14,91)	0,0 (0,00)	5,6 (13,61)	4,8 (12,60)	4,2 (11,26)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 33,3	0,0; 0,0	0,0; 33,3	0,0; 33,3	0,0; 33,3
Absolute Veränderung zur Baseline	n	5	6	6	7	24
	Mittelwert (SD)	0,0 (0,00)	−16,7 (27,89)	−16,7 (27,89)	−14,3 (17,82)	−12,5 (21,56)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 0,0	−66,7; 0,0	−66,7; 0,0	−33,3; 0,0	−66,7; 0,0
	p-Wert	–	–	–	–	0,0156
Tag 197						
Beobachteter Wert	n	6	5	6	7	24
	Mittelwert (SD)	0,0 (0,00)	0,0 (0,00)	5,6 (13,61)	9,5 (16,26)	4,2 (11,26)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 0,0	0,0; 0,0	0,0; 33,3	0,0; 33,3	0,0; 33,3
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	5	6	7	24
	Mittelwert (SD)	−11,1 (17,21)	−20,0 (29,82)	−16,7 (27,89)	−9,5 (16,26)	−13,9 (21,80)

Visite	Statistik	Kohorte 1	Kohorte 2	Kohorte 3	Kohorte 4	Gesamt
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	−33,3; 0,0	−66,7; 0,0	−66,7; 0,0	−33,3; 0,0	−66,7; 0,0
	p-Wert	–	–	–	–	0,0078
Tag 225						
Beobachteter Wert	n	5	5	5	7	22
	Mittelwert (SD)	0,0 (0,00)	0,0 (0,00)	6,7 (14,91)	9,5 (16,26)	4,5 (11,71)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 0,0	0,0; 0,0	0,0; 33,3	0,0; 33,3	0,0; 33,3
Absolute Veränderung zur Baseline	n	5	5	5	7	22
	Mittelwert (SD)	−6,7 (14,91)	−20,0 (29,82)	−6,7 (14,91)	−9,5 (16,26)	−10,6 (18,93)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	−33,3; 0,0	−66,7; 0,0	−33,3; 0,0	−33,3; 0,0	−66,7; 0,0
	p-Wert	–	–	–	–	0,0313
Tag 253						
Beobachteter Wert	n	6	5	6	7	24
	Mittelwert (SD)	0,0 (0,00)	0,0 (0,00)	5,6 (13,61)	9,5 (16,26)	4,2 (11,26)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 0,0	0,0; 0,0	0,0; 33,3	0,0; 33,3	0,0; 33,3
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	5	6	7	24
	Mittelwert (SD)	−11,1 (17,21)	−20,0 (29,82)	−16,7 (34,96)	−9,5 (25,20)	−13,9 (25,85)
	Median	0,0	0,0	−16,7	0,0	0,0
	Min; Max	−33,3; 0,0	−66,7; 0,0	−66,7; 33,3	−33,3; 33,3	−66,7; 33,3
	p-Wert	–	–	–	–	0,0273
Tag 281						
Beobachteter Wert	n	–	–	–	6	6
	Mittelwert (SD)	–	–	–	11,1 (17,21)	11,1 (17,21)
	Median	–	–	–	0,0	0,0
	Min; Max	–	–	–	0,0; 33,3	0,0; 33,3
Absolute Veränderung zur Baseline	n	–	–	–	6	6
	Mittelwert (SD)	–	–	–	−11,1 (17,21)	−11,1 (17,21)
	Median	–	–	–	0,0	0,0
	Min; Max	–	–	–	−33,3; 0,0	−33,3; 0,0
	p-Wert	–	–	–	–	0,5000
Obstipation						

Visite	Statistik	Kohorte 1	Kohorte 2	Kohorte 3	Kohorte 4	Gesamt
Baseline						
Beobachteter Wert	n	5	5	7	7	24
	Mittelwert (SD)	13,3 (18,26)	20,0 (44,72)	28,6 (35,64)	14,3 (26,23)	19,4 (30,95)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 33,3	0,0; 100,0	0,0; 66,7	0,0; 66,7	0,0; 100,0
Tag 15						
Beobachteter Wert	n	5	5	7	7	24
	Mittelwert (SD)	0,0 (0,00)	6,7 (14,91)	4,8 (12,60)	4,8 (12,60)	4,2 (11,26)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 0,0	0,0; 33,3	0,0; 33,3	0,0; 33,3	0,0; 33,3
Absolute Veränderung zur Baseline	n	5	4	7	7	23
	Mittelwert (SD)	−13,3 (18,26)	−16,7 (33,34)	−23,8 (31,71)	−9,5 (16,27)	−15,9 (24,35)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	−33,3; 0,0	−66,7; 0,0	−66,7; 0,0	−33,3; 0,0	−66,7; 0,0
	p-Wert	–	–	–	–	0,0078
Tag 57						
Beobachteter Wert	n	6	5	7	7	25
	Mittelwert (SD)	0,0 (0,00)	13,3 (18,26)	14,3 (26,23)	4,8 (12,60)	8,0 (17,43)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 0,0	0,0; 33,3	0,0; 66,7	0,0; 33,3	0,0; 66,7
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	4	7	7	24
	Mittelwert (SD)	−11,1 (17,21)	−8,3 (41,94)	−14,3 (26,23)	−9,5 (16,27)	−11,1 (23,40)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	−33,3; 0,0	−66,7; 33,3	−66,7; 0,0	−33,3; 0,0	−66,7; 33,3
	p-Wert	––	–	–	–	0,0391
Tag 113						
Beobachteter Wert	n	5	6	6	7	24
	Mittelwert (SD)	6,7 (14,91)	0,0 (0,00)	5,6 (13,61)	9,5 (16,26)	5,6 (12,69)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 33,3	0,0; 0,0	0,0; 33,3	0,0; 33,3	0,0; 33,3
Absolute Veränderung zur Baseline	n	5	5	6	7	23
	Mittelwert (SD)	0,0 (0,00)	−20,0 (44,72)	−27,8 (32,77)	−4,8 (23,00)	−13,0 (29,71)
	Median	0,0	0,0	−16,7	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 0,0	−100,0; 0,0	−66,7; 0,0	−33,3; 33,3	−100,0; 33,3

Visite	Statistik	Kohorte 1	Kohorte 2	Kohorte 3	Kohorte 4	Gesamt
	p-Wert	–	–	–	–	0,0469
Tag 127						
Beobachteter Wert	n	5	6	6	7	24
	Mittelwert (SD)	6,7 (14,91)	5,6 (13,61)	5,6 (13,61)	4,8 (12,60)	5,6 (12,69)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 33,3	0,0; 33,3	0,0; 33,3	0,0; 33,3	0,0; 33,3
Absolute Veränderung zur Baseline	n	5	5	6	7	23
	Mittelwert (SD)	0,0 (0,00)	−13,3 (50,55)	−27,8 (32,77)	−9,5 (16,27)	−13,0 (29,71)
	Median	0,0	0,0	−16,7	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 0,0	−100,0; 33,3	−66,7; 0,0	−33,3; 0,0	−100,0; 33,3
	p-Wert	–	–	–	–	0,0469
Tag 197						
Beobachteter Wert	n	6	5	6	7	24
	Mittelwert (SD)	0,0 (0,00)	0,0 (0,00)	5,6 (13,61)	4,8 (12,60)	2,8 (9,41)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 0,0	0,0; 0,0	0,0; 33,3	0,0; 33,3	0,0; 33,3
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	4	6	7	23
	Mittelwert (SD)	−11,1 (17,21)	−25,0 (50,00)	−27,8 (32,77)	−9,5 (16,27)	−17,4 (28,19)
	Median	0,0	0,0	−16,7	0,0	0,0
	Min; Max	−33,3; 0,0	−100,0; 0,0	−66,7; 0,0	−33,3; 0,0	−100,0; 0,0
	p-Wert	–	–	–	–	0,0078
Tag 225						
Beobachteter Wert	n	5	5	5	7	22
	Mittelwert (SD)	6,7 (14,91)	6,7 (14,91)	6,7 (14,91)	4,8 (12,60)	6,1 (13,16)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 33,3	0,0; 33,3	0,0; 33,3	0,0; 33,3	0,0; 33,3
Absolute Veränderung zur Baseline	n	5	4	5	7	21
	Mittelwert (SD)	0,0 (0,00)	−16,7 (33,34)	−20,0 (29,82)	−9,5 (16,27)	−11,1 (21,94)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 0,0	−66,7; 0,0	−66,7; 0,0	−33,3; 0,0	−66,7; 0,0
	p-Wert	–	–	–	–	0,0625
Tag 253						
Beobachteter Wert	n	6	5	6	7	24
	Mittelwert (SD)	5,6 (13,61)	0,0 (0,00)	11,1 (17,21)	4,8 (12,60)	5,6 (12,69)

Visite	Statistik	Kohorte 1	Kohorte 2	Kohorte 3	Kohorte 4	Gesamt
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 33,3	0,0; 0,0	0,0; 33,3	0,0; 33,3	0,0; 33,3
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	4	6	7	23
	Mittelwert (SD)	−5,6 (13,61)	−25,0 (50,00)	−22,2 (40,37)	−9,5 (16,27)	−14,5 (29,86)
	Median	0,0	0,0	−16,7	0,0	0,0
	Min; Max	−33,3; 0,0	−100,0; 0,0	−66,7; 33,3	−33,3; 0,0	−100,0; 33,3
	p-Wert	–	–	–	–	0,0313
Tag 281						
Beobachteter Wert	n	–	–	–	6	6
	Mittelwert (SD)	–	–	–	5,6 (13,61)	5,6 (13,61)
	Median	–	–	–	0,0	0,0
	Min; Max	–	–	–	0,0; 33,3	0,0; 33,3
Absolute Veränderung zur Baseline	n	–	–	–	6	6
	Mittelwert (SD)	–	–	–	−11,1 (17,21)	−11,1 (17,21)
	Median	–	–	–	0,0	0,0
	Min; Max	–	–	–	−33,3; 0,0	−33,3; 0,0
	p-Wert	–	–	–	–	0,5000
Diarrhö						
Baseline						
Beobachteter Wert	n	5	6	7	7	25
	Mittelwert (SD)	6,7 (14,91)	11,1 (27,22)	9,5 (16,26)	4,8 (12,60)	8,0 (17,43)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 33,3	0,0; 66,7	0,0; 33,3	0,0; 33,3	0,0; 66,7
Tag 15						
Beobachteter Wert	n	5	5	7	7	24
	Mittelwert (SD)	0,0 (0,00)	0,0 (0,00)	9,5 (25,20)	4,8 (12,60)	4,2 (14,95)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 0,0	0,0; 0,0	0,0; 66,7	0,0; 33,3	0,0; 66,7
Absolute Veränderung zur Baseline	n	5	5	7	7	24
	Mittelwert (SD)	−6,7 (14,91)	−13,3 (29,82)	0,0 (33,33)	0,0 (0,00)	−4,2 (22,66)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	−33,3; 0,0	−66,7; 0,0	−33,3; 66,7	0,0; 0,0	−66,7; 66,7
	p-Wert	–	–	–	–	0,5625
Tag 57						

Visite	Statistik	Kohorte 1	Kohorte 2	Kohorte 3	Kohorte 4	Gesamt
Beobachteter Wert	n	5	5	7	7	24
	Mittelwert (SD)	0,0 (0,00)	0,0 (0,00)	0,0 (0,00)	4,8 (12,60)	1,4 (6,80)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 0,0	0,0; 0,0	0,0; 0,0	0,0; 33,3	0,0; 33,3
Absolute Veränderung zur Baseline	n	5	5	7	7	24
	Mittelwert (SD)	−13,3 (18,26)	−13,3 (29,82)	−9,5 (16,26)	0,0 (0,00)	−8,3 (17,72)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	−33,3; 0,0	−66,7; 0,0	−33,3; 0,0	0,0; 0,0	−66,7; 0,0
	p-Wert	–	–	–	–	0,0625
Tag 113						
Beobachteter Wert	n	5	6	6	7	24
	Mittelwert (SD)	6,7 (14,91)	0,0 (0,00)	5,6 (13,61)	4,8 (12,60)	4,2 (11,26)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 33,3	0,0; 0,0	0,0; 33,3	0,0; 33,3	0,0; 33,3
Absolute Veränderung zur Baseline	n	5	6	6	7	24
	Mittelwert (SD)	−6,7 (14,91)	−11,1 (27,22)	−5,6 (13,61)	0,0 (0,00)	−5,6 (16,05)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	−33,3; 0,0	−66,7; 0,0	−33,3; 0,0	0,0; 0,0	−66,7; 0,0
	p-Wert	–	–	–	–	0,2500
Tag 127						
Beobachteter Wert	n	5	6	6	7	24
	Mittelwert (SD)	6,7 (14,91)	0,0 (0,00)	5,6 (13,61)	4,8 (12,60)	4,2 (11,26)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 33,3	0,0; 0,0	0,0; 33,3	0,0; 33,3	0,0; 33,3
Absolute Veränderung zur Baseline	n	5	6	6	7	24
	Mittelwert (SD)	−6,7 (14,91)	−11,1 (27,22)	−5,6 (25,09)	0,0 (0,00)	−5,6 (18,82)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	−33,3; 0,0	−66,7; 0,0	−33,3; 33,3	0,0; 0,0	−66,7; 33,3
	p-Wert	–	–	–	–	0,3125
Tag 197						
Beobachteter Wert	n	6	5	6	7	24
	Mittelwert (SD)	11,1 (17,21)	0,0 (0,00)	5,6 (13,61)	0,0 (0,00)	4,2 (11,26)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Visite	Statistik	Kohorte 1	Kohorte 2	Kohorte 3	Kohorte 4	Gesamt
	Min; Max	0,0; 33,3	0,0; 0,0	0,0; 33,3	0,0; 0,0	0,0; 33,3
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	5	6	7	24
	Mittelwert (SD)	0,0 (29,81)	−13,3 (29,82)	−5,6 (25,09)	−4,8 (12,60)	−5,6 (23,40)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	−33,3; 33,3	−66,7; 0,0	−33,3; 33,3	−33,3; 0,0	−66,7; 33,3
	p-Wert	–	–	–	–	0,3984
Tag 225						
Beobachteter Wert	n	5	5	5	7	22
	Mittelwert (SD)	6,7 (14,91)	0,0 (0,00)	13,3 (18,26)	4,8 (12,60)	6,1 (13,16)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 33,3	0,0; 0,0	0,0; 33,3	0,0; 33,3	0,0; 33,3
Absolute Veränderung zur Baseline	n	5	5	5	7	22
	Mittelwert (SD)	−6,7 (14,91)	−13,3 (29,82)	6,7 (27,89)	0,0 (0,00)	−3,0 (20,34)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	−33,3; 0,0	−66,7; 0,0	−33,3; 33,3	0,0; 0,0	−66,7; 33,3
	p-Wert	–	–	–	–	0,7500
Tag 253						
Beobachteter Wert	n	6	5	6	7	24
	Mittelwert (SD)	0,0 (0,00)	6,7 (14,91)	5,6 (13,61)	4,8 (12,60)	4,2 (11,26)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 0,0	0,0; 33,3	0,0; 33,3	0,0; 33,3	0,0; 33,3
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	5	6	7	24
	Mittelwert (SD)	−11,1 (17,21)	−6,7 (36,52)	−5,6 (25,09)	0,0 (0,00)	−5,6 (21,23)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	−33,3; 0,0	−66,7; 33,3	−33,3; 33,3	0,0; 0,0	−66,7; 33,3
	p-Wert	–	–	–	–	0,3594
Tag 281						
Beobachteter Wert	n	–	–	–	6	6
	Mittelwert (SD)	–	–	–	0,0 (0,00)	0,0 (0,00)
	Median	–	–	–	0,0	0,0
	Min; Max	–	–	–	0,0; 0,0	0,0; 0,0
Absolute Veränderung	n	–	–	–	6	6
	Mittelwert (SD)	–	–	–	−5,6 (13,61)	−5,6 (13,61)

Visite	Statistik	Kohorte 1	Kohorte 2	Kohorte 3	Kohorte 4	Gesamt
zur Baseline	Median	–	–	–	0,0	0,0
	Min; Max	–	–	–	−33,3; 0,0	−33,3; 0,0
	p-Wert	–	–	–	–	1,0000
Finanzielle Schwierigkeiten						
Baseline						
Beobachteter Wert	n	5	6	7	7	25
	Mittelwert (SD)	26,7 (43,46)	27,8 (38,97)	19,0 (37,80)	23,8 (25,20)	24,0 (34,05)
	Median	0,0	16,7	0,0	33,3	0,0
	Min; Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0	0,0; 100,0	0,0; 66,7	0,0; 100,0
Tag 15						
Beobachteter Wert	n	5	5	7	7	24
	Mittelwert (SD)	26,7 (43,46)	13,3 (18,26)	4,8 (12,60)	19,0 (32,53)	15,3 (27,77)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 100,0	0,0; 33,3	0,0; 33,3	0,0; 66,7	0,0; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	5	5	7	7	24
	Mittelwert (SD)	0,0 (0,00)	−13,3 (29,82)	−14,3 (42,41)	−4,8 (23,00)	−8,3 (28,23)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 0,0	−66,7; 0,0	−100,0; 33,3	−33,3; 33,3	−100,0; 33,3
	p-Wert	–	–	–	–	0,3438
Tag 57						
Beobachteter Wert	n	5	5	7	7	24
	Mittelwert (SD)	26,7 (43,46)	26,7 (43,46)	9,5 (16,26)	14,3 (26,23)	18,1 (31,05)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 100,0	0,0; 100,0	0,0; 33,3	0,0; 66,7	0,0; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	5	5	7	7	24
	Mittelwert (SD)	20,0 (44,72)	0,0 (0,00)	−9,5 (41,78)	−9,5 (16,26)	−1,4 (31,82)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 100,0	0,0; 0,0	−100,0; 33,3	−33,3; 0,0	−100,0; 100,0
	p-Wert	–	–	–	–	1,0000
Tag 113						
Beobachteter Wert	n	5	6	6	7	24
	Mittelwert (SD)	6,7 (14,91)	27,8 (38,97)	5,6 (13,61)	9,5 (16,26)	12,5 (23,70)
	Median	0,0	16,7	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 33,3	0,0; 100,0	0,0; 33,3	0,0; 33,3	0,0; 100,0

Visite	Statistik	Kohorte 1	Kohorte 2	Kohorte 3	Kohorte 4	Gesamt
Absolute Veränderung zur Baseline	n	5	6	6	7	24
	Mittelwert (SD)	0,0 (0,00)	0,0 (0,00)	−16,7 (45,95)	−14,3 (17,82)	−8,3 (24,57)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 0,0	0,0; 0,0	−100,0; 33,3	−33,3; 0,0	−100,0; 33,3
	p-Wert	–	–	–	–	0,1563
Tag 127						
Beobachteter Wert	n	5	6	6	7	24
	Mittelwert (SD)	6,7 (14,91)	22,2 (40,37)	0,0 (0,00)	9,5 (16,26)	9,7 (23,01)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 33,3	0,0; 100,0	0,0; 0,0	0,0; 33,3	0,0; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	5	6	6	7	24
	Mittelwert (SD)	0,0 (0,00)	−5,6 (13,61)	−22,2 (40,37)	−14,3 (17,82)	−11,1 (23,40)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 0,0	−33,3; 0,0	−100,0; 0,0	−33,3; 0,0	−100,0; 0,0
	p-Wert	–	–	–	–	0,0313
Tag 197						
Beobachteter Wert	n	6	5	6	7	24
	Mittelwert (SD)	11,1 (17,21)	26,7 (43,46)	5,6 (13,61)	9,5 (16,26)	12,5 (23,70)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 33,3	0,0; 100,0	0,0; 33,3	0,0; 33,3	0,0; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	5	6	7	24
	Mittelwert (SD)	−11,1 (45,54)	0,0 (0,00)	−16,7 (40,82)	−14,3 (17,82)	−11,1 (30,56)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	−100,0; 33,3	0,0; 0,0	−100,0; 0,0	−33,3; 0,0	−100,0; 33,3
	p-Wert	–	–	–	–	0,1250
Tag 225						
Beobachteter Wert	n	5	5	5	7	22
	Mittelwert (SD)	20,0 (29,82)	26,7 (43,46)	6,7 (14,91)	4,8 (12,60)	13,6 (26,55)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 66,7	0,0; 100,0	0,0; 33,3	0,0; 33,3	0,0; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	5	5	5	7	22
	Mittelwert (SD)	13,3 (29,82)	0,0 (0,00)	−20,0 (44,72)	−19,0 (17,82)	−7,6 (28,97)
	Median	0,0	0,0	0,0	−33,3	0,0

Visite	Statistik	Kohorte 1	Kohorte 2	Kohorte 3	Kohorte 4	Gesamt
	Min; Max	0,0; 66,7	0,0; 0,0	−100,0; 0,0	−33,3; 0,0	−100,0; 66,7
	p-Wert	–	–	–	–	0,2813
Tag 253						
Beobachteter Wert	n	6	5	6	7	24
	Mittelwert (SD)	27,8 (32,77)	26,7 (43,46)	5,6 (13,61)	9,5 (16,26)	16,7 (27,80)
	Median	16,7	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	0,0; 66,7	0,0; 100,0	0,0; 33,3	0,0; 33,3	0,0; 100,0
Absolute Veränderung zur Baseline	n	6	5	6	7	24
	Mittelwert (SD)	5,6 (32,77)	0,0 (0,00)	−16,7 (40,82)	−14,3 (17,82)	−6,9 (27,77)
	Median	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	Min; Max	−33,3; 66,7	0,0; 0,0	−100,0; 0,0	−33,3; 0,0	−100,0; 66,7
	p-Wert	–	–	–	–	0,2813
Tag 281						
Beobachteter Wert	n	–	–	–	6	6
	Mittelwert (SD)	–	–	–	11,1 (17,21)	11,1 (17,21)
	Median	–	–	–	0,0	0,0
	Min; Max	–	–	–	0,0; 33,3	0,0; 33,3
Absolute Veränderung zur Baseline	n	–	–	–	6	6
	Mittelwert (SD)	–	–	–	−11,1 (17,21)	−11,1 (17,21)
	Median	–	–	–	0,0	0,0
	Min; Max	–	–	–	−33,3; 0,0	−33,3; 0,0
	p-Wert	–	–	–	–	0,5000

Die Erhaltungsdosis war 1000 mg für Kohorte 1, 1600 mg für Kohorte 2, 2400 mg für Kohorte 3 und 5400 mg für Kohorte 4.

Die absolute Veränderung zur Baseline ist nur für Patienten dargestellt, von denen zur Baseline und zur jeweiligen Studienvisite Daten vorlagen.

Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

Die p-Werte basieren auf einem Wilcoxon-Rangsummentest, der die absolute Veränderung zur Baseline gegen 0 testet.

Die Werte jeder Subskala des EORTC QLQ-C30 reichen von 0 bis 100 %, wobei höhere Werte einen höheren Grad einer Response anzeigen. Somit zeigt ein hoher Wert in einer Funktionsskala einen höheren Funktionsgrad an, gleichzeitig zeigt ein hoher Wert in einer Symptomskala auch einen höheren Grad der Symptomatik/der Schwierigkeit an.

Tabelle 4-342 zeigt die beobachteten Werte sowie die absolute Veränderung der Werte zur Baseline der Symptomskalen *Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö* und Subskala *Finanzielle Schwierigkeiten* des EORTC QLQ-C30 in Kohorte 1, 2, 3 und 4 sowie der Gesamtpopulation.

Zur Baseline betrug der mittlere (SD) Wert der Symptomskala *Fatigue* der Gesamtpopulation 46,2 (28,81) Punkte, der mittlere (SD) Wert der Symptomskala *Übelkeit und Erbrechen* 6,7 (15,22) Punkte, der mittlere (SD) Wert der Symptomskala *Schmerzen* 12,7 (20,57) Punkte, der mittlere (SD) Wert der Symptomskala *Dyspnoe* 37,3 (30,91) Punkte, der mittlere (SD) Wert der Symptomskala *Schlaflosigkeit* 25,3 (27,69) Punkte, der mittlere (SD) Wert der Symptomskala *Appetitverlust* 17,3 (21,77) Punkte, der mittlere (SD) Wert der Symptomskala *Obstipation* 19,4 (30,95) Punkte, der mittlere (SD) Wert der Symptomskala *Diarrhö* 8,0 (17,43) Punkte und der mittlere (SD) Wert der Symptomskala *Finanzielle Schwierigkeiten* 24,0 (34,05) Punkte.

Zu den meisten Studienvisiten war im Vergleich zur Baseline eine Verringerung der Werte und damit eine Verbesserung aller betrachteten Symptome bzw. Anzeichen zu beobachten. Bei den für PNH charakteristischen Symptomen *Fatigue* und *Dyspnoe* zeigte sich zu allen Visiten eine Verbesserung der Symptomatik. An Tag 253 hatten sich die Skalenwerte im Mittel (SD) um −19,9 (24,51) Punkte bzw. −22,2 (30,56) Punkte verbessert. Auch im Hinblick auf *Schmerzen* zeigten sich im Studienverlauf leichte Verbesserungen. An Tag 253 waren die Skalenwerte im Durchschnitt (SD) um −4,2 (28,76) gesunken. Auch für die weiteren Symptome wurden im Studienverlauf Verbesserungen berichtet. So waren die Skalenwerte für die Symptome *Übelkeit und Erbrechen* im Vergleich zur Baseline zu allen Visiten bis Tag 253 gesunken. An Tag 253 hatten sich die Skalenwerte im Mittel (SD) um −6,3 (14,59) verbessert. Im Hinblick auf *Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö* und *Finanzielle Schwierigkeiten* zeigten sich zu allen Studienvisiten Verbesserungen im Vergleich zur Baseline. Dabei waren die Skalenwerte an Tag 253 im Mittel (SD) um −6,9 (31,05) Punkte, −13,9 (25,85) Punkte, −14,5 (29,86) Punkte, −5,6 (21,23) Punkte bzw. −6,9 (27,77) Punkte gesunken.

Die mittlere unter der Behandlung mit Ravulizumab beobachtete Verbesserung der Skalenwerte für die für PNH charakteristischen Symptome *Fatigue* und *Dyspnoe* war zu allen Visiten bis Tag 253 statistisch signifikant ($p \leq 0,0120$ bzw. $p \leq 0,0156$). Im Hinblick auf *Schmerzen* wurden keine statistisch signifikanten Veränderungen beobachtet. Für die Skala *Übelkeit und Erbrechen* zeigte sich an Tag 253 eine statistisch signifikante Verbesserung ($p = 0,0313$). Statistisch signifikante Verbesserungen wurden im Studienverlauf auch für die Symptome *Schlaflosigkeit* (Tage 127 und 225, $p \leq 0,0371$), *Appetitverlust* (Tage 127, 197, 225 und 253, $p \leq 0,0313$) und *Obstipation* (Tage 15, 57, 113, 127, 197 und 253, $p \leq 0,0469$) beobachtet. Für die Symptomskala *Diarrhö* zeigten sich keine statistisch signifikanten Veränderungen. Für die Skala *Finanzielle Schwierigkeiten* wurden an Tag 127 statistisch signifikante Verbesserungen berichtet ($p = 0,0313$).

Veränderung zur Baseline – MMRM-Analyse

Tabelle 4-343: Ergebnisse der Analyse der Veränderung zur Baseline in der Subskala G*lobaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität* des EORTC QLQ-C30 bis Tag 281 (Woche 40) anhand des MMRM aus ALXN1210-PNH-201 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Veränderung zur Baseline
Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität	

Variable	Veränderung zur Baseline
Tag 15	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	13,50 (3,927)
95 %-KI	(5,59; 21,41)
p-Wert	0,0013
Tag 57	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	20,17 (3,931)
95 %-KI	(12,25; 28,09)
p-Wert	<0,0001
Tag 113	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	17,74 (3,925)
95 %-KI	(9,83; 25,65)
p-Wert	<0,0001
Tag 127	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	18,76 (3,928)
95 %-KI	(10,84; 26,67)
p-Wert	<0,0001
Tag 197	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	18,30 (3,930)
95 %-KI	(10,38; 26,22)
p-Wert	<0,0001
Tag 225	
n	22
LS-Mittelwert (SEM)	23,42 (3,998)
95 %-KI	(15,38; 31,47)
p-Wert	<0,0001
Tag 253	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	19,34 (3,930)
95 %-KI	(11,43; 27,26)
p-Wert	<0,0001
Tag 281	

Variable	Veränderung zur Baseline
n	6
LS-Mittelwert (SEM)	23,24 (5,665)
95 %-KI	(12,03; 34,46)
p-Wert	<0,0001
Die Schätzer basieren auf einem MMRM, das Level des EORTC QLQ-C30 zur Baseline und die Studienvisite beinhaltet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet. Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation. Die p-Werte stehen für die statistische Untersuchung, ob die absolute Veränderung von null abweicht. Die Werte jeder Subskala des EORTC QLQ-C30 reichen von 0 bis 100 %, wobei höhere Werte einen höheren Grad einer Response anzeigen. Somit zeigt ein hoher Wert in einer Funktionsskala einen höheren Funktionsgrad an, gleichzeitig zeigt ein hoher Wert in einer Symptomskala auch einen höheren Grad der Symptomatik/der Schwierigkeit an.	

Tabelle 4-343 zeigt die Ergebnisse der Analyse der Veränderung zur Baseline in der Subskala *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität* des EORTC QLQ-C30 für die Gesamtpopulation bis Tag 281 (Woche 40) anhand des MMRM.

Auch anhand des MMRM wurde zu allen erfassten Studienvisiten ein Anstieg der Skalenwerte und damit eine Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus sowie der Lebensqualität beobachtet. So zeigte sich beispielsweise an Tag 253 eine mittlere geschätzte Verbesserung um 19,34 Punkte (SEM = 3,930, 95 %-KI = [11,43; 27,26]). Für alle Visiten war der mittlere unter der Behandlung mit Ravulizumab beobachtete Anstieg der Werte der Subskala *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität* statistisch signifikant ($p \leq 0,0013$).

Tabelle 4-344: Ergebnisse der Analyse der Veränderung zur Baseline in den Funktionsskalen (*Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Kognitive Funktion, Soziale Funktion*) des EORTC QLQ-C30 bis Tag 281 (Woche 40) anhand des MMRM aus ALXN1210-PNH-201 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Veränderung zur Baseline
Körperliche Funktion	
Tag 15	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	8,39 (2,518)
95 %-KI	(3,34; 13,45)
p-Wert	0,0016
Tag 57	

Variable	Veränderung zur Baseline
n	25
LS-Mittelwert (SEM)	9,91 (2,486)
95 %-KI	(4,91; 14,90)
p-Wert	0,0002
Tag 113	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	11,74 (2,507)
95 %-KI	(6,71; 16,78)
p-Wert	<0,0001
Tag 127	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	11,59 (2,514)
95 %-KI	(6,54; 16,64)
p-Wert	<0,0001
Tag 197	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	9,73 (2,516)
95 %-KI	(4,68; 14,78)
p-Wert	0,0003
Tag 225	
n	22
LS-Mittelwert (SEM)	12,25 (2,575)
95 %-KI	(7,09; 17,42)
p-Wert	<0,0001
Tag 253	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	12,50 (2,522)
95 %-KI	(7,44; 17,57)
p-Wert	<0,0001
Tag 281	
n	6
LS-Mittelwert (SEM)	14,35 (2,735)
95 %-KI	(8,88; 19,82)
p-Wert	<0,0001
Rollenfunktion	
Tag 15	

Variable	Veränderung zur Baseline
n	23
LS-Mittelwert (SEM)	9,57 (5,107)
95 %-KI	(−0,64; 19,79)
p-Wert	0,0658
Tag 57	
n	25
LS-Mittelwert (SEM)	13,58 (4,984)
95 %-KI	(3,60; 23,57)
p-Wert	0,0086
Tag 113	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	16,42 (5,027)
95 %-KI	(6,36; 26,49)
p-Wert	0,0018
Tag 127	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	20,95 (5,035)
95 %-KI	(10,87; 31,03)
p-Wert	0,0001
Tag 197	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	13,15 (5,047)
95 %-KI	(3,04; 23,25)
p-Wert	0,0116
Tag 225	
n	22
LS-Mittelwert (SEM)	15,25 (5,156)
95 %-KI	(4,94; 25,55)
p-Wert	0,0044
Tag 253	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	13,31 (5,068)
95 %-KI	(3,17; 23,46)
p-Wert	0,0110
Tag 281	

Variable	Veränderung zur Baseline
n	6
LS-Mittelwert (SEM)	20,63 (8,603)
95 %-KI	(3,15; 38,11)
p-Wert	0,0221
Emotionale Funktion	
Tag 15	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	13,19 (3,597)
95 %-KI	(5,98; 20,41)
p-Wert	0,0006
Tag 57	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	14,40 (3,593)
95 %-KI	(7,19; 21,60)
p-Wert	0,0002
Tag 113	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	11,56 (3,589)
95 %-KI	(4,36; 18,76)
p-Wert	0,0022
Tag 127	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	16,39 (3,604)
95 %-KI	(9,16; 23,62)
p-Wert	<0,0001
Tag 197	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	15,68 (3,602)
95 %-KI	(8,46; 22,91)
p-Wert	<0,0001
Tag 225	
n	22
LS-Mittelwert (SEM)	15,62 (3,670)
95 %-KI	(8,27; 22,97)
p-Wert	<0,0001
Tag 253	

Variable	Veränderung zur Baseline
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	13,95 (3,597)
95 %-KI	(6,74; 21,16)
p-Wert	0,0003
Tag 281	
n	6
LS-Mittelwert (SEM)	17,72 (4,178)
95 %-KI	(9,39; 26,05)
p-Wert	<0,0001
Kognitive Funktion	
Tag 15	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	7,56 (3,691)
95 %-KI	(0,20; 14,92)
p-Wert	0,0441
Tag 57	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	0,95 (3,672)
95 %-KI	(−6,37; 8,27)
p-Wert	0,7967
Tag 113	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	6,88 (3,677)
95 %-KI	(−0,46; 14,21)
p-Wert	0,0656
Tag 127	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	5,03 (3,662)
95 %-KI	(−2,27; 12,34)
p-Wert	0,1740
Tag 197	
n	23
LS-Mittelwert (SEM)	3,33 (3,740)
95 %-KI	(−4,13; 10,78)
p-Wert	0,3766
Tag 225	

Variable	Veränderung zur Baseline
n	21
LS-Mittelwert (SEM)	5,15 (3,849)
95 %-KI	(−2,51; 12,81)
p-Wert	0,1847
Tag 253	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	6,46 (3,709)
95 %-KI	(−0,94; 13,86)
p-Wert	0,0858
Tag 281	
n	6
LS-Mittelwert (SEM)	2,40 (5,796)
95 %-KI	(−9,32; 14,12)
p-Wert	0,6814
Soziale Funktion	
Tag 15	
n	23
LS-Mittelwert (SEM)	15,56 (3,743)
95 %-KI	(8,06; 23,05)
p-Wert	0,0001
Tag 57	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	16,57 (3,705)
95 %-KI	(9,14; 23,99)
p-Wert	<0,0001
Tag 113	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	17,02 (3,698)
95 %-KI	(9,61; 24,43)
p-Wert	<0,0001
Tag 127	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	17,24 (3,702)
95 %-KI	(9,83; 24,66)
p-Wert	<0,0001
Tag 197	

Variable	Veränderung zur Baseline
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	15,91 (3,704)
95 %-KI	(8,49; 23,33)
p-Wert	<0,0001
Tag 225	
n	22
LS-Mittelwert (SEM)	14,89 (3,789)
95 %-KI	(7,32; 22,47)
p-Wert	0,0002
Tag 253	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	12,43 (3,704)
95 %-KI	(5,01; 19,85)
p-Wert	0,0014
Tag 281	
n	6
LS-Mittelwert (SEM)	12,99 (5,775)
95 %-KI	(1,57; 24,40)
p-Wert	0,0260

Die Schätzer basieren auf einem MMRM, das Level des EORTC QLQ-C30 zur Baseline und die Studienvisite beinhaltet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet.

Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation.

Die p-Werte stehen für die statistische Untersuchung, ob die absolute Veränderung von null abweicht.

Die Werte jeder Subskala des EORTC QLQ-C30 reichen von 0 bis 100 %, wobei höhere Werte einen höheren Grad einer Response anzeigen. Somit zeigt ein hoher Wert in einer Funktionsskala einen höheren Funktionsgrad an, gleichzeitig zeigt ein hoher Wert in einer Symptomskala auch einen höheren Grad der Symptomatik/der Schwierigkeit an.

Tabelle 4-344 zeigt die Ergebnisse der Analyse der Veränderung zur Baseline in den Funktionsskalen *Körperliche Funktion*, *Rollenfunktion*, *Emotionale Funktion*, *Kognitive Funktion* und *Soziale Funktion* des EORTC QLQ-C30 für die Gesamtpopulation bis Tag 281 (Woche 40) anhand des MMRM.

Auch anhand des MMRM wurde unter der Behandlung mit Ravulizumab zu allen erfassten Studienvisiten ein Anstieg der Skalenwerte und damit eine Verbesserung aller betrachteten Funktionen beobachtet. So ergab sich bereits an Tag 15 im Vergleich zur Baseline für die Funktionsskala *Körperliche Funktion* im Mittel ein Anstieg um 8,39 Punkte (SEM = 2,518, 95 %-KI = [3,34; 13,45]), für *Rollenfunktion* im Mittel ein Anstieg um 9,57 Punkte (SEM = 5,107, 95 %-KI = [−0,64; 19,79]), für *Emotionale Funktion* im Mittel ein Anstieg um

13,19 Punkte (SEM = 3,597, 95 %-KI = [5,98; 20,41]), für *Kognitive Funktion* im Mittel ein Anstieg um 7,56 Punkte (SEM = 3,691, 95 %-KI = [0,20; 14,92]) und für *Soziale Funktion* im Mittel ein Anstieg um 15,56 Punkte (SEM = 3,743, 95 %-KI = [8,06; 23,05]).

Ebenso ergab sich an Tag 253 im Vergleich zur Baseline für die Funktionsskala *Körperliche Funktion* im Mittel ein Anstieg um 12,50 Punkte (SEM = 2,522, 95 %-KI = [7,44; 17,57]), für die Funktionsskala *Rollenfunktion* im Mittel ein Anstieg um 13,31 Punkte (SEM = 5,068, 95 %-KI = [3,17; 23,46]), für die Funktionsskala *Emotionale Funktion* im Mittel ein Anstieg um 13,95 Punkte (SEM = 3,597, 95 %-KI = [6,74; 21,16]), für die Funktionsskala *Kognitive Funktion* im Mittel ein Anstieg um 6,46 Punkte (SEM = 3,709, 95 %-KI = [−0,94; 13,86]) und für die Funktionsskala *Soziale Funktion* im Mittel ein Anstieg um 12,43 Punkte (SEM = 3,704, 95 %-KI = [5,01; 19,85]).

Dabei wurden für alle Studienvisiten statistisch signifikante Verbesserungen für die Funktionsskalen *Körperliche Funktion* ($p \leq 0,0016$), *Emotionale Funktion* ($p \leq 0,0022$) und *Soziale Funktion* ($p \leq 0,0016$) beobachtet. Im Hinblick auf die *Rollenfunktion* ergaben sich mit Ausnahme von Tag 15 ($p = 0,0658$) ebenfalls für alle Studienvisiten statistisch signifikante Verbesserungen des Funktionsniveaus ($p \leq 0,0221$).

Tabelle 4-345: Ergebnisse der Analyse der Veränderung zur Baseline in den Symptomskalen (*Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö)* und der Subskala *Finanzielle Schwierigkeiten* des EORTC QLQ-C30 bis Tag 281 (Woche 40) anhand des MMRM aus ALXN1210-PNH-201 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	Veränderung zur Baseline
Fatigue	
Tag 15	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	−15,66 (4,385)
95 %-KI	(−24,43; −6,89)
p-Wert	0,0007
Tag 57	
n	25
LS-Mittelwert (SEM)	−20,91 (4,340)
95 %-KI	(−29,59; −12,22)
p-Wert	<0,0001
Tag 113	

Variable	Veränderung zur Baseline
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	−19,42 (4,380)
95 %-KI	(−28,18; −10,66)
p-Wert	<0,0001
Tag 127	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	−23,73 (4,385)
95 %-KI	(−32,50; −14,96)
p-Wert	<0,0001
Tag 197	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	−18,26 (4,389)
95 %-KI	(−27,04; −9,48)
p-Wert	0,0001
Tag 225	
n	22
LS-Mittelwert (SEM)	−25,86 (4,494)
95 %-KI	(−34,83; −16,88)
p-Wert	<0,0001
Tag 253	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	−20,11 (4,389)
95 %-KI	(−28,89; −11,33)
p-Wert	<0,0001
Tag 281	
n	6
LS-Mittelwert (SEM)	−22,51 (6,970)
95 %-KI	(−36,28; −8,74)
p-Wert	0,0015
Übelkeit und Erbrechen	
Tag 15	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	−5,20 (1,407)
95 %-KI	(−7,98; −2,42)
p-Wert	0,0003
Tag 57	

Variable	Veränderung zur Baseline
n	25
LS-Mittelwert (SEM)	−3,90 (1,379)
95 %-KI	(−6,62; −1,17)
p-Wert	0,0053
Tag 113	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	−5,25 (1,405)
95 %-KI	(−8,03; −2,48)
p-Wert	0,0003
Tag 127	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	−3,13 (1,406)
95 %-KI	(−5,91; −0,35)
p-Wert	0,0274
Tag 197	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	−3,82 (1,407)
95 %-KI	(−6,60; −1,04)
p-Wert	0,0074
Tag 225	
n	22
LS-Mittelwert (SEM)	−6,58 (1,467)
95 %-KI	(−9,48; −3,69)
p-Wert	<0,0001
Tag 253	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	−5,88 (1,408)
95 %-KI	(−8,66; −3,09)
p-Wert	<0,0001
Tag 281	
n	6
LS-Mittelwert (SEM)	−1,43 (2,777)
95 %-KI	(−6,91; 4,05)
p-Wert	0,6074
Schmerzen	
Tag 15	

Variable	Veränderung zur Baseline
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	−5,19 (3,658)
95 %-KI	(−12,46; 2,07)
p-Wert	0,1589
Tag 57	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	1,17 (3,663)
95 %-KI	(−6,11; 8,44)
p-Wert	0,7511
Tag 113	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	−2,81 (3,658)
95 %-KI	(−10,08; 4,45)
p-Wert	0,4436
Tag 127	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	−0,75 (3,660)
95 %-KI	(−8,01; 6,52)
p-Wert	0,8388
Tag 197	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	−3,06 (3,672)
95 %-KI	(−10,35; 4,23)
p-Wert	0,4061
Tag 225	
n	21
LS-Mittelwert (SEM)	−5,25 (3,819)
95 %-KI	(−12,83; 2,32)
p-Wert	0,1721
Tag 253	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	−3,94 (3,675)
95 %-KI	(−11,24; 3,35)
p-Wert	0,2862
Tag 281	

Variable	Veränderung zur Baseline
n	6
LS-Mittelwert (SEM)	−7,88 (3,899)
95 %-KI	(−15,62; −0,15)
p-Wert	0,0458
Dyspnoe	
Tag 15	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	−17,13 (4,070)
95 %-KI	(−25,20; −9,06)
p-Wert	<0,0001
Tag 57	
n	25
LS-Mittelwert (SEM)	−21,66 (3,994)
95 %-KI	(−29,58; −13,74)
p-Wert	<0,0001
Tag 113	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	−22,07 (4,038)
95 %-KI	(−30,08; −14,07)
p-Wert	<0,0001
Tag 127	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	−27,96 (4,050)
95 %-KI	(−35,98; −19,93)
p-Wert	<0,0001
Tag 197	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	−29,65 (4,069)
95 %-KI	(−37,72; −21,59)
p-Wert	<0,0001
Tag 225	
n	22
LS-Mittelwert (SEM)	−26,08 (4,193)
95 %-KI	(−34,39; −17,77)
p-Wert	<0,0001
Tag 253	

Variable	Veränderung zur Baseline
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	−21,25 (4,097)
95 %-KI	(−29,38; −13,13)
p-Wert	<0,0001
Tag 281	
n	6
LS-Mittelwert (SEM)	−25,91 (7,293)
95 %-KI	(−40,31; −11,51)
p-Wert	0,0005
Schlaflosigkeit	
Tag 15	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	−0,10 (4,687)
95 %-KI	(−9,38; 9,19)
p-Wert	0,9833
Tag 57	
n	25
LS-Mittelwert (SEM)	−10,79 (4,609)
95 %-KI	(−19,92; −1,65)
p-Wert	0,0211
Tag 113	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	−9,44 (4,682)
95 %-KI	(−18,72; −0,16)
p-Wert	0,0462
Tag 127	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	−18,82 (4,686)
95 %-KI	(−28,10; −9,53)
p-Wert	0,0001
Tag 197	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	−11,73 (4,691)
95 %-KI	(−21,03; −2,44)
p-Wert	0,0138
Tag 225	

Variable	Veränderung zur Baseline
n	22
LS-Mittelwert (SEM)	−16,62 (4,864)
95 %-KI	(−26,25; −6,99)
p-Wert	0,0009
Tag 253	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	−7,57 (4,691)
95 %-KI	(−16,86; 1,73)
p-Wert	0,1096
Tag 281	
n	6
LS-Mittelwert (SEM)	−7,67 (8,664)
95 %-KI	(−24,78; 9,43)
p-Wert	0,3771
Appetitverlust	
Tag 15	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	−9,25 (2,998)
95 %-KI	(−15,23; −3,28)
p-Wert	0,0028
Tag 57	
n	25
LS-Mittelwert (SEM)	−12,06 (2,954)
95 %-KI	(−17,94; −6,17)
p-Wert	0,0001
Tag 113	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	−12,11 (2,979)
95 %-KI	(−18,05; −6,18)
p-Wert	0,0001
Tag 127	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	−13,44 (2,991)
95 %-KI	(−19,40; −7,48)
p-Wert	<0,0001
Tag 197	

Variable	Veränderung zur Baseline
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	−13,40 (2,995)
95 %-KI	(−19,37; −7,43)
p-Wert	<0,0001
Tag 225	
n	22
LS-Mittelwert (SEM)	−13,18 (3,097)
95 %-KI	(−19,34; −7,01)
p-Wert	<0,0001
Tag 253	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	−13,34 (3,025)
95 %-KI	(−19,37; −7,31)
p-Wert	<0,0001
Tag 281	
n	6
LS-Mittelwert (SEM)	−11,87 (5,310)
95 %-KI	(−22,43; −1,31)
p-Wert	0,0281
Obstipation	
Tag 15	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	−15,24 (2,313)
95 %-KI	(−19,85; −10,63)
p-Wert	<0,0001
Tag 57	
n	25
LS-Mittelwert (SEM)	−11,02 (2,284)
95 %-KI	(−15,58; −6,46)
p-Wert	<0,0001
Tag 113	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	−13,71 (2,310)
95 %-KI	(−18,32; −9,10)
p-Wert	<0,0001
Tag 127	

Variable	Veränderung zur Baseline
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	−13,72 (2,313)
95 %-KI	(−18,34; −9,11)
p-Wert	<0,0001
Tag 197	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	−16,70 (2,316)
95 %-KI	(−21,31; −12,08)
p-Wert	<0,0001
Tag 225	
n	22
LS-Mittelwert (SEM)	−13,35 (2,383)
95 %-KI	(−18,10; −8,61)
p-Wert	<0,0001
Tag 253	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	−13,80 (2,316)
95 %-KI	(−18,42; −9,18)
p-Wert	<0,0001
Tag 281	
n	6
LS-Mittelwert (SEM)	−13,83 (3,798)
95 %-KI	(−21,34; −6,33)
p-Wert	0,0004
Diarrhö	
Tag 15	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	−5,28 (2,312)
95 %-KI	(−9,86; −0,70)
p-Wert	0,0241
Tag 57	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	−7,85 (2,314)
95 %-KI	(−12,43; −3,27)
p-Wert	0,0009
Tag 113	

Variable	Veränderung zur Baseline
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	−4,65 (2,311)
95 %-KI	(−9,22; −0,08)
p-Wert	0,0463
Tag 127	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	−5,06 (2,313)
95 %-KI	(−9,64; −0,49)
p-Wert	0,0303
Tag 197	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	−5,28 (2,314)
95 %-KI	(−9,86; −0,70)
p-Wert	0,0241
Tag 225	
n	22
LS-Mittelwert (SEM)	−3,18 (2,405)
95 %-KI	(−7,93; 1,58)
p-Wert	0,1885
Tag 253	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	−5,28 (2,314)
95 %-KI	(−9,86; −0,70)
p-Wert	0,0241
Tag 281	
n	6
LS-Mittelwert (SEM)	−9,68 (4,365)
95 %-KI	(−18,30; −1,06)
p-Wert	0,0280
Finanzielle Schwierigkeiten	
Tag 15	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	−7,42 (4,372)
95 %-KI	(−16,12; 1,29)
p-Wert	0,0939
Tag 57	

Variable	Veränderung zur Baseline
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	−1,29 (4,345)
95 %-KI	(−9,95; 7,36)
p-Wert	0,7666
Tag 113	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	−9,09 (4,343)
95 %-KI	(−17,74; −0,44)
p-Wert	0,0396
Tag 127	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	−11,73 (4,346)
95 %-KI	(−20,38; −3,07)
p-Wert	0,0086
Tag 197	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	−10,03 (4,373)
95 %-KI	(−18,74; −1,32)
p-Wert	0,0246
Tag 225	
n	22
LS-Mittelwert (SEM)	−8,70 (4,477)
95 %-KI	(−17,61; 0,21)
p-Wert	0,0556
Tag 253	
n	24
LS-Mittelwert (SEM)	−5,95 (4,421)
95 %-KI	(−14,76; 2,86)
p-Wert	0,1824
Tag 281	

Variable	Veränderung zur Baseline
n	6
LS-Mittelwert (SEM)	−7,47 (7,137)
95 %-KI	(−21,57; 6,63)
p-Wert	0,2968
Die Schätzer basieren auf einem MMRM, das Level des EORTC QLQ-C30 zur Baseline und die Studienvisite beinhaltet. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzstruktur verwendet. Baseline war definiert als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation. Die p-Werte stehen für die statistische Untersuchung, ob die absolute Veränderung von null abweicht. Die Werte jeder Subskala des EORTC QLQ-C30 reichen von 0 bis 100 %, wobei höhere Werte einen höheren Grad einer Response anzeigen. Somit zeigt ein hoher Wert in einer Funktionsskala einen höheren Funktionsgrad an, gleichzeitig zeigt ein hoher Wert in einer Symptomskala auch einen höheren Grad der Symptomatik/der Schwierigkeit an.	

Tabelle 4-345 zeigt die Ergebnisse der Analyse der Veränderung zur Baseline in den Symptomskalen *Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö* und Subskala *Finanzielle Schwierigkeiten des* EORTC QLQ-C30 für die Gesamtpopulation bis Tag 281 (Woche 40) anhand des MMRM auf Basis des FAS.

Auch anhand des MMRM waren im Vergleich zur Baseline im Studienverlauf eine Verringerung der Symptomskalenwerte und damit eine Verbesserung der Symptome bzw. Anzeichen zu beobachten. Bei den für PNH charakteristischen Symptomen *Fatigue* und *Dyspnoe* zeigte sich jeweils zu allen Studienvisiten eine Verringerung der Skalenwerte. An Tag 253 waren die Werte im Mittel um −20,11 Punkte (SEM = 4,389, 95 %-KI = [−28,89; −11,33]) bzw. um −21,25 Punkte (SEM = 4,097, 95 %-KI = [−29,38; −13,13]) gesunken. Im Hinblick auf *Schmerzen* zeigten sich im Studienverlauf leichte Verbesserungen. So war der Skalenwert an Tag 281 relativ zur Baseline im Mittel um −7,88 Punkte (SEM = 3,899, 95 %-KI = [−15,62; −0,15]) verringert. Auch für die weiteren Symptomskalen *Übelkeit und Erbrechen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö* sowie für die Subskala *Finanzielle Schwierigkeiten* zeigten sich im gesamten Studienverlauf Verbesserungen.

Die mittlere unter der Behandlung mit Ravulizumab anhand des MMRM beobachtete Veränderung der Skalenwerte für PNH charakteristischen Symptome *Fatigue* und *Dyspnoe* war zu allen Visiten statistisch signifikant ($p \leq 0,0015$). Im Hinblick auf *Schmerzen* ergab sich an Tag 281 eine statistisch signifikante Verbesserung ($p = 0,0458$). Für die Skalen *Übelkeit und Erbrechen* und *Diarrhö* war mit Ausnahme von Tag 253 bzw. Tag 225 ebenfalls zu allen Studienvisiten eine statistisch signifikante Verbesserung der Symptome zu beobachten ($p \leq 0,0303$). Für die Symptome *Appetitverlust* und *Obstipation* war die mittlere Verbesserung der Symptomatik jeweils zu allen Studienvisiten statistisch signifikant ($p \leq 0,0281$). Außerdem ergaben sich statistisch signifikante Verbesserungen für

Schlaflosigkeit an den Tagen 57 und 225 ($p \leq 0{,}0462$) sowie für *Finanzielle Schwierigkeiten* an den Tagen 113, 127 und 197 ($p \leq 0{,}0396$).

Damit waren unter der Behandlung mit Ravulizumab auch in der Studie ALXN1210-PNH-201 Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, des Funktionsniveaus sowie der Symptomatik zu beobachten.

4.3.2.3.3.7 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-346: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Studien-übergreifend	Die Verträglichkeit der Behandlung mit Ravulizumab wurde anhand des Auftretens, der Häufigkeit und des Schweregrads von unerwünschten Ereignissen (UE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) beurteilt. Ein **unerwünschtes Ereignis** wurde definiert als jegliches unerwünschtes medizinisches Zeichen (einschließlich auffälliger Laborparameter), Symptom oder Anzeichen einer Erkrankung, das zeitlich mit der Anwendung des Arzneimittels zusammenfällt, unabhängig davon, ob das Ereignis in kausalem Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation steht. Die Analysen wurden für das Safety Set durchgeführt. Diese umfassten alle UE, EKG, klinischen Labordaten, körperliche Untersuchungen und Vitalparameter-Messungen und wurden anhand von deskriptiver Statistik dargestellt. Es waren keine statistischen Inferenzanalysen für die Sicherheitsparameter geplant. Dabei wurden auch Exazerbationen einer chronischen oder intermittierenden Vorerkrankung (Zunahme der Häufigkeit und/oder Intensität der Erkrankung) als UE betrachtet. Abnormale Labor- und Testwerte wurden ebenfalls als UE erfasst, wenn mindestens eine der folgenden Bedingungen zutraf: • Die Werte standen in Verbindung mit einem Anzeichen oder Symptom, • Die Werte erforderten zusätzliche Diagnosetests, • Die Werte erforderten einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff, • Die Werte führten zu einer Abweichung der Studiendosierung laut Protokoll oder zu einer Unterbrechung der Studie, • Die Werte erforderten eine bedeutsame zusätzliche Behandlung, • Keine der o.g. Bedingungen traf zu, jedoch war die Definition eines UE erfüllt oder der Prüfarzt oder Alexion Global Pharmacovigilance (GPV) betrachteten die Werte als klinisch relevant. Die Definition eines UE schließt auch Anzeichen oder Symptome ein, die aus einer der folgenden Ereignisse resultierten: • Überdosierung der Medikation, • Entzug der Medikation, • Falsche Einnahme der Medikation, • Wechselwirkungen mit weiteren Medikamenten, • Extravasation, • Exposition während der Schwangerschaft,

- Exposition durch Stillen,
- Medikationsfehler,
- Berufsbedingte Exposition.

Folgende Punkte wurden dagegen nicht als UE identifiziert:

- Medizinische oder chirurgische Prozeduren (z.B. Operationen, Endoskopien, Zahnextraktionen, Transfusionen). Das UE beinhaltet vielmehr die Erkrankung, die die Prozedur nötig macht (z.B ist die laparoskopische Cholezystektomie die Prozedur und die Behandlung des SUE „Nekrotisierende Cholezystitis“.
- Erkrankungen, die bereits vor dem Screening existierten oder erkannt wurden und für die keine Verschlechterung eintrat
- Situationen, in denen kein unerwünschtes medizinisches Ereignis aufgetreten ist (z.B. ein Krankenhausaufenthalt aufgrund einer elektiven Operation, wenn dieser bereits vor Studienbeginn geplant war)

Die Prüfärzte erfassten bei Vorliegen abnormaler Labor- und Testwerte zusätzlich die Symptome oder die Diagnose der Patienten.

Der Schweregrad eines UE wurde anhand der CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.03 oder neuer) beurteilt. Dabei wurden folgende Definitionen angewandt:

- Mild (Grad 1): Der Patient nimmt keine oder nur geringfügige Symptome wahr. Das Ereignis erfordert lediglich eine klinische Beobachtung, benötigt aber keine therapeutischen Maßnahmen.
- Moderat (Grad 2): Jedes Ereignis, das dem Studienteilnehmer ein geringes Ausmaß an Unannehmlichkeit oder Sorgen bereitet und einen Einfluss auf normale tägliche Aktivitäten und das Funktionsniveau des Studienteilnehmers hat. Minimale, lokale oder nichtinvasive therapeutische Maßnahmen verschaffen normalerweise Besserung.
- Schwerwiegend (Grad 3): Jedes Ereignis, das zur Unterbrechung normaler täglicher Aktivitäten führt und eine systemische Medikation oder einen Krankenhausaufenthalt erforderlich macht. Das Ereignis schränkt den Studienteilnehmer normalerweise stark ein.
- Lebensbedrohlich (Grad 4): Jedes Ereignis, das den Tod als unmittelbares Risiko hat und eine sofortige therapeutische Maßnahme erfordert.
- Das UE führt zum Tod des Patienten (Grad 5): Ereignis, das mit dem Tod endet.

Die UE wurden hinsichtlich ihrer **Kausalität** bzw. ihres **Zusammenhangs mit der Studienmedikation** wie folgt eingeschätzt:

- Kein Zusammenhang: Es besteht keine Beziehung zwischen der Studienmedikation und dem berichteten Ereignis.
- Zusammenhang unwahrscheinlich: Das klinische Bild entspricht weitestgehend einer anderen Ursache als der Studienmedikation, die Attribution kann jedoch nicht mit absoluter Sicherheit vorgenommen werden. Dennoch wird das UE als nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend eingeschätzt.
- Möglicherweise besteht ein Zusammenhang: Die Behandlung mit der Studienmedikation könnte das UE verursacht oder dazu beigetragen haben. Das heißt, das Ereignis trat in einer logischen zeitlichen Abfolge nach dem Zeitpunkt der Behandlung mit der Studienmedikation auf und folgt einem bekannten Muster von Reaktionen auf die Studienmedikation. Das UE könnte jedoch auch anderen Faktoren zugeschrieben werden.
- Zusammenhang wahrscheinlich: Es besteht eine logische zeitliche Abfolge des Ereignisses und der Behandlung mit der Studienmedikation und es besteht wahrscheinlich eine Beziehung zu der Studienmedikation. Diese Einschätzung sollte auf dem bekannten pharmakologischen Mechanismus der Studienmedikation, auf

	bekannten oder bereits berichteten unerwünschten Reaktionen auf die Studienmedikation oder Wirkstoffklasse oder auf der klinischen Erfahrung des Prüfarztes basieren. • Definitiver Zusammenhang: Der zeitliche Zusammenhang mit der Studienmedikation und/oder anderen Bedingungen (zeitgleiche Erkrankung, Reaktion auf begleitende Medikation oder Progression bzw. Ausdruck des Krankheitsstadiums) können das Ereignis nicht erklären, das Ereignis passt zum bekannten pharmakologischen Profil, nach Beendigung der Behandlung wird eine Verbesserung des Ereignisses beobachtet und das Ereignis tritt bei Re-challenge erneut auf. Therapieassoziierte UE schließen alle Ereignisse ein, die vom Prüfarzt als möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv mit der Studienmedikation zusammenhängend eingeschätzt wurden. Nicht therapieassoziierte UE umfassen alle Ereignisse, die vom Prüfarzt als nicht oder unwahrscheinlich mit der Studienmedikation zusammenhängend eingeschätzt wurden. Ein **schwerwiegendes UE (SUE)** ist jegliches UE, für das Folgendes zutrifft oder das zu Folgendem führt: • Tod, • unmittelbar lebensbedrohlich, • benötigt stationäre Hospitalisierung oder Verlängerung einer bereits bestehenden Hospitalisierung, • persistierende oder signifikante Behinderung oder Erwerbsunfähigkeit, • kongenitale Anomalie/Geburtsfehler, • ein wichtiges medizinisches Ereignis, das – basierend auf medizinischer Einschätzung – den Patienten gefährdet und medizinisches oder chirurgisches Eingreifen notwendig machen könnte, um eines der oben gelisteten Ereignisse zu verhindern. Alle UE wurden gemäß MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities, Version 18.0 oder neuer) eingestuft. Dokumentiert wurden Angaben zu UE und SUE ab dem Zeitpunkt der Unterschrift auf der Einwilligungserklärung bis zum Abschluss der Studie. UE wurden unabhängig vom kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation erfasst. Für SUE, von denen angenommen wird, dass sie ursächlich mit der Studienmedikation zusammenhängen, bestand keine zeitliche Begrenzung für die Meldung. Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer SOC hat, so wird er/sie nur einmal für diese SOC gezählt. Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer bevorzugten Bezeichnung hat, so wird er/sie nur einmal für diese bevorzugte Bezeichnung gezählt. Bei der Einteilung der UE nach SOC, bevorzugter Bezeichnung und Schweregrad werden o.g. Patienten jeweils für die schwerste Kategorie gezählt. SUE und alle damit verbundenen Maßnahmen wurden Alexion Global Pharmacovigilance (GPV) innerhalb von 24 Stunden nach Auftreten des Ereignisses mitgeteilt. SUE wurden unabhängig vom kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation erfasst und mit folgenden Informationen angegeben: • angemessene und angeforderte Follow-up-Informationen, • kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation, • Ergebnis, • medizinische Aufzeichnungen sowie Labor- / Diagnoseparameter.
ALXN1210-PNH-103	**Immunogenität** Um das Vorhandensein und die Titer von ADA gegen Ravulizumab im Serum zu bestimmen, wurden an den Tagen 1, 29, 57, 85, 113, 141 und 169 bzw. zum Zeitpunkt des vorzeitigen Ausscheidens aus der Studie jeweils vor der Gabe der Studienmedikation Serum-Blutproben genommen. Wenn eine der Serum-Blutproben positiv ausfiel, wurde 180 Tage nach der letzten Dosis der Hauptperiode (Tag 349 oder Tag des Ausscheidens aus der Studie für Patienten, die die Studie vorzeitig beendeten) eine weitere Blutprobe entnommen. Die Inzidenz von ADA wurde deskriptiv für alle Kohorten zusammengefasst. Dabei wurden

	für jede Studienvisite die Anzahl und der Anteil der Patienten, die positiv bzw. negativ auf ADA getestet wurden, bestimmt.
ALXN1210-PNH-201	**Immunogenität** Um das Vorhandensein und die Titer von ADA gegen Ravulizumab im Serum zu bestimmen, wurden an den folgenden Tagen bzw. zum Zeitpunkt des vorzeitigen Ausscheidens aus der Studie jeweils vor der Gabe der Studienmedikation Serum-Blutproben genommen: • Kohorte 1: Tag 1, 15, 29, 57, 85, 113, 141, 169, 197, 225, 253, 337, 505, 673, 841, 1009 • Kohorte 2: Tag 1, 22, 43, 85, 127, 169, 211, 253, 337, 505, 673, 841, 1009 • Kohorte 3: Tag 1, 15, 29, 85, 141, 197, 253, 309, 477, 645, 813, 981 • Kohorte 4: Tag 1, 29, 113, 197, 281, 449, 617, 785, 1037 Die Inzidenz von ADA wurde deskriptiv für alle Kohorten zusammengefasst. Dabei wurden für jede Studienvisite die Anzahl und der Anteil der Patienten, die positiv bzw. negativ auf ADA getestet wurden, bestimmt.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Da es sich bei den Studien ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 um offene, einarmige Interventionsstudien handelt, die mit einem hohen Risiko der Verzerrung einhergehen, ist auch für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse mit einer hohen Verzerrungswahrscheinlichkeit zu rechnen.

Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Für die Analyse wurden die Daten aller Patienten berücksichtigt. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es lagen keine Hinweise für eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor und es wurden keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrung führen können, identifiziert.

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

ALXN1210-PNH-103

Überblick über unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-347: Auftreten unerwünschter Ereignisse in der Studie ALXN1210-PNH-103 (Safety Set) mit Ravulizumab

Unerwünschte Ereignisse	Kohorte 1 (N = 6)		Kohorte 2 (N = 7)		Total (N = 13)	
	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)
Unerwünschte Ereignisse (UE)	**25**	**5 (83,3)**	**38**	**7 (100)**	**63**	**12 (92,3)**
Therapieassoziiert	2	1 (16,7)	9	2 (28,6)	11	3 (23,1)

Unerwünschte Ereignisse	Kohorte 1 (N = 6)		Kohorte 2 (N = 7)		Total (N = 13)	
	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)
Nicht therapieassoziiert	3	5 (83,3)	29	7 (100)	52	12 (92,3)
Grad 1	19	5 (83,3)	18	6 (85,7)	37	11 (84,6)
Grad 2	2	1 (16,7)	17	4 (57,1)	19	5 (38,5)
Grad 3	4	3 (50,0)	2	2 (28,6)	6	5 (38,5)
Grad 4	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	1	1 (7,7)
Grad 5	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
UE, die zum Behandlungsabbruch führten	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
UE, die aufgrund einer infusions-bedingten Reaktion auftraten	0	0 (0,0)	3	2 (28,6)	3	2 (15,4)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	**0**	**0 (0,0)**	**0**	**0 (0,0)**	**0**	**0 (0,0)**
Therapieassoziiert	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Nicht therapieassoziiert	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Grad 1	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Grad 2	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Grad 3	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Grad 4	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
Grad 5	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
SUE, die zum Behandlungsabbruch führten	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
SUE, die aufgrund einer infusions-bedingten Reaktion auftraten	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
UE, die zum Tod führten	**0**	**0 (0,0)**	**0**	**0 (0,0)**	**0**	**0 (0,0)**

Anmerkungen: Kohorte 1 umfasst die Kohorten 1a und 1b. Die Erhaltungsdosis beträgt 900 mg für die Kohorte 1 und 1800 mg für die Kohorte 2.
Prozentangaben basieren auf der absoluten Anzahl an Patienten je Behandlungsgruppe.
% = n/N*100. E = Anzahl der Ereignisse.
Therapieassoziierte UE schließen alle UE ein, die während oder nach der Verabreichung der ersten Studienmedikation aufgetreten sind.
Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer SOC hat, so wird er/sie nur einmal für diese SOC für die am stärksten mit der Studienmedikation zusammenhängende Kategorie gezählt. Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer bevorzugten Bezeichnung hat, so wird er/sie nur einmal für diese bevorzugte Bezeichnung für die am stärksten mit der Studienmedikation zusammenhängende Kategorie gezählt.

Unerwünschte Ereignisse	Kohorte 1 (N = 6)		Kohorte 2 (N = 7)		Total (N = 13)	
	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)
Alle UE wurden anhand der MedDRA Version 18.1 codiert.						

Tabelle 4-347 gibt einen Überblick über die Häufigkeit der aufgetretenen UE. Während der PEP bis Woche 24 erlebten 12 der insgesamt 13 Patienten 63 UE. Dabei wurden in Kohorte 1 bei fünf Patienten 25 UE und in Kohorte 2 bei sieben Patienten 38 UE festgestellt. Die Mehrheit der Patienten erlebte UE mit dem Schweregrad 1 (19 UE in Kohorte 1 und 18 UE in Kohorte 2). 19 UE wurden mit dem Schweregrad 2 dokumentiert. UE mit dem Schweregrad 3 wurden von drei Patienten in Kohorte 1 (Infektion der oberen Atemwege, erhöhter Bilirubin-Wert, Anämie) sowie von zwei Patienten in Kohorte 2 (Vorhofflattern, Kreislaufinstabilität) berichtet. Ein Patient in Kohorte 2 zeigte eine temporär erniedrigte Neutrophilenzahl an Tag 169, die dem Schweregrad 4 zugewiesen wurde. Diese wurde aber nicht mit der Therapie in Zusammenhang stehend eingeschätzt und galt an Tag 197 als normalisiert. Die Mehrheit der UE war nicht mit der Therapie assoziiert (23 UE in Kohorte 1 und 29 in Kohorte 2). Bei drei Patienten wurden hingegen UE festgestellt, die als mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend eingeschätzt wurden. Dabei handelte es sich um einen Patienten in Kohorte 1, der von Anämie betroffen war, einen Patienten in Kohorte 2, der von Kopfschmerzen und Vorhofflattern betroffen war und einen weiteren Patienten in Kohorte 2, der an Schmerzen litt.

Zwei Patienten in Kohorte 2 erlebten drei UE, die aufgrund einer infusionsbedingten Reaktion auftraten. Dabei handelte es sich um Patienten 049-001, der von Tag 29 bis Tag 31 von Kopfschmerzen mit dem Schweregrad 2 betroffen war. Diese wurden als möglicherweise mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend eingeschätzt. Der Patient wurde ausschließlich mit Mersyndol behandelt. Weiterhin berichtete Patient 0045-001 zweimal von Hitzewallungen des Schweregrads 1. Diese begannen an Tag 1 um 11.30 Uhr, nachdem dem Patienten um 09.53 Uhr Ravulizumab verabreicht worden war, und endeten gegen 15.30 Uhr. An Tag 14 traten nach der Verabreichung von Ravulizumab um 13.41 Uhr gegen 15.30 Uhr weitere Hitzewallungen auf, die gegen 17.30 Uhr endeten. Diese wurden als nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend eingeschätzt. Der Patient erhielt keine weitere Medikation. Die UE konnten behoben werden und die betroffenen Patienten ihre Studienteilnahme fortsetzen.

Bis zum Stichtag des 31. August 2016 wurden keine SUE, Meningokokken-Infektionen, UE, die zu einer Unterbrechung oder zum Abbruch der Behandlung führten oder Todesfälle gemeldet. Die überwiegende Mehrheit der UE konnte während der Behandlung mit Ravulizumab behoben werden.

Tabelle 4-348: Auftreten unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT in der Studie ALXN1210-PNH-103 (Safety Set) mit Ravulizumab

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kohorte 1 (N = 6)		Kohorte 2 (N = 7)		Total (N = 13)	
	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)
Patienten mit unerwünschten Ereignissen	**25**	**5 (83,3)**	**38**	**7 (100)**	**63**	**12 (92,3)**
Erkrankungen des Nervensystems	**6**	**3 (50,0)**	**9**	**3 (42,9)**	**15**	**6 (46,2)**
Kopfschmerzen	2	2 (33,3)	8	2 (28,6)	10	4 (30,8)
Benommenheit	3	2 (33,3)	0	0 (0,0)	3	2 (15,4)
Periphere Neuropathie	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	1	1 (7,7)
Kreislaufinstabilität	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	1	1 (7,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**2**	**2 (33,3)**	**10**	**5 (71,4)**	**12**	**7 (53,8)**
Infektion der oberen Atemwege	2	2 (33,3)	3	2 (28,6)	5	4 (30,8)
Hordeolum (Gerstenkorn)	0	0 (0,0)	2	2 (28,6)	2	2 (15,4)
Nasopharyngitis	0	0 (0,0)	2	1 (14,3)	2	1 (7,7)
Kehlkopfentzündung	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	1	1 (7,7)
Pharyngitis	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	1	1 (7,7)
Virale Infektion der oberen Atemwege	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	1	1 (7,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**5**	**3 (50,0)**	**6**	**3 (42,9)**	**11**	**6 (46,2)**
Abdominelle Schmerzen	1	1 (16,7)	1	1 (14,3)	2	2 (15,4)
Obstipation	1	1 (16,7)	1	1 (14,3)	2	2 (15,4)
Übelkeit	1	1 (16,7)	1	1 (14,3)	2	2 (15,4)
Erbrechen	1	1 (16,7)	1	1 (14,3)	2	2 (15,4)
Dyspepsie	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	1	1 (7,7)
Enterokolitis	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	1	1 (7,7)
Zahnschmerzen	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	1	1 (7,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**4**	**3 (50,0)**	**1**	**1 (14,3)**	**5**	**4 (30,8)**
Fatigue	2	2 (33,3)	0	0 (0,0)	2	2 (15,4)
Peripheres Ödem	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	1	1 (7,7)
Schmerzen	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	1	1 (7,7)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kohorte 1 (N = 6)		Kohorte 2 (N = 7)		Total (N = 13)	
	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)
Fieber (Pyrexie)	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	1	1 (7,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	**2**	**2 (33,3)**	**3**	**2 (28,6)**	**5**	**4 (30,8)**
Rückenschmerzen	1	1 (16,7)	1	1 (14,3)	2	2 (15,4)
Knochenschmerzen	0	0 (0,0)	2	1 (14,3)	2	1 (7,7)
Eingeschränkte Gelenksbeweglichkeit	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	1	1 (7,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**2**	**2 (33,3)**	**3**	**2 (28,6)**	**5**	**4 (30,8)**
Dyspnoe (Luftnot)	1	1 (16,7)	1	1 (14,3)	2	2 (15,4)
Laryngitis gastrica	0	0 (0,0)	2	1 (14,3)	2	1 (7,7)
Husten	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	1	1 (7,7)
Untersuchungen	**2**	**2 (33,3)**	**1**	**1 (14,3)**	**3**	**3 (23,1)**
Bilirubin-Wert erhöht	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	1	1 (7,7)
Erhöhtes Blutkreatinin	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	1	1 (7,7)
Neutrophilenzahl erniedrigt	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	1	1 (7,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	**2**	**1 (16,7)**	**0**	**0 (0,0)**	**2**	**1 (7,7)**
Anämie	2	1 (16,7)	0	0 (0,0)	2	1 (7,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	**0**	**0 (0,0)**	**2**	**1 (14,3)**	**2**	**1 (7,7)**
Verminderter Appetit	0	0 (0,0)	2	1 (14,3)	2	1 (7,7)
Gefäßerkrankungen	**0**	**0 (0,0)**	**2**	**1 (14,3)**	**2**	**1 (7,7)**
Hitzewallungen	0	0 (0,0)	2	1 (14,3)	2	1 (7,7)
Herzerkrankungen	**0**	**0 (0,0)**	**1**	**1 (14,3)**	**1**	**1 (7,7)**
Vorhofflattern	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	1	1 (7,7)

Anmerkungen: Kohorte 1 umfasst die Kohorten 1a und 1b. Die Erhaltungsdosis beträgt 900 mg für die Kohorte 1 und 1800 mg für die Kohorte 2
Prozentangaben basieren auf der absoluten Anzahl an Patienten je Behandlungsgruppe.
% = n/N*100. E = Anzahl der Ereignisse.
Therapieassoziierte UE schließen alle UE ein, die während oder nach der Verabreichung der ersten Studienmedikation aufgetreten sind.
Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer SOC hat, so wird er/sie nur einmal für diese SOC für die am stärksten mit der Studienmedikation zusammenhängende Kategorie gezählt. Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer bevorzugten Bezeichnung hat, so wird er/sie nur einmal für diese bevorzugte Bezeichnung für die am stärksten mit der Studienmedikation zusammenhängende Kategorie gezählt.
Alle UE wurden anhand der MedDRA Version 18.1 codiert.

Tabelle 4-348 zeigt das Auftreten von UE in der Studie ALXN1210-PNH-103 bis Woche 24 nach SOC und PT. Jeweils zwei Patienten in jeder Kohorte berichteten von Kopfschmerzen und Infektionen der oberen Atemwege. Der Anteil an Patienten mit UE war zwischen den Kohorten generell ähnlich verteilt. Eine Ausnahme stellten die leichten Infektionen (Hordeolum, Nasopharyngitis, Kehlkopfentzündung, Pharyngitis, virale Infektion der oberen Atemwege) dar, von denen mehr Patienten in Kohorte 2 berichteten. Alle Infektionen und parasitären Erkrankungen wurden als nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend eingeschätzt. Die Mehrheit der UE konnte noch während der Studiendurchführung behoben werden. Bei drei Patienten traten UE auf, die über die Studiendauer hinausgingen. Patient 0320-0020 in Kohorte 1a war an Tag 146 von Obstipationen betroffen, die als nicht mit der Therapie in Zusammenhang stehend eingeschätzt wurden. Diese konnten trotz Behandlung nicht bis zum Studienende behoben werden. Patient 0086-001 in Kohorte 1b berichtete an Tag 151 von einer peripheren Neuropathie. Diese wurde nicht behandelt und hielt nach Ende der Studiendauer weiterhin an, stand jedoch nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation. Weiterhin berichtete Patient 0045-002 in Kohorte 2 an Tag 155 von Knochenschmerzen und einer Laryngitis gastrica, die ebenfalls als nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingeschätzt wurde. Auch diese UE wurden nicht therapiert und hielten nach Ende der Studiendauer weiterhin an.

Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad

Tabelle 4-349: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT und nach Schweregrad in der Studie ALXN1210-PNH-103 (Safety Set) mit Ravulizumab

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Grad 1 n (%)	Grad 2 n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)	Grad 5 n (%)
Kohorte1 (N = 6)					
Patienten mit unerwünschten Ereignissen	**5 (83,3)**	**1 (16,7)**	**3 (50,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**1 (16,7)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Anämie	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Herzerkrankungen	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Vorhofflattern	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**3 (50,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Abdominelle Schmerzen	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Obstipation	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dyspepsie	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Enterokolitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Übelkeit	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zahnschmerzen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Grad 1 n (%)	Grad 2 n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)	Grad 5 n (%)
Erbrechen	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**2 (33,3)**	**1 (16,7)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Fatigue	1 (16,7)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Peripheres Ödem	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schmerzen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fieber (Pyrexie)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**1 (16,7)**	**0 (0,0)**	**1 (16,7)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Hordeolum (Gerstenkorn)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kehlkopfentzündung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nasopharyngitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pharyngitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infektion der oberen Atemwege	1 (16,7)	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Virale Infektion der oberen Atemwege	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Untersuchungen	**1 (16,7)**	**0 (0,0)**	**1 (16,7)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Bilirubin-Wert erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erhöhtes Blutkreatinin	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Verminderter Appetit	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	**2 (33,3)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Rückenschmerzen	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Knochenschmerzen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Eingeschränkte Gelenksbeweglichkeit	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	**3 (50,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Benommenheit	2 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kopfschmerzen	2 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Periphere Neuropathie	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kreislaufinstabilität	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**1 (16,7)**	**1 (16,7)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Husten	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dyspnoe (Luftnot)	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Grad 1 n (%)	Grad 2 n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)	Grad 5 n (%)
Laryngitis gastrica	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Hitzewallungen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kohorte 2 (N = 7)					
Patienten mit unerwünschten Ereignissen	**6 (85,7)**	**4 (57,1)**	**2 (28,6)**	**1 (14,3)**	**0 (0,0)**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Anämie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Herzerkrankungen	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**1 (14,3)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Vorhofflattern	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**2 (28,6)**	**2 (28,6)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Abdominelle Schmerzen	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Obstipation	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dyspepsie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Enterokolitis	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Übelkeit	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zahnschmerzen	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erbrechen	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**1 (14,3)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Fatigue	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Peripheres Ödem	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schmerzen	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fieber (Pyrexie)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**2 (28,6)**	**3 (42,9)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Hordeolum (Gerstenkorn)	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kehlkopfentzündung	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nasopharyngitis	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pharyngitis	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infektion der oberen Atemwege	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Virale Infektion der oberen Atemwege	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	**1 (14,3)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Grad 1 n (%)	Grad 2 n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)	Grad 5 n (%)
Verminderter Appetit	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	**2 (28,6)**	**1 (14,3)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Rückenschmerzen	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Knochenschmerzen	1 (14,3)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Eingeschränkte Gelenksbeweglichkeit	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	**2 (28,6)**	**1 (14,3)**	**1 (14,3)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Benommenheit	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kopfschmerzen	2 (28,6)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Periphere Neuropathie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kreislaufinstabilität	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**2 (28,6)**	**1 (14,3)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Husten	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dyspnoe (Luftnot)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Laryngitis gastrica	1 (14,3)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen	**1 (14,3)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Hitzewallungen	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Total (N=13)					
Patienten mit unerwünschten Ereignissen	**11 (84,6)**	**5 (38,5)**	**5 (38,5)**	**1 (7,7)**	**0 (0,0)**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**1 (7,7)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Anämie	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Herzerkrankungen	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**1 (7,7)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Vorhofflattern	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**5 (38,5)**	**2 (15,4)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Abdominelle Schmerzen	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Obstipation	2 (15,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dyspepsie	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Enterokolitis	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Übelkeit	2 (15,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zahnschmerzen	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erbrechen	2 (15,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am	**3 (23,1)**	**1 (7,7)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Grad 1 n (%)	Grad 2 n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)	Grad 5 n (%)
Verabreichungsort					
Fatigue	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Peripheres Ödem	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schmerzen	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fieber (Pyrexie)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**3 (23,1)**	**3 (23,1)**	**1 (7,7)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Hordeolum (Gerstenkorn)	0 (0,0)	2 (15,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kehlkopfentzündung	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nasopharyngitis	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pharyngitis	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infektion der oberen Atemwege	1 (7,7)	2 (15,4)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Virale Infektion der oberen Atemwege	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Untersuchungen	**1 (7,7)**	**0 (0,0)**	**1 (7,7)**	**1 (7,7)**	**0 (0,0)**
Bilirubin-Wert erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erhöhtes Blutkreatinin	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Neutrophilenzahl erniedrigt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	**1 (7,7)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Verminderter Appetit	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	**4 (30,8)**	**1 (7,7)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Rückenschmerzen	2 (15,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Knochenschmerzen	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Eingeschränkte Gelenksbeweglichkeit	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	**5 (38,5)**	**1 (7,7)**	**1 (7,7)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Benommenheit	2 (15,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kopfschmerzen	4 (30,8)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Periphere Neuropathie	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kreislaufinstabilität	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**3 (23,1)**	**2 (15,4)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Husten	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dyspnoe (Luftnot)	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Laryngitis gastrica	1 (7,7)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Grad 1 n (%)	Grad 2 n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)	Grad 5 n (%)
Gefäßerkrankungen	**1 (7,7)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Hitzewallungen	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Anmerkungen: Kohorte 1 umfasst die Kohorten 1a und 1b. Die Erhaltungsdosis beträgt 900 mg für die Kohorte 1 und 1800 mg für die Kohorte 2.
Prozentangaben basieren auf der absoluten Anzahl an Patienten je Behandlungsgruppe.
% = n/N*100. E = Anzahl der Ereignisse.
Therapieassoziierte UE schließen alle UE ein, die während oder nach der Verabreichung der ersten Studienmedikation aufgetreten sind.
Therapieassoziierte UE / SUE schließen alle Ereignisse ein, die vom Prüfarzt als möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv mit der Studienmedikation zusammenhängend eingeschätzt wurden. Nicht therapieassoziierte UE umfassen alle Ereignisse, die vom Prüfarzt als nicht oder unwahrscheinlich mit der Studienmedikation zusammenhängend eingeschätzt wurden.
Beim Schweregrad von UE wurden folgende Definitionen angewandt: Grad 1 = mild; Grad 2 = moderat; Grad 3 = schwerwiegend; Grad 4 = lebensbedrohlich; Grad 5 = tödlich.

Alle UE wurden anhand der MedDRA Version 18.1 codiert.

In der Tabelle 4-349 ist das Auftreten von UE bis Woche 24 nach SOC und PT und nach Schweregrad dargestellt. Von den insgesamt 63 aufgetretenen UE konnten 37 dem Schweregrad 1 und 19 dem Schweregrad 2 zugeordnet werden.

UE mit dem Schweregrad 3 wurden von drei Patienten in Kohorte 1 (Infektion der oberen Atemwege, erhöhter Bilirubin-Wert, Anämie) sowie von zwei Patienten in Kohorte 2 (Vorhofflattern, Kreislaufinstabilität) berichtet:

Bei Patient 0422-001 handelte es sich um einen 24-jährigen asiatischen Mann in Kohorte 1b, der an Tag 77 von Infektionen der oberen Atemwege vom Schweregrad 2 berichtete. Diese wurden mit Paracetamol und Ceftriaxon behandelt und die Symptome lagen am selben Tag bereits nicht mehr vor.

Bei Patientin 0320-002 handelte es sich um eine 43-jährige asiatische Frau in Kohorte 1a ohne gastrointestinale medizinische Vorgeschichte, die einen erhöhten Gesamtbilirubin-Wert beim Screening (48 µM) sowie an Tag 1 (40 µM; ULN = 21 µM) aufwies. An Tag 15 konnte ein erhöhter Gesamtbilirubin-Wert von 103 µM nachgewiesen werden, der dem Schweregrad 3 entsprach und auf eine Dyspepsie vom Schweregrad 1 am Vortag zurückzuführen war, die aber noch am selben Tag nicht mehr vorlagen. Die Dyspepsie stand nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation. Weitere Leberwerte wie Gamma-Glutamyltransferase, Alkalische Phosphatase und direktes Bilirubin waren nicht erhöht, jedoch konnten leichte Erhöhungen von LDH und AST festgestellt werden. Die Ravulizumab-Dosis wurde nicht verändert. Von Tag 15 bis Tag 21 wurde Ursodeoxycholsäure verabreicht, sodass sich der Gesamtbilirubin-Wert an Tag 21 wieder normalisierte (35 µM).

Bei Patient 0044-001 handelte es sich um einen 45-jährigen asiatischen Mann mit einer medizinischen Vorgeschichte einer aplastischen Anämie, Transfusionen von EK (13 Transfusionen in 12 Monaten) und einem Hämoglobin-Wert von 98 g/L. Der Patient

wurde der Kohorte 1a zugeteilt. Aufgrund eines gesunkenen Hämoglobin-Wertes von 88 g/L auf 77 g/L an Tag 43 erhielt er an Tag 57 zwei EK-Einheiten, sodass der Hämoglobin-Wert an Tag 113 102 g/L betrug und die Anämie lag nicht mehr vor. An Tag 140 erhielt er zwei weitere EK-Einheiten aufgrund eines gesunkenen Hämoglobin-Wertes von 102 g/L auf 69 g/L, was einer Anämie mit dem Schweregrad 3 entsprach, die als möglicherweise mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend eingeschätzt wurde und von Dyspnoe und Fatigue begleitet war. Die Ravulizumab-Dosis wurde nicht verändert. Nach einer Transfusion von EK an Tag 146 und einem Hämoglobin-Wert von 99 g/L an Tag 169 konnte die Anämie behoben werden.

Patient 0419-001 war eine 41-jährige kaukasische Frau ohne kardiologische medizinische Vorgeschichte in Kohorte 2, bei der eine einzelne Episode mit Vorhofflattern an Tag 72 auftrat. Die Ravulizumab-Dosis wurde nicht verändert. Die Patientin erhielt eine Prämedikation und eine Kardioversion an Tag 73, sodass keine weiteren Episoden mit Vorhofflattern auftraten. Das UE wurde als möglicherweise mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend eingeschätzt.

Die 42-jährige asiatische Patientin 0080-001, die der Kohorte 2 zugewiesen wurde, war an Tag 1 zweimal von einer Kreislaufinstabilität vom Schweregrad 3 betroffen. Beim ersten Mal trat diese vor der Gabe der Studienmedikation auf und dauerte fünf Minuten. Etwa vier Stunden später trat erneut eine Kreislaufinstabilität auf und hielt vier Minuten an. Zu diesem Zeitpunkt wurde der Patientin die Studienmedikation bereits verabreicht. Beide Ereignisse konnten ohne weitere Maßnahmen behoben werden und wurden als nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend eingeschätzt.

Ein Patient in Kohorte 2 zeigte eine temporär erniedrigte Neutrophilenzahl an Tag 169, die dem Schweregrad 4 zugewiesen wurde: Die 62-jährige asiatische Patientin 0320-003, die der Kohorte 2 zugeteilt wurde, war bereits seit 2006 von einem myelodysplastischen Syndrom (MDS) betroffen. Die Patientin startete zu Studienbeginn mit einer Neutrophilenzahl von $1{,}36 \times 10^9$/L beim Screening und 1,19 × 109/L an Tag 1. Während der Studie verminderte sich die Neutrophilenzahl und lag an Tag 169 bei $0{,}13 \times 10^9$/L, was einem UE vom Schweregrad 4 entsprach. Die Ravulizumab-Dosis wurde nicht verändert. Das UE konnte an Tag 197 behoben werden und wurde als nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingeschätzt.

Unerwünschte Ereignisse nach Kausalität

Tabelle 4-350: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT und nach Kausalität in der Studie ALXN1210-PNH-103 (Safety Set) mit Ravulizumab

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kohorte 1 (N = 6)		Kohorte 2 (N = 7)		Total (N = 13)	
	Therapie-assoziiert, n (%)	Nicht therapie-assoziiert n (%)	Therapie-assoziiert, n (%)	Nicht therapie-assoziiert n (%)	Therapie-assoziiert, n (%)	Nicht therapie-assoziiert n (%)
Patienten mit unerwünschten Ereignissen	**1 (16,7)**	**5 (83,3)**	**2 (28,6)**	**7 (100)**	**3 (23,1)**	**12 (92,3)**
Erkrankungen des Nervensystems	**0 (0,0)**	**3 (50,0)**	**1 (14,3)**	**2 (28,6)**	**1 (7,7)**	**5 (38,5)**
Kopfschmerzen	0 (0,0)	2 (33,3)	1 (14,3)	1 (14,3)	1 (7,7)	3 (23,1)
Benommenheit	0 (0,0)	2 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (15,4)
Periphere Neuropathie	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)
Kreislaufinstabilität	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**0 (0,0)**	**3 (50,0)**	**1 (14,3)**	**0 (0,0)**	**1 (7,7)**	**3 (23,1)**
Schmerzen	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Fatigue	0 (0,0)	2 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (15,4)
Peripheres Ödem	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)
Fieber (Pyrexie)	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	**1 (16,7)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**1 (7,7)**	**0 (0,0)**
Anämie	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Herzerkrankungen	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**1 (14,3)**	**0 (0,0)**	**1 (7,7)**	**0 (0,0)**
Vorhofflattern	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**0 (0,0)**	**2 (33,3)**	**0 (0,0)**	**5 (71,4)**	**0 (0,0)**	**7 (53,8)**
Infektion der oberen Atemwege	0 (0,0)	2 (33,3)	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	4 (30,8)
Hordeolum (Gerstenkorn)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	2 (15,4)
Kehlkopfentzündung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)
Nasopharyngitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)
Pharyngitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)
Virale Infektion der oberen Atemwege	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kohorte 1 (N = 6)		Kohorte 2 (N = 7)		Total (N = 13)	
	Therapie-assoziiert, n (%)	Nicht therapie-assoziiert n (%)	Therapie-assoziiert, n (%)	Nicht therapie-assoziiert n (%)	Therapie-assoziiert, n (%)	Nicht therapie-assoziiert n (%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**0 (0,0)**	**3 (50,0)**	**0 (0,0)**	**3 (42,9)**	**0 (0,0)**	**6 (46,2)**
Abdominelle Schmerzen	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	2 (15,4)
Obstipation	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	2 (15,4)
Übelkeit	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	2 (15,4)
Erbrechen	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	2 (15,4)
Dyspepsie	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)
Enterokolitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)
Zahnschmerzen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	**0 (0,0)**	**2 (33,3)**	**0 (0,0)**	**2 (28,6)**	**0 (0,0)**	**4 (30,8)**
Rückenschmerzen	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	2 (15,4)
Knochenschmerzen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)
Eingeschränkte Gelenksbeweglichkeit	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**0 (0,0)**	**2 (33,3)**	**0 (0,0)**	**2 (28,6)**	**0 (0,0)**	**4 (30,8)**
Dyspnoe (Luftnot)	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	2 (15,4)
Husten	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)
Kehlkopfentzündung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)
Untersuchungen	**0 (0,0)**	**2 (33,3)**	**0 (0,0)**	**1 (14,3)**	**0 (0,0)**	**3 (23,1)**
Bilirubin-Wert erhöht	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)
Erhöhtes Blutkreatinin	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)
Neutrophilenzahl erniedrigt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**1 (14,3)**	**0 (0,0)**	**1 (7,7)**
Verminderter Appetit	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)
Gefäßerkrankungen	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**1 (14,3)**	**0 (0,0)**	**1 (7,7)**
Hitzewallungen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (7,7)

Anmerkungen: Kohorte1 umfasst die Kohorten 1a und 1b. Die Erhaltungsdosis beträgt 900 mg für die Kohorte1 und 1800 mg für die Kohorte 2.
Prozentangaben basieren auf der absoluten Anzahl an Patienten je Behandlungsgruppe.
Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer SOC hat, so wird er/sie nur einmal für diese SOC für die am

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kohorte 1 (N = 6)		Kohorte 2 (N = 7)		Total (N = 13)	
	Therapie-assoziiert, n (%)	Nicht therapie-assoziiert n (%)	Therapie-assoziiert, n (%)	Nicht therapie-assoziiert n (%)	Therapie-assoziiert, n (%)	Nicht therapie-assoziiert n (%)
stärksten mit der Studienmedikation zusammenhängende Kategorie gezählt. Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer bevorzugten Bezeichnung hat, so wird er/sie nur einmal für diese bevorzugte Bezeichnung für die am stärksten mit der Studienmedikation zusammenhängende Kategorie gezählt. Therapieassoziierte UE schließen alle Ereignisse ein, die vom Prüfarzt als möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv mit der Studienmedikation zusammenhängend eingeschätzt wurden. Nicht therapieassoziierte UE umfassen alle Ereignisse, die vom Prüfarzt als nicht oder unwahrscheinlich mit der Studienmedikation zusammenhängend eingeschätzt wurden. Alle UE wurden anhand der MedDRA Version 18.1 codiert.						

Tabelle 4-350 zeigt das Auftreten von UE bis Woche 24 nach SOC und PT und nach Kausalität. Die Mehrheit der UE war nicht mit der Therapie assoziiert. Bei drei Patienten wurden UE festgestellt, die mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend eingeschätzt wurden. Dabei handelte es sich um Patient 0044-001, der von Anämie betroffen war und Patient 0422-004, der Schmerzen verspürte. Weiterhin berichtete Patient 0419-001 siebenmal von Kopfschmerzen und einmalig wurde Vorhofflattern festgestellt. Es wurden keine UE berichtet, die einen wahrscheinlichen oder definitiven Zusammenhang mit der Studienmedikation aufwiesen.

Immunogenität

Keiner der Patienten entwickelte während der PEP ADA.

ALXN1210-PNH-201

Überblick über unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-351: Auftreten unerwünschter Ereignisse in der Studie ALXN1210-PNH-201 (Safety Set) mit Ravulizumab

Unerwünschte Ereignisse	Kohorte 1 (N = 6)		Kohorte 2 (N = 6)		Kohorte 3 (N = 7)		Kohorte 4 (N = 7)		Total (N =26)	
	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)
Unerwünschte Ereignisse (UE)	**58**	**6 (100)**	**40**	**6 (100)**	**49**	**7 (100)**	**37**	**7 (100)**	**184**	**26 (100)**
Therapieassoziiert	5	2 (33,3)	5	2 (33,3)	5	3 (42,9)	2	2 (28,6)	17	9 (34,6)
Nicht therapieassoziiert	53	6 (100)	35	6 (100)	44	7 (100)	35	7 (100)	167	26 (100)
Grad 1	27	6 (100)	19	5 (83,3)	34	5 (71,4)	26	6 (85,7)	106	22 (84,6)
Grad 2	24	5 (83,3)	15	3 (50,0)	10	4 (57,1)	9	3 (42,9)	58	15 (57,7)
Grad 3	7	2 (33,3)	3	2 (33,3)	3	2 (28,6)	2	2 (28,6)	15	8 (30,8)
Grad 4	0	0 (0,0)	3	2 (33,3)	2	2 (28,6)	0	0 (0,0)	5	4 (15,4)
Grad 5	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
UE, die zum Behandlungsabbruch führten	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
UE, die aufgrund einer infusions-bedingten Reaktion auftraten	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	0	0 (0,0)	2	2 (7,7)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	**2**	**2 (33,3)**	**3**	**2 (33,3)**	**5**	**3 (42,9)**	**1**	**1 (14,3)**	**11**	**8 (30,8)**
Therapieassoziiert	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	0	0 (0,0)	1	1 (3,8)
Nicht therapieassoziiert	2	2 (33,3)	3	2 (33,3)	4	3 (42,9)	1	1 (14,3)	10	8 (30,8)

Unerwünschte Ereignisse	Kohorte 1 (N = 6)		Kohorte 2 (N = 6)		Kohorte 3 (N = 7)		Kohorte 4 (N = 7)		Total (N =26)	
	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)
Grad 1	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	3	2 (28,6)	0	0 (0,0)	3	2 (7,7)
Grad 2	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	1	1 (3,8)
Grad 3	2	2 (33,3)	1	1 (16,7)	1	1 (14,3)	0	0 (0,0)	4	4 (15,4)
Grad 4	0	0 (0,0)	2	2 (33,3)	1	1 (14,3)	0	0 (0,0)	3	3 (11,5)
Grad 5	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
SUE, die zum Behandlungsabbruch führten	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
SUE, die aufgrund einer infusions-bedingten Reaktion auftraten	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0		0	0 (0,0)
UE, die zum Tod führten	**0**	**0 (0,0)**	**0**	**0 (0,0)**	**0**	**0 (0,0)**	**0**	**0 (0,0**	**0**	**0 (0,0)**

Anmerkungen: Die Erhaltungsdosis beträgt 1000 mg für die Kohorte 1, 1600 mg für die Kohorte 2, 2400 für die Kohorte 3 und 5400 für die Kohorte 4.
Prozentangaben basieren auf der absoluten Anzahl an Patienten je Behandlungsgruppe.
Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer SOC hat, so wird er/sie nur einmal für diese SOC für die am stärksten mit der Studienmedikation zusammenhängende Kategorie gezählt. Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer bevorzugten Bezeichnung hat, so wird er/sie nur einmal für diese bevorzugte Bezeichnung für die am stärksten mit der Studienmedikation zusammenhängende Kategorie gezählt.
Therapieassoziierte UE schließen alle Ereignisse ein, die vom Prüfarzt als möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv mit der Studienmedikation zusammenhängend eingeschätzt wurden. Nicht therapieassoziierte UE umfassen alle Ereignisse, die vom Prüfarzt als nicht oder unwahrscheinlich mit der Studienmedikation zusammenhängend eingeschätzt wurden.
Alle UE wurden anhand der MedDRA Version 20.0 codiert.

Tabelle 4-351 gibt einen Überblick über die Häufigkeit der bis Tag 253 der Studie ALXN1210-PNH-201 aufgetretenen UE. Es waren alle 26 Patienten von mindestens einem UE betroffen. In der Summe berichteten die Patienten von 184 UE, wovon 58 UE in Kohorte 1, 40 UE in Kohorte 2, 49 UE in Kohorte 3 und 37 UE in Kohorte 4 auftraten.

Die Mehrheit der UE (167 von 184 UE) wurde als nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingeschätzt. 17 UE, von denen insgesamt neun Patienten betroffen waren, wurden als möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv in Zusammenhang mit der Therapie stehend bewertet. Darunter fielen Schwellungen an der Infusionsstelle (definitiv therapieassoziiert) und Hautläsionen (möglicherweise therapieassoziiert) bei einem Patienten und eine Meningokokkensepsis (möglicherweise therapieassoziiert) bei einem weiteren Patienten. Weitere möglicherweise oder wahrscheinlich therapieassoziierten UE waren Myalgie, Neutropenie, oberflächliche Venenthrombose, Kopfschmerzen, Übelkeit, Asthenie und gastrointestinale Geräusche.

Die meisten UE (164 von 184 UE) waren vom Schweregrad 1 oder 2. 20 UE wurden dem Schweregrad 3 oder 4 zugewiesen, die bei insgesamt zwölf Patienten auftraten. Davon waren acht Patienten von UE mit Schweregrad 3 betroffen, bei denen vier Patienten UE erlitten, die gleichzeitig auch SUE darstellten.

Insgesamt berichteten zwei Patienten von UE, die aufgrund einer infusionsbedingten Reaktion auftraten. Davon war ein Patient von Kopfschmerzen und ein Patient von allergischer Rhinitis betroffen. Beide UE konnten während der Studiendauer behoben werden.

Es traten keine klinisch signifikanten Veränderungen von Laborparametern auf. Ein Patient wies eine erniedrigte Neutrophilenzahl vor Studienbeginn und während der PEP auf. Bei der Mehrheit der Patienten konnten die aufgetretenen UE während der Studiendauer behoben werden und die Patienten konnten ihre Studienteilnahme wie geplant fortführen. Es kam während der Studiendauer weder zu Unterbrechungen der Behandlungen noch zu Todesfällen. Im Ergebnis wurden keine unerwarteten UE berichtet und Ravulizumab wurde von den Patienten mit PNH gut vertragen.

Tabelle 4-352: Auftreten unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT in der Studie ALXN1210-PNH-201 (Safety Set) mit Ravulizumab

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kohorte 1 (N = 6)		Kohorte 2 (N = 6)		Kohorte 3 (N = 7)		Kohorte 4 (N = 7)		Total (N =26)	
	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)
Patienten mit unerwünschten Ereignissen	**58**	**6 (100)**	**40**	**6 (100)**	**49**	**7 (100)**	**37**	**7 (100)**	**184**	**26 (100)**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**5**	**3 (50,0)**	**11**	**5 (83,3)**	**10**	**5 (71,4)**	**8**	**4 (57,1)**	**34**	**17 (65,4)**
Infektion der oberen Atemwege	2	2 (33,3)	0	0 (0,0)	5	2 (28,6)	5	3 (42,9)	12	7 (26,9)
Zystitis	0	0 (0,0)	3	1 (16,7)	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	4	2 (7,7)
Harnwegsinfekt	0	0 (0,0)	4	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	4	1 (3,8)
Virale Infektion der oberen Atemwege	2	2 (33,3)	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	3	3 (11,5)
Hordeolum (Gerstenkorn)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	2	1 (14,3)	0	0 (0,0)	2	1 (3,8)
Bronchitis	0	0 (0,0)	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (3,8)
Gastroenteritis	0	0 (0,0)	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (3,8)
Meningokokken-Infektion	0	0 (0,0)	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (3,8)
Meningokokkensepsis	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	0	0 (0,0)	1	1 (3,8)
Mittelohrentzündung	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (3,8)
Sinusitis	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	0	0 (0,0)	1	1 (3,8)
Zahnabszess	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	0	0 (0,0)	1	1 (3,8)
Virale Infektion	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	1	1 (3,8)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kohorte 1 (N = 6)		Kohorte 2 (N = 6)		Kohorte 3 (N = 7)		Kohorte 4 (N = 7)		Total (N =26)	
	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)
Virale Hautinfektion	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	1	1 (3,8)
Erkrankungen des Nervensystems	**9**	**3 (50,0)**	**4**	**3 (50,0)**	**7**	**4 (57,1)**	**7**	**3 (42,9)**	**27**	**13 (50,0)**
Kopfschmerzen	8	3 (50,0)	4	3 (50,0)	5	4 (57,1)	7	3 (42,9)	24	13 (50,0)
Benommenheit	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	2	2 (28,6)	0	0 (0,0)	2	2 (7,7)
Kreislaufinstabilität	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (3,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	**5**	**3 (50,0)**	**3**	**2 (33,3)**	**8**	**2 (28,6)**	**5**	**3 (42,9)**	**21**	**10 (38,5)**
Rückenschmerzen	3	1 (16,7)	0	0 (0,0)	5	1 (14,3)	1	1 (14,3)	9	3 (11,5)
Arthralgie	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	2	2 (7,7)
Flankenschmerzen	0	0 (0,0)	1	1 (16,7)	1	1 (14,3)	0	0 (0,0)	2	2 (7,7)
Muskelspasmen	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	2	2 (28,6)	2	2 (7,7)
Muskuloskelettale Steifheit	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	0	0 (0,0)	2	2 (7,7)
Knochenschmerzen	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	1	1 (3,8)
Myalgie	0	0 (0,0)	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (3,8)
Nackenschmerzen	0	0 (0,0)	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (3,8)
Sehnenentzündung	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	0	0 (0,0)	1	1 (3,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**7**	**2 (33,3)**	**3**	**2 (33,3)**	**8**	**3 (42,9)**	**2**	**1 (14,3)**	**20**	**8 (30,8)**
Übelkeit	4	2 (33,3)	0	0 (0,0)	2	2 (28,6)	0	0 (0,0)	6	4 (15,4)
Obstipation	0	0 (0,0)	2	1 (16,7)	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	3	2 (7,7)
Abdominelle Schmerzen	2	2 (33,3)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	2	2 (7,7)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kohorte 1 (N = 6)		Kohorte 2 (N = 6)		Kohorte 3 (N = 7)		Kohorte 4 (N = 7)		Total (N =26)	
	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)
Erbrechen	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	2	2 (28,6)	0	0 (0,0)	2	2 (7,7)
Blähungen	0	0 (0,0)	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (3,8)
Aphthöses Geschwür	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	0	0 (0,0)	1	1 (3,8)
Diarrhoe	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	0	0 (0,0)	1	1 (3,8)
Dyspepsie	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (3,8)
Dysphagie	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	1	1 (3,8)
Gastritis	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	0	0 (0,0)	1	1 (3,8)
Abnormale Geräusche im Gastrointestinaltrakt	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	0	0 (0,0)	1	1 (3,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**7**	**3 (50,0)**	**5**	**3 (50,0)**	**1**	**1 (14,3)**	**3**	**3 (42,9)**	**16**	**10 (38,5)**
Fatigue	4	3 (50,0)	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	5	4 (15,4)
Brustschmerzen	1	1 (16,7)	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	2	2 (7,7)
Schmerzen	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	2	2 (7,7)
Raumforderung	0	0 (0,0)	2	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	2	1 (3,8)
Asthenie	0	0 (0,0)	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (3,8)
Schwellung an der Infusionsstelle	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	0	0 (0,0)	1	1 (3,8)
Lokalisiertes Ödem	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	1	1 (3,8)
Fieber (Pyrexie)	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (3,8)
Verletzung an der Impfstelle	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	1	1 (3,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums	**6**	**3 (50,0)**	**1**	**1 (16,7)**	**6**	**3 (42,9)**	**1**	**1 (14,3)**	**14**	**8 (30,8)**

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kohorte 1 (N = 6)		Kohorte 2 (N = 6)		Kohorte 3 (N = 7)		Kohorte 4 (N = 7)		Total (N =26)	
	E	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**
und Mediastinums										
Dyspnoe (Luftnot)	3	3 (50,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	4	4 (15,4)
Oropharyngeale Schmerzen	1	1 (16,7)	1	1 (16,7)	1	1 (14,3)	0	0 (0,0)	3	3 (11,5)
Husten	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	3	2 (28,6)	0	0 (0,0)	3	2 (7,7)
Rhinorrhoe	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	0	0 (0,0)	2	2 (7,7)
Pleuraerguss	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (3,8)
Allergische Rhinitis	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	0	0 (0,0)	1	1 (3,8)
Untersuchungen	**2**	**2 (33,3)**	**0**	**0 (0,0)**	**1**	**1 (14,3)**	**4**	**2 (28,6)**	**7**	**5 (19,2)**
Alanin-Aminotransferase erhöht	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	1	1 (3,8)
ANA-Test (Antinukleäre Antikörper) positiv	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (3,8)
Aspartataminotransferase erhöht	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	1	1 (3,8)
Bilirubin-Wert erhöht	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	1	1 (3,8)
Erhöhtes Blutkreatinin	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (3,8)
Blutlaktatdehydrogenase erhöht	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	1	1 (3,8)
Neutrophilenzahl erniedrigt	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	0	0 (0,0)	1	1 (3,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	**1**	**1 (16,7)**	**1**	**1 (16,7)**	**0**	**0 (0,0)**	**4**	**2 (28,6)**	**6**	**4 (15,4)**
Anämie	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	2	1 (14,3)	2	1 (3,8)
Extravaskuläre Hämolyse	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	1	1 (3,8)
Febrile Neutropenie	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (3,8)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kohorte 1 (N = 6)		Kohorte 2 (N = 6)		Kohorte 3 (N = 7)		Kohorte 4 (N = 7)		Total (N =26)	
	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)
Hämolyse	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	1	1 (3,8)
Neutropenie	0	0 (0,0)	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (3,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	**1**	**1 (16,7)**	**2**	**2 (33,3)**	**1**	**1 (14,3)**	**1**	**1 (14,3)**	**5**	**5 (19,2)**
Hämoglobinurie	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	1	1 (14,3)	3	3 (11,5)
Chromaturie	0	0 (0,0)	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (3,8)
Nierenkolik	0	0 (0,0)	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (3,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	**3**	**3 (50,0)**	**0**	**0 (0,0)**	**2**	**2 (28,6)**	**0**	**0 (0,0)**	**5**	**5 (19,2)**
Nächtliches Schwitzen	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (3,8)
Petechie	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (3,8)
Hautausschlag makulopapulös	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	0	0 (0,0)	1	1 (3,8)
Hautläsion	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	0	0 (0,0)	1	1 (3,8)
Geschwollenes Gesicht	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (3,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	**4**	**3 (50,0)**	**1**	**1 (16,7)**	**0**	**0 (0,0)**	**0**	**0 (0,0)**	**5**	**4 (15,4)**
Dyslipidämie	0	0 (0,0)	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (3,8)
Hypervolämie	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (3,8)
Hypokaliämie	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (3,8)
Hypophosphatämie	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (3,8)
Eisenmangel	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (3,8)
Erkrankungen der	**3**	**1 (16,7)**	**2**	**1 (16,7)**	**0**	**0 (0,0)**	**0**	**0 (0,0)**	**5**	**2 (7,7)**

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kohorte 1 (N = 6)		Kohorte 2 (N = 6)		Kohorte 3 (N = 7)		Kohorte 4 (N = 7)		Total (N =26)	
	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)
Geschlechtsorgane und der Brustdrüse										
Dysmenorrhoe	2	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	2	1 (3,8)
Ovarialzyste	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (3,8)
Hodenschmerzen	0	0 (0,0)	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (3,8)
Hodenschwellung	0	0 (0,0)	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (3,8)
Gefäßerkrankungen	**1**	**1 (16,7)**	**1**	**1 (16,7)**	**1**	**1 (14,3)**	**1**	**1 (14,3)**	**4**	**4 (15,4)**
Hypertonie	0	0 (0,0)	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	2	2 (7,7)
Nekrose in den Extremitäten	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	0	0 (0,0)	1	1 (3,8)
Oberflächliche Venenthrombose	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (3,8)
Herzerkrankungen	**1**	**1 (16,7)**	**3**	**2 (33,3)**	**0**	**0 (0,0)**	**0**	**0 (0,0)**	**4**	**3 (11,5)**
Angina pectoris	0	0 (0,0)	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (3,8)
Kardiogener Schock	0	0 (0,0)	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (3,8)
Myokarditis	0	0 (0,0)	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (3,8)
Tachykardie	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (3,8)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	**0**	**0 (0,0)**	**2**	**2 (33,3)**	**1**	**1 (14,3)**	**0**	**0 (0,0)**	**3**	**3 (11,5)**
Bänderverstauchung	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	0	0 (0,0)	1	1 (3,8)
Postprozedurale Komplikation	0	0 (0,0)	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (3,8)
Posttraumatische Schmerzen	0	0 (0,0)	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (3,8)
Augenerkrankungen	**1**	**1 (16,7)**	**0**	**0 (0,0)**	**0**	**0 (0,0)**	**1**	**1 (14,3)**	**2**	**2 (7,7)**

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kohorte 1 (N = 6)		Kohorte 2 (N = 6)		Kohorte 3 (N = 7)		Kohorte 4 (N = 7)		Total (N =26)	
	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)
Trockene Augen	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	1	1 (3,8)
Photophobie	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (3,8)
Psychiatrische Erkrankungen	**1**	**1 (16,7)**	**1**	**1 (16,7)**	**0**	**0 (0,0)**	**0**	**0 (0,0)**	**2**	**2 (7,7)**
Insomnie	0	0 (0,0)	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (3,8)
Unruhe	1	**1 (16,7)**	**0**	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (3,8)
Erkrankungen des Immunsystems	**0**	**0 (0,0)**	**0**	**0 (0,0)**	**2**	**1 (14,3)**	**0**	**0 (0,0)**	**2**	**1 (3,8)**
Saisonale Allergie	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	2	1 (14,3)	0	0 (0,0)	2	1 (3,8)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (3,8)
Schwindel	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (3,8)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	**0**	**0 (0,0)**	**0**	**0 (0,0)**	**1**	**1 (14,3)**	**0**	**0 (0,0)**	**1**	**1 (3,8)**
Papilläres Schilddrüsenkarzinom	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	0	0 (0,0)	1	1 (3,8)

Anmerkungen: Die Erhaltungsdosis beträgt 1000 mg für die Kohorte 1, 1600 mg für die Kohorte 2, 2400 für die Kohorte 3 und 5400 für die Kohorte 4.
Prozentangaben basieren auf der absoluten Anzahl an Patienten je Behandlungsgruppe.
Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer SOC hat, so wird er/sie nur einmal für diese SOC für die am stärksten mit der Studienmedikation zusammenhängende Kategorie gezählt. Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer bevorzugten Bezeichnung hat, so wird er/sie nur einmal für diese bevorzugte Bezeichnung für die am stärksten mit der Studienmedikation zusammenhängende Kategorie gezählt.
Therapieassoziierte UE schließen alle Ereignisse ein, die vom Prüfarzt als möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv mit der Studienmedikation zusammenhängend eingeschätzt wurden. Nicht therapieassoziierte UE umfassen alle Ereignisse, die vom Prüfarzt als nicht oder unwahrscheinlich mit der Studienmedikation zusammenhängend eingeschätzt wurden.
Alle UE wurden anhand der MedDRA Version 20.0 codiert.

Tabelle 4-352 zeigt das Auftreten von UE bis Tag 253 nach SOC und PT. Am häufigsten berichteten die Patienten von Kopfschmerzen (13 Patienten, 50 %) und Infektionen der oberen Atemwege (7 Patienten, 26,9 %). Weitere häufig aufgetretenen UE waren Übelkeit, Fatigue und Dyspnoe (jeweils 4 Patienten, jeweils 15,4 %) sowie Rückenschmerzen, Hämoglobinurie, oropharyngeale Schmerzen und virale Infektion der oberen Atemwege (jeweils 3 Patienten, jeweils 11,5 %). Alle übrigen UE traten bei maximal zwei Patienten (7,7 %) auf. Obwohl sich die Dosierung der Studienmedikation zwischen den Kohorten 1-4 unterschied, konnten keine systematischen Unterschiede in den aufgetretenen UE festgestellt werden.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-353: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT in der Studie ALXN1210-PNH-201 (Safety Set) mit Ravulizumab

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kohorte 1 (N = 6)		Kohorte 2 (N = 6)		Kohorte 3 (N = 7)		Kohorte 4 (N = 7)		Total (N =26)	
	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)
Patienten mit SUE	**2**	**2 (33,3)**	**3**	**2 (33,3)**	**5**	**3 (42,9)**	**1**	**1 (14,3)**	**11**	**8 (30,8)**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**0**	**0 (0,0)**	**2**	**2 (33,3)**	**1**	**1 (14,3)**	**0**	**0 (0,0)**	**3**	**3 (11,5)**
Meningokokken-Infektion	0	0 (0,0)	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (3,8)
Meningokokkensepsis	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	0	0 (0,0)	1	1 (3,8)
Harnwegsinfekt	0	0 (0,0)	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (3,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	**1**	**1 (16,7)**	**0**	**0 (0,0)**	**0**	**0 (0,0)**	**1**	**1 (14,3)**	**2**	**2 (7,7)**
Febrile Neutropenie	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (3,8)
Hämolyse	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	1	1 (3,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**0**	**0 (0,0)**	**0**	**0 (0,0)**	**1**	**1 (14,3)**	**0**	**0 (0,0)**	**1**	**1 (3,8)**
Übelkeit	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	0	0 (0,0)	1	1 (3,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**1**	**1 (16,7)**	**0**	**0 (0,0)**	**0**	**0 (0,0)**	**0**	**0 (0,0)**	**1**	**1 (3,8)**
Fieber (Pyrexie)	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (3,8)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	**0**	**0 (0,0)**	**1**	**1 (16,7)**	**0**	**0 (0,0)**	**0**	**0 (0,0)**	**1**	**1 (3,8)**

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kohorte 1 (N = 6)		Kohorte 2 (N = 6)		Kohorte 3 (N = 7)		Kohorte 4 (N = 7)		Total (N =26)	
	E	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**
Postprozedurale Komplikation	0	0 (0,0)	1	1 (16,7)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (3,8)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	**0**	**0 (0,0)**	**0**	**0 (0,0)**	**1**	**1 (14,3)**	**0**	**0 (0,0)**	**1**	**1 (3,8)**
Papilläres Schilddrüsenkarzinom	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	0	0 (0,0)	1	1 (3,8)
Erkrankungen des Nervensystems	**0**	**0 (0,0)**	**0**	**0 (0,0)**	**1**	**1 (14,3)**	**0**	**0 (0,0)**	**1**	**1 (3,8)**
Kopfschmerzen	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	0	0 (0,0)	1	1 (3,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	**0**	**0 (0,0)**	**0**	**0 (0,0)**	**1**	**1 (14,3)**	**0**	**0 (0,0)**	**1**	**1 (3,8)**
Hautausschlag makulopapulös	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	1	1 (14,3)	0	0 (0,0)	1	1 (3,8)

Anmerkungen: Die Erhaltungsdosis beträgt 1000 mg für die Kohorte 1, 1600 mg für die Kohorte 2,2400 für die Kohorte 3 und 5400 für die Kohorte 4.
Prozentangaben basieren auf der absoluten Anzahl an Patienten je Behandlungsgruppe.
Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer SOC hat, so wird er/sie nur einmal für diese SOC für die am stärksten mit der Studienmedikation zusammenhängende Kategorie gezählt. Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer bevorzugten Bezeichnung hat, so wird er/sie nur einmal für diese bevorzugte Bezeichnung für die am stärksten mit der Studienmedikation zusammenhängende Kategorie gezählt.
Therapieassoziierte UE schließen alle Ereignisse ein, die vom Prüfarzt als möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv mit der Studienmedikation zusammenhängend eingeschätzt wurden. Nicht therapieassoziierte UE umfassen alle Ereignisse, die vom Prüfarzt als nicht oder unwahrscheinlich mit der Studienmedikation zusammenhängend eingeschätzt wurden.
Alle UE wurden anhand der MedDRA Version 20.0 codiert.

Tabelle 4-353 zeigt das Auftreten von SUE bis Tag 253 nach SOC und PT. Insgesamt acht Patienten berichteten von elf SUE. Dabei erlitten fünf Patienten jeweils ein SUE: Patient 0426-001 (Febrile Neutropenie), Patient 0432-001 (Fieber), Patient 0282-001 (Meningokokken-Infektion), Patient 0320-001 (Papilläres Schilddrüsenkarzinom) und Patient 0425-001 (Hämolyse). Drei Patienten erlebten jeweils zwei SUE: Patient 0424-001 (Harnwegsinfekt und postprozedurale Komplikation), Patient 0433-001 (Kopfschmerzen und Übelkeit) und Patient 0272-004 (Meningokokkensepsis und Hautausschlag makulopapulös).

Die SUE Meningokokkensepsis und Meningokokken-Infektion wurden als Verdachtsfälle schwerwiegender unerwarteter Nebenwirkungen (SUSARs) ausgewiesen:

Patient 0272-004 in Kohorte 3 wurde an Tag 224 aufgrund von Fieber stationär aufgenommen. Zu den klinischen Symptomen zählten Erbrechen, Unwohlsein, Verwirrtheit/Delirium, Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes, Petechie sowie Purpura an Armen, Beinen und Füßen. Der Patient wurde an Tag 225 auf eine Intensivstation verlegt und erhielt eine 2400 mg Dosis Ravulizumab aufgrund einer Hämolyse. An Tag 226 wurde die Diagnose Meningokokkensepsis gestellt. Dem Patienten wurden einmalig 4 g Ceftriaxon und danach alle zwölf Stunden 2 g Ceftriaxon verabreicht. Der Patient erholte sich an Tag 238, wies jedoch noch einige Folgeerscheinungen wie Läsion/Nekrose/Hämatom an der rechten Ferse auf. An Tag 225 folgte eine Nekrotomie an der rechten Ferse. Die Behandlung mit Ravulizumab wurde unverändert weitergeführt. Die Meningokokkensepsis wurde als möglicherweise mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend eingestuft. Der Patient berichtete an Tag 79 zusätzlich von einem makulopapulösen Ausschlag, der mithilfe von Methylprednisolonaceponat an Tag 91 behoben werden konnte.

Patient 0282-001 in Kohorte 1 wurde mit einer 12-stündigen Vorgeschichte von Unwohlsein, Muskelschmerzen, Fieber sowie arterieller Hypotonie mit hohem Puls und Schwitzen in ein Krankenhaus eingeliefert. Der Patient erhielt an Tag 57 die Diagnose Meningokokken-Infektion. Dem Patienten wurden alle zwölf Stunden 2 g Ceftriaxon verabreicht, sodass die Infektion an Tag 67 behoben werden konnte. Die Behandlung mit Ravulizumab wurde unverändert weitergeführt. Das Auftreten der Meningokokken-Infektion wurde als nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend eingeschätzt. Dennoch wurde auf den Wirkmechanismus von Ravulizumab hingewiesen, der die Anfälligkeit für eine Meningokokken-Infektion erhöhen kann.

Alle SUE konnten während der Studiendauer behoben werden.

Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad

Tabelle 4-354: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT und nach Schweregrad in der Studie ALXN1210-PNH-201 (Safety Set) mit Ravulizumab

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Grad 1 n (%)	Grad 2 n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)	Grad 5 n (%)
Kohorte 1 (N = 6)					
Patienten mit unerwünschten Ereignissen	**6 (100)**	**5 (83,3)**	**2 (33,3)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**1 (16,7)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Anämie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Extravaskuläre Hämolyse	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Febrile Neutropenie	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hämolyse	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Neutropenie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Herzerkrankungen	**0 (0,0)**	**1 (16,7)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Angina pectoris	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kardiogener Schock	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Myokarditis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tachykardie	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	**1 (16,7)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Schwindel	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Augenerkrankungen	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**1 (16,7)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Trockene Augen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Photophobie	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**2 (33,3)**	**2 (33,3)**	**1 (16,7)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Blähungen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Grad 1 n (%)	Grad 2 n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)	Grad 5 n (%)
Abdominelle Schmerzen	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Aphthöses Geschwür	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Obstipation	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Diarrhoe	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dyspepsie	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dysphagie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gastritis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Abnormale Geräusche im Gastrointestinaltrakt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Übelkeit	2 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erbrechen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**3 (50,0)**	**1 (16,7)**	**1 (16,7)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Asthenie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Brustschmerzen	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fatigue	3 (50,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schwellung an der Infusionsstelle	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lokalisiertes Ödem	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Raumforderung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schmerzen	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fieber (Pyrexie)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verletzung an der Impfstelle	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Immunsystems	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Saisonale Allergie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Grad 1 n (%)	Grad 2 n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)	Grad 5 n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**1 (16,7)**	**3 (50,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Bronchitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zystitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gastroenteritis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hordeolum (Gerstenkorn)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Meningokokken-Infektion	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Meningokokkensepsis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Mittelohrentzündung	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sinusitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zahnabszess	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infektion der oberen Atemwege	0 (0,0)	2 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Harnwegsinfekt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Virale Infektion	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Virale Hautinfektion	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Virale Infektion der oberen Atemwege	1 (16,7)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Bänderverstauchung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Postprozedurale Komplikation	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Posttraumatische Schmerzen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Untersuchungen	**0 (0,0)**	**2 (33,3)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Alanin-Aminotransferase erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
ANA-Test (Antinukleäre Antikörper) positiv	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Grad 1 n (%)	Grad 2 n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)	Grad 5 n (%)
Aspartataminotransferase erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Bilirubin-Wert erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erhöhtes Blutkreatinin	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Blutlaktatdehydrogenase erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Neutrophilenzahl erniedrigt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	**1 (16,7)**	**2 (33,3)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Dyslipidämie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Flüssigkeitsüberschuss	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypokaliämie	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypophosphatämie	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Eisenmangel	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	**1 (16,7)**	**2 (33,3)**	**1 (16,7)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Arthralgie	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rückenschmerzen	1 (16,7)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Knochenschmerzen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Flankenschmerzen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Muskelspasmen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Muskuloskelettale Steifheit	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Myalgie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nackenschmerzen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sehnenentzündung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Grad 1 n (%)	Grad 2 n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)	Grad 5 n (%)
Papilläres Schilddrüsenkarzinom	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	**3 (50,0)**	**1 (16,7)**	**1 (16,7)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Benommenheit	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kopfschmerzen	3 (50,0)	1 (16,7)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kreislaufinstabilität	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Psychiatrische Erkrankungen	**1 (16,7)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Insomnie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Unruhe	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	**1 (16,7)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Chromaturie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hämoglobinurie	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nierenkolik	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	**1 (16,7)**	**1 (16,7)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Dysmenorrhoe	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ovarialzyste	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hodenschmerzen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**2 (33,3)**	**1 (16,7)**	**1 (16,7)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Husten	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dyspnoe (Luftnot)	2 (33,3)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Oropharyngeale Schmerzen	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pleuraerguss	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Allergische Rhinitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Grad 1 n (%)	Grad 2 n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)	Grad 5 n (%)
Rhinorrhoe	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	**3 (50,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Nächtliches Schwitzen	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Petechie	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hautausschlag makulopapulös	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hautläsion	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Geschwollenes Gesicht	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen	**0 (0,0)**	**1 (16,7)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Nekrose in den Extremitäten	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypertonie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Oberflächliche Venenthrombose	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kohorte 2 (N = 6)					
Patienten mit unerwünschten Ereignissen	**5 (83,3)**	**3 (50,0)**	**2 (33,3)**	**2 (33,3)**	**0 (0,0)**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	**0 (0,0)**	**1 (16,7)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Anämie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Extravaskuläre Hämolyse	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Febrile Neutropenie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hämolyse	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Neutropenie	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Herzerkrankungen	**1 (16,7)**	**0 (0,0)**	**1 (16,7)**	**1 (16,7)**	**0 (0,0)**
Angina pectoris	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kardiogener Schock	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Grad 1 n (%)	Grad 2 n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)	Grad 5 n (%)
Myokarditis	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tachykardie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Schwindel	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Augenerkrankungen	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Trockene Augen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Photophobie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**2 (33,3)**	**1 (16,7)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Blähungen	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Abdominelle Schmerzen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Aphthöses Geschwür	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Obstipation	1 (16,7)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Diarrhoe	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dyspepsie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dysphagie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gastritis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Abnormale Geräusche im Gastrointestinaltrakt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Übelkeit	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erbrechen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**1 (16,7)**	**2 (33,3)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Asthenie	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Brustschmerzen	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Grad 1 n (%)	Grad 2 n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)	Grad 5 n (%)
Fatigue	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schwellung an der Infusionsstelle	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lokalisiertes Ödem	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Raumforderung	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schmerzen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fieber (Pyrexie)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verletzung an der Impfstelle	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Immunsystems	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Saisonale Allergie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**1 (16,7)**	**3 (50,0)**	**1 (16,7)**	**1 (16,7)**	**0 (0,0)**
Bronchitis	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zystitis	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gastroenteritis	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hordeolum (Gerstenkorn)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Meningokokken-Infektion	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)
Meningokokkensepsis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Mittelohrentzündung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sinusitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zahnabszess	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infektion der oberen Atemwege	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Harnwegsinfekt	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Virale Infektion	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Virale Hautinfektion	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Grad 1 n (%)	Grad 2 n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)	Grad 5 n (%)
Virale Infektion der oberen Atemwege	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	**0 (0,0)**	**1 (16,7)**	**0 (0,0)**	**1 (16,7)**	**0 (0,0)**
Bänderverstauchung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Postprozedurale Komplikation	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)
Posttraumatische Schmerzen	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Untersuchungen	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Alanin-Aminotransferase erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
ANA-Test (Antinukleäre Antikörper) positiv	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Aspartataminotransferase erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Bilirubin-Wert erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erhöhtes Blutkreatinin	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Blutlaktatdehydrogenase erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Neutrophilenzahl erniedrigt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	**1 (16,7)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Dyslipidämie	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Flüssigkeitsüberschuss	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypokaliämie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypophosphatämie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Eisenmangel	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	**2 (33,3)**	**0 (0,0)**	**1 (16,7)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Arthralgie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rückenschmerzen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Grad 1 n (%)	Grad 2 n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)	Grad 5 n (%)
Knochenschmerzen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Flankenschmerzen	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Muskelspasmen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Muskuloskelettale Steifheit	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Myalgie	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nackenschmerzen	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sehnenentzündung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Papilläres Schilddrüsenkarzinom	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	**3 (50,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Benommenheit	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kopfschmerzen	3 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kreislaufinstabilität	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Psychiatrische Erkrankungen	**0 (0,0)**	**1 (16,7)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Insomnie	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Unruhe	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	**1 (16,7)**	**1 (16,7)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Chromaturie	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hämoglobinurie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nierenkolik	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	**1 (16,7)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Dysmenorrhoe	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Grad 1 n (%)	Grad 2 n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)	Grad 5 n (%)
Ovarialzyste	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hodenschmerzen	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hodenschwellung	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**1 (16,7)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Husten	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dyspnoe (Luftnot)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Oropharyngeale Schmerzen	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pleuraerguss	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Allergische Rhinitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rhinorrhoe	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Nächtliches Schwitzen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Petechie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hautausschlag makulopapulös	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hautläsion	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Geschwollenes Gesicht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen	**1 (16,7)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Nekrose in den Extremitäten	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypertonie	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Oberflächliche Venenthrombose	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kohorte 3 (N = 7)					
Patienten mit unerwünschten Ereignissen	**5 (71,4)**	**4 (57,1)**	**2 (28,6)**	**2 (28,6)**	**0 (0,0)**

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Grad 1 n (%)	Grad 2 n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)	Grad 5 n (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Anämie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Extravaskuläre Hämolyse	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Febrile Neutropenie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hämolyse	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Neutropenie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Herzerkrankungen	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Angina pectoris	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kardiogener Schock	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Myokarditis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tachykardie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Schwindel	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Augenerkrankungen	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Trockene Augen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Photophobie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**3 (42,9)**	**1 (14,3)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Blähungen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Abdominelle Schmerzen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Aphthöses Geschwür	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Obstipation	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Diarrhoe	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dyspepsie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Grad 1 n (%)	Grad 2 n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)	Grad 5 n (%)
Dysphagie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gastritis	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Abnormale Geräusche im Gastrointestinaltrakt	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Übelkeit	2 (28,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erbrechen	2 (28,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**1 (14,3)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Asthenie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Brustschmerzen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fatigue	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schwellung an der Infusionsstelle	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lokalisiertes Ödem	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Raumforderung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schmerzen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fieber (Pyrexie)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verletzung an der Impfstelle	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Immunsystems	**1 (14,3)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Saisonale Allergie	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**2 (28,6)**	**3 (42,9)**	**0 (0,0)**	**1 (14,3)**	**0 (0,0)**
Bronchitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zystitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gastroenteritis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hordeolum (Gerstenkorn)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Grad 1 n (%)	Grad 2 n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)	Grad 5 n (%)
Meningokokken-Infektion	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Meningokokkensepsis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)
Mittelohrentzündung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sinusitis	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zahnabszess	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infektion der oberen Atemwege	2 (28,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Harnwegsinfekt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Virale Infektion	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Virale Hautinfektion	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Virale Infektion der oberen Atemwege	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	**1 (14,3)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Bänderverstauchung	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Postprozedurale Komplikation	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Posttraumatische Schmerzen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Untersuchungen	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**1 (14,3)**	**0 (0,0)**
Alanin-Aminotransferase erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
ANA-Test (Antinukleäre Antikörper) positiv	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Aspartataminotransferase erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Bilirubin-Wert erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erhöhtes Blutkreatinin	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Blutlaktatdehydrogenase erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Neutrophilenzahl erniedrigt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Grad 1 n (%)	Grad 2 n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)	Grad 5 n (%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Dyslipidämie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypervolämie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypokaliämie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypophosphatämie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Eisenmangel	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	**2 (28,6)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Arthralgie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rückenschmerzen	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Knochenschmerzen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Flankenschmerzen	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Muskelspasmen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Muskuloskelettale Steifheit	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Myalgie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nackenschmerzen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sehnenentzündung	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**1 (14,3)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Papilläres Schilddrüsenkarzinom	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	**4 (57,1)**	**1 (14,3)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Benommenheit	2 (28,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kopfschmerzen	3 (42,9)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kreislaufinstabilität	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Grad 1 n (%)	Grad 2 n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)	Grad 5 n (%)
Psychiatrische Erkrankungen	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Insomnie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Unruhe	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**1 (14,3)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Chromaturie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hämoglobinurie	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nierenkolik	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Dysmenorrhoe	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ovarialzyste	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hodenschmerzen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hodenschwellung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**2 (28,6)**	**2 (28,6)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Husten	1 (14,3)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dyspnoe (Luftnot)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Oropharyngeale Schmerzen	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pleuraerguss	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Allergische Rhinitis	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rhinorrhoe	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	**2 (28,6)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Nächtliches Schwitzen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Grad 1 n (%)	Grad 2 n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)	Grad 5 n (%)
Petechie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hautausschlag makulopapulös	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hautläsion	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Geschwollenes Gesicht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**1 (14,3)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Nekrose in den Extremitäten	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypertonie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Oberflächliche Venenthrombose	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kohorte 4 (N = 7)					
Patienten mit unerwünschten Ereignissen	**6 (85,7)**	**3 (42,9)**	**2 (28,6)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	**1 (14,3)**	**1 (14,3)**	**1 (14,3)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Anämie	1 (14,3)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Extravaskuläre Hämolyse	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Febrile Neutropenie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hämolyse	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Neutropenie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Herzerkrankungen	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Angina pectoris	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kardiogener Schock	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Myokarditis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tachykardie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Schwindel	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Grad 1 n (%)	Grad 2 n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)	Grad 5 n (%)
Augenerkrankungen	**1 (14,3)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Trockene Augen	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Photophobie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**1 (14,3)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Blähungen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Abdominelle Schmerzen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Aphthöses Geschwür	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Obstipation	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Diarrhoe	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dyspepsie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dysphagie	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gastritis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Abnormale Geräusche im Gastrointestinaltrakt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Übelkeit	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erbrechen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**3 (42,9)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Asthenie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Brustschmerzen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fatigue	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schwellung an der Infusionsstelle	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lokalisiertes Ödem	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Raumforderung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Grad 1 n (%)	Grad 2 n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)	Grad 5 n (%)
Schmerzen	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fieber (Pyrexie)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verletzung an der Impfstelle	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Immunsystems	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Saisonale Allergie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**2 (28,6)**	**3 (42,9)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Bronchitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zystitis	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gastroenteritis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hordeolum (Gerstenkorn)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Meningokokken-Infektion	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Meningokokkensepsis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Mittelohrentzündung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sinusitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zahnabszess	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infektion der oberen Atemwege	1 (14,3)	2 (28,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Harnwegsinfekt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Virale Infektion	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Virale Hautinfektion	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Virale Infektion der oberen Atemwege	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Bänderverstauchung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Grad 1 n (%)	Grad 2 n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)	Grad 5 n (%)
Postprozedurale Komplikation	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Posttraumatische Schmerzen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Untersuchungen	**1 (14,3)**	**1 (14,3)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Alanin-Aminotransferase erhöht	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
ANA-Test (Antinukleäre Antikörper) positiv	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Aspartataminotransferase erhöht	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Bilirubin-Wert erhöht	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erhöhtes Blutkreatinin	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Blutlaktatdehydrogenase erhöht	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Neutrophilenzahl erniedrigt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Dyslipidämie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypervolämie,	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypokaliämie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypophosphatämie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Eisenmangel	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	**3 (42,9)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Arthralgie	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rückenschmerzen	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Knochenschmerzen	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Flankenschmerzen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Muskelspasmen	2 (28,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Grad 1 n (%)	Grad 2 n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)	Grad 5 n (%)
Muskuloskelettale Steifheit	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Myalgie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nackenschmerzen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sehnenentzündung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Papilläres Schilddrüsenkarzinom	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	**3 (42,9)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Benommenheit	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kopfschmerzen	3 (42,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kreislaufinstabilität	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Psychiatrische Erkrankungen	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Insomnie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Unruhe	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	**1 (14,3)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Chromaturie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hämoglobinurie	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nierenkolik	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Dysmenorrhoe	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ovarialzyste	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hodenschmerzen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hodenschwellung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Grad 1 n (%)	Grad 2 n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)	Grad 5 n (%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**1 (14,3)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Husten	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dyspnoe (Luftnot)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Oropharyngeale Schmerzen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pleuraerguss	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Allergische Rhinitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rhinorrhoe	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Nächtliches Schwitzen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Petechie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hautausschlag makulopapulös	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hautläsion	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Geschwollenes Gesicht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**1 (14,3)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Nekrose in den Extremitäten	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypertonie	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Oberflächliche Venenthrombose	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Total (N =26)					
Patienten mit unerwünschten Ereignissen	**22 (84,6)**	**15 (57,7)**	**8 (30,8)**	**4 (15,4)**	**0 (0,0)**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	**1 (3,8)**	**2 (7,7)**	**2 (7,7)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Anämie	1 (3,8)	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Extravaskuläre Hämolyse	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Grad 1 n (%)	Grad 2 n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)	Grad 5 n (%)
Febrile Neutropenie	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hämolyse	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Neutropenie	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Herzerkrankungen	**1 (3,8)**	**1 (3,8)**	**1 (3,8)**	**1 (3,8)**	**0 (0,0)**
Angina pectoris	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kardiogener Schock	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)
Myokarditis	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tachykardie	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	**1 (3,8)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Schwindel	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Augenerkrankungen	**1 (3,8)**	**0 (0,0)**	**1 (3,8)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Trockene Augen	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Photophobie	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**8 (30,8)**	**4 (15,4)**	**1 (3,8)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Blähungen	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Abdominelle Schmerzen	0 (0,0)	1 (3,8)	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Aphthöses Geschwür	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Obstipation	2 (7,7)	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Diarrhoe	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dyspepsie	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dysphagie	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gastritis	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Abnormale Geräusche im Gastrointestinaltrakt	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Grad 1 n (%)	Grad 2 n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)	Grad 5 n (%)
Übelkeit	4 (15,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erbrechen	2 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**8 (30,8)**	**3 (11,5)**	**1 (3,8)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Asthenie	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Brustschmerzen	1 (3,8)	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fatigue	4 (15,4)	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schwellung an der Infusionsstelle	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lokalisiertes Ödem	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Raumforderung	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Schmerzen	2 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Fieber (Pyrexie)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verletzung an der Impfstelle	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Immunsystems	**1 (3,8)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Saisonale Allergie	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**6 (23,1)**	**12 (46,2)**	**1 (3,8)**	**2 (7,7)**	**0 (0,0)**
Bronchitis	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zystitis	0 (0,0)	2 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gastroenteritis	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hordeolum (Gerstenkorn)	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Meningokokken-Infektion	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)
Meningokokkensepsis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)
Mittelohrentzündung	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Grad 1 n (%)	Grad 2 n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)	Grad 5 n (%)
Sinusitis	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zahnabszess	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Infektion der oberen Atemwege	3 (11,5)	4 (15,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Harnwegsinfekt	0 (0,0)	1 (3,8)	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Virale Infektion	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Virale Hautinfektion	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Virale Infektion der oberen Atemwege	2 (7,7)	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	**1 (3,8)**	**1 (3,8)**	**0 (0,0)**	**1 (3,8)**	**0 (0,0)**
Bänderverstauchung	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Postprozedurale Komplikation	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)
Posttraumatische Schmerzen	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Untersuchungen	**1 (3,8)**	**3 (11,5)**	**0 (0,0)**	**1 (3,8)**	**0 (0,0)**
Alanin-Aminotransferase erhöht	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
ANA-Test (Antinukleäre Antikörper) positiv	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Aspartataminotransferase erhöht	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Bilirubin-Wert erhöht	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erhöhtes Blutkreatinin	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Blutlaktatdehydrogenase erhöht	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Neutrophilenzahl erniedrigt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	**2 (7,7)**	**2 (7,7)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Dyslipidämie	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypervolämie	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Grad 1 n (%)	Grad 2 n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)	Grad 5 n (%)
Hypokaliämie	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypophosphatämie	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Eisenmangel	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	**8 (30,8)**	**2 (7,7)**	**2 (7,7)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Arthralgie	1 (3,8)	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rückenschmerzen	3 (11,5)	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Knochenschmerzen	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Flankenschmerzen	1 (3,8)	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Muskelspasmen	2 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Muskuloskelettale Steifheit	1 (3,8)	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Myalgie	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nackenschmerzen	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sehnenentzündung	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**1 (3,8)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Papilläres Schilddrüsenkarzinom	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	**13 (50,0)**	**2 (7,7)**	**1 (3,8)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Benommenheit	2 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kopfschmerzen	12 (46,2)	2 (7,7)	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kreislaufinstabilität	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Psychiatrische Erkrankungen	**1 (3,8)**	**1 (3,8)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Insomnie	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Unruhe	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Grad 1 n (%)	Grad 2 n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)	Grad 5 n (%)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	**3 (11,5)**	**1 (3,8)**	**1 (3,8)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Chromaturie	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hämoglobinurie	2 (7,7)	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nierenkolik	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	**2 (7,7)**	**1 (3,8)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Dysmenorrhoe	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ovarialzyste	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hodenschmerzen	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hodenschwellung	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**6 (23,1)**	**3 (11,5)**	**1 (3,8)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Husten	1 (3,8)	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Dyspnoe (Luftnot)	3 (11,5)	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Oropharyngeale Schmerzen	3 (11,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Pleuraerguss	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Allergische Rhinitis	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rhinorrhoe	2 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	**5 (19,2)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Nächtliches Schwitzen	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Petechie	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hautausschlag makulopapulös	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hautläsion	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Grad 1 n (%)	Grad 2 n (%)	Grad 3 n (%)	Grad 4 n (%)	Grad 5 n (%)
Geschwollenes Gesicht	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen	**1 (3,8)**	**1 (3,8)**	**2 (7,7)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**
Nekrose in den Extremitäten	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hypertonie	1 (3,8)	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)
Oberflächliche Venenthrombose	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Anmerkungen: Die Erhaltungsdosis beträgt 1000 mg für die Kohorte 1,1600 mg für die Kohorte 2, 2400 für die Kohorte 3 und 5400 für die Kohorte 4.
Prozentangaben basieren auf der absoluten Anzahl an Patienten je Behandlungsgruppe.
Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer SOC hat, so wird er/sie nur einmal für diese SOC für die am stärksten mit der Studienmedikation zusammenhängende Kategorie gezählt. Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer bevorzugten Bezeichnung hat, so wird er/sie nur einmal für diese bevorzugte Bezeichnung für die am stärksten mit der Studienmedikation zusammenhängende Kategorie gezählt.
Therapieassoziierte UE schließen alle Ereignisse ein, die vom Prüfarzt als möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv mit der Studienmedikation zusammenhängend eingeschätzt wurden. Nicht therapieassoziierte UE umfassen alle Ereignisse, die vom Prüfarzt als nicht oder unwahrscheinlich mit der Studienmedikation zusammenhängend eingeschätzt wurden.
Alle UE wurden anhand der MedDRA Version 20.0 codiert.

In der Tabelle 4-354 ist das Auftreten von UE bis Tag 253 nach SOC und PT und nach Schweregrad dargestellt. Die Mehrheit der UE (164 von 184 UE) war vom Schweregrad 1 oder 2. 20 UE wurde der Schweregrad 3 oder 4 zugewiesen, die bei insgesamt zwölf Patienten auftraten. Davon waren acht Patienten von UE mit Schweregrad 3 betroffen, bei denen vier Patienten UE aufwiesen, die gleichzeitig auch SUE darstellten.

In Kohorte 2 traten bei insgesamt zwei Patienten (33,3 %) UE vom Schweregrad 4 auf. Dabei erlitt jeweils ein Patient einen kardiogenen Schock, eine Meningokokken-Infektion und eine postprozedurale Komplikation. In Kohorte 3 traten ebenfalls bei insgesamt zwei Patienten (28,6 %) UE vom Schweregrad 4 auf. Dabei trat in jeweils einem Fall eine Meningokokkensepsis bzw. eine erniedrigte Neutrophilenzahl auf. UE vom Schweregrad 5 wurden im Studienverlauf nicht berichtet.

Unerwünschte Ereignisse nach Kausalität

Tabelle 4-355: Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT und nach Kausalität in der Studie ALXN1210-PNH-201 (Safety Set) mit Ravulizumab

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kohorte 1 (N = 6)		Kohorte 2 (N = 6)		Kohorte 3 (N = 7)		Kohorte 4 (N = 7)		Total (N = 26)	
	Therapie-assoziiert, n (%)	Nicht therapie-asoziiert, n (%)	Therapie-assoziiert, n (%)	Nicht therapie-asoziiert, n (%)	Therapie-assoziiert, n (%)	Nicht therapie-asoziiert, n (%)	Therapie-assoziiert, n (%)	Nicht therapie-asoziiert, n (%)	Therapie-assoziiert, n (%)	Nicht therapie-asoziiert, n (%)
Patienten mit unerwünschten Ereignissen	**2 (33,3)**	**6 (100)**	**2 (33,3)**	**6 (100)**	**3 (42,9)**	**7 (100)**	**2 (28,6)**	**7 (100)**	**9 (34,6)**	**26 (100)**
Erkrankungen des Nervensystems	**1 (16,7)**	**3 (50,0)**	**1 (16,7)**	**2 (33,3)**	**1 (14,3)**	**4 (57,1)**	**2 (28,6)**	**2 (28,6)**	**5 (19,2)**	**11 (42,3)**
Kopfschmerzen	1 (16,7)	3 (50,0)	1 (16,7)	2 (33,3)	1 (14,3)	3 (42,9)	2 (28,6)	2 (28,6)	5 (19,2)	10 (38,5)
Benommenheit	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (7,7)
Kreislaufinstabilität	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**1 (16,7)**	**2 (33,3)**	**0 (0,0)**	**2 (33,3)**	**1 (14,3)**	**3 (42,9)**	**0 (0,0)**	**1 (14,3)**	**2 (7,7)**	**8 (30,8)**
Übelkeit	1 (16,7)	2 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)	4 (15,4)
Abnormale Geräusche im Gastrointestinaltrakt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)
Abdominelle Schmerzen	0 (0,0)	2 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (7,7)
Obstipation	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	2 (7,7)
Erbrechen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (7,7)
Blähungen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)
Aphthöses Geschwür	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)
Diarrhoe	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kohorte 1 (N = 6)		Kohorte 2 (N = 6)		Kohorte 3 (N = 7)		Kohorte 4 (N = 7)		Total (N = 26)	
	Therapie-assoziiert, n (%)	Nicht therapie-asoziiert, n (%)	Therapie-assoziiert, n (%)	Nicht therapie-asoziiert, n (%)	Therapie-assoziiert, n (%)	Nicht therapie-asoziiert, n (%)	Therapie-assoziiert, n (%)	Nicht therapie-asoziiert, n (%)	Therapie-assoziiert, n (%)	Nicht therapie-asoziiert, n (%)
Dyspepsie	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)
Dysphagie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (3,8)
Gastritis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**0 (0,0)**	**3 (50,0)**	**1 (16,7)**	**2 (33,3)**	**1 (14,3)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**3 (42,9)**	**2 (7,7)**	**8 (30,8)**
Asthenie	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)
Schwellung an der Infusionsstelle	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)
Fatigue	0 (0,0)	3 (50,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (15,4)
Brustschmerzen	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (7,7)
Schmerzen	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	2 (7,7)
Lokalisiertes Ödem	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (3,8)
Raumforderung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)
Fieber (Pyrexie)	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)
Verletzung an der Impfstelle	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (3,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**0 (0,0)**	**3 (50,0)**	**0 (0,0)**	**5 (83,3)**	**1 (14,3)**	**5 (71,4)**	**0 (0,0)**	**4 (57,1)**	**1 (3,8)**	**17 (65,4)**
Meningokokkensepsis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kohorte 1 (N = 6)		Kohorte 2 (N = 6)		Kohorte 3 (N = 7)		Kohorte 4 (N = 7)		Total (N = 26)	
	Therapie-assoziiert, n (%)	Nicht therapie-asoziiert, n (%)	Therapie-assoziiert, n (%)	Nicht therapie-asoziiert, n (%)	Therapie-assoziiert, n (%)	Nicht therapie-asoziiert, n (%)	Therapie-assoziiert, n (%)	Nicht therapie-asoziiert, n (%)	Therapie-assoziiert, n (%)	Nicht therapie-asoziiert, n (%)
Infektion der oberen Atemwege	0 (0,0)	2 (33,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	3 (42,9)	0 (0,0)	7 (26,9)
Virale Infektion der oberen Atemwege	0 (0,0)	2 (33,3)	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (11,5)
Zystitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	2 (7,7)
Bronchitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)
Gastroenteritis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)
Hordeolum (Gerstenkorn)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)
Meningokokken-Infektion	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)
Mittelohrentzündung	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)
Sinusitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)
Zahnabszess	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)
Harnwegsinfekt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)
Virale Infektion	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (3,8)
Virale Hautinfektion	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (3,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	**0 (0,0)**	**3 (50,0)**	**1 (16,7)**	**1 (16,7)**	**0 (0,0)**	**2 (28,6)**	**0 (0,0)**	**3 (42,9)**	**1 (3,8)**	**9 (34,6)**
Myalgie	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)
Rückenschmerzen	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	3 (11,5)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kohorte 1 (N = 6)		Kohorte 2 (N = 6)		Kohorte 3 (N = 7)		Kohorte 4 (N = 7)		Total (N = 26)	
	Therapie-assoziiert, n (%)	Nicht therapie-asoziiert, n (%)	Therapie-assoziiert, n (%)	Nicht therapie-asoziiert, n (%)	Therapie-assoziiert, n (%)	Nicht therapie-asoziiert, n (%)	Therapie-assoziiert, n (%)	Nicht therapie-asoziiert, n (%)	Therapie-assoziiert, n (%)	Nicht therapie-asoziiert, n (%)
Arthralgie	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	2 (7,7)
Flankenschmerzen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (7,7)
Muskelspasmen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	2 (7,7)
Muskuloskelettale Steifheit	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (7,7)
Knochenschmerzen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (3,8)
Nackenschmerzen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)
Sehnenentzündung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	**0 (0,0)**	**3 (50,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**1 (14,3)**	**1 (14,3)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**1 (3,8)**	**4 (15,4)**
Hautläsion	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)
Nächtliches Schwitzen	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)
Petechie	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)
Hautausschlag makulopapulös	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)
Geschwollenes Gesicht	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	**0 (0,0)**	**1 (16,7)**	**1 (16,7)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**2 (28,6)**	**1 (3,8)**	**3 (11,5)**
Neutropenie	0 (0,0)	1 (16,7)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (28,6)	1 (3,8)	3 (11,5)
Anämie	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kohorte 1 (N = 6)		Kohorte 2 (N = 6)		Kohorte 3 (N = 7)		Kohorte 4 (N = 7)		Total (N = 26)	
	Therapie-assoziiert, n (%)	Nicht therapie-asoziiert, n (%)	Therapie-assoziiert, n (%)	Nicht therapie-asoziiert, n (%)	Therapie-assoziiert, n (%)	Nicht therapie-asoziiert, n (%)	Therapie-assoziiert, n (%)	Nicht therapie-asoziiert, n (%)	Therapie-assoziiert, n (%)	Nicht therapie-asoziiert, n (%)
Extravaskuläre Hämolyse	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (3,8)
Febrile Neutropenie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (3,8)
Hämolyse	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)
Gefäßerkrankungen	**1 (16,7)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**1 (16,7)**	**0 (0,0)**	**1 (14,3)**	**0 (0,0)**	**1 (14,3)**	**1 (3,8)**	**3 (11,5)**
Oberflächliche Venenthrombose	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)
Hypertonie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	2 (7,7)
Nekrose in den Extremitäten	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**0 (0,0)**	**3 (50,0)**	**0 (0,0)**	**1 (16,7)**	**0 (0,0)**	**3 (42,9)**	**0 (0,0)**	**1 (14,3)**	**0 (0,0)**	**8 (30,8)**
Dyspnoe (Luftnot)	0 (0,0)	3 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	4 (15,4)
Oropharyngeale Schmerzen	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (11,5)
Husten	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (28,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (7,7)
Rhinorrhoe	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (7,7)
Pleuraerguss	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)
Allergische Rhinitis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)
Untersuchungen	**0 (0,0)**	**2 (33,3)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**1 (14,3)**	**0 (0,0)**	**2 (28,6)**	**0 (0,0)**	**5 (19,2)**

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kohorte 1 (N = 6)		Kohorte 2 (N = 6)		Kohorte 3 (N = 7)		Kohorte 4 (N = 7)		Total (N = 26)	
	Therapie-assoziiert, n (%)	Nicht therapie-asoziiert, n (%)	Therapie-assoziiert, n (%)	Nicht therapie-asoziiert, n (%)	Therapie-assoziiert, n (%)	Nicht therapie-asoziiert, n (%)	Therapie-assoziiert, n (%)	Nicht therapie-asoziiert, n (%)	Therapie-assoziiert, n (%)	Nicht therapie-asoziiert, n (%)
Alanin-Aminotransferase erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (3,8)
ANA-Test (Antinukleäre Antikörper) positiv	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)
Aspartataminotransferase erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (3,8)
Bilirubin-Wert erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (3,8)
Erhöhtes Blutkreatinin	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)
Blutlaktatdehydrogenase erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (3,8)
Neutrophilenzahl erniedrigt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	**0 (0,0)**	**1 (16,7)**	**0 (0,0)**	**2 (33,3)**	**0 (0,0)**	**1 (14,3)**	**0 (0,0)**	**1 (14,3)**	**0 (0,0)**	**5 (19,2)**
Hämoglobinurie	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	3 (11,5)
Chromaturie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)
Nierenkolik	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	**0 (0,0)**	**3 (50,0)**	**0 (0,0)**	**1 (16,7)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**4 (15,4)**
Dyslipidämie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)
Hypervolämie	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)
Hypokaliämie	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kohorte 1 (N = 6)		Kohorte 2 (N = 6)		Kohorte 3 (N = 7)		Kohorte 4 (N = 7)		Total (N = 26)	
	Therapie-assoziiert, n (%)	Nicht therapie-asoziiert, n (%)	Therapie-assoziiert, n (%)	Nicht therapie-asoziiert, n (%)	Therapie-assoziiert, n (%)	Nicht therapie-asoziiert, n (%)	Therapie-assoziiert, n (%)	Nicht therapie-asoziiert, n (%)	Therapie-assoziiert, n (%)	Nicht therapie-asoziiert, n (%)
Hypophosphatämie	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)
Eisenmangel	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)
Herzerkrankungen	**0 (0,0)**	**1 (16,7)**	**0 (0,0)**	**2 (33,3)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**3 (11,5)**
Angina pectoris	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)
Kardiogener Schock	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)
Myokarditis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)
Tachykardie	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**2 (33,3)**	**0 (0,0)**	**1 (14,3)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**3 (11,5)**
Bänderverstauchung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)
Postprozedurale Komplikation	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)
Posttraumatische Schmerzen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)
Augenerkrankungen	**0 (0,0)**	**1 (16,7)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**1 (14,3)**	**0 (0,0)**	**2 (7,7)**
Trockene Augen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (3,8)
Photophobie	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)
Psychiatrische Erkrankungen	**0 (0,0)**	**1 (16,7)**	**0 (0,0)**	**1 (16,7)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**2 (7,7)**

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kohorte 1 (N = 6)		Kohorte 2 (N = 6)		Kohorte 3 (N = 7)		Kohorte 4 (N = 7)		Total (N = 26)	
	Therapie-assoziiert, n (%)	Nicht therapie-asoziiert, n (%)	Therapie-assoziiert, n (%)	Nicht therapie-asoziiert, n (%)	Therapie-assoziiert, n (%)	Nicht therapie-asoziiert, n (%)	Therapie-assoziiert, n (%)	Nicht therapie-asoziiert, n (%)	Therapie-assoziiert, n (%)	Nicht therapie-asoziiert, n (%)
Insomnie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)
Unruhe	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	**0 (0,0)**	**1 (16,7)**	**0 (0,0)**	**1 (16,7)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**2 (7,7)**
Dysmenorrhoe	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)
Ovarialzyste	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)
Hodenschmerzen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)
Hodenschwellung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	**0 (0,0)**	**1 (16,7)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**1 (3,8)**
Schwindel	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)
Erkrankungen des Immunsystems	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**1 (14,3)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**1 (3,8)**
Saisonale Allergie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**1 (14,3)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**1 (3,8)**
Papilläres Schilddrüsenkarzinom	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)

Anmerkungen: Die Erhaltungsdosis beträgt 1000 mg für die Kohorte 1,1600 mg für die Kohorte 2,2400 für die Kohorte 3 und 5400 für die Kohorte 4.
Prozentangaben basieren auf der absoluten Anzahl an Patienten je Behandlungsgruppe.

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kohorte 1 (N = 6)		Kohorte 2 (N = 6)		Kohorte 3 (N = 7)		Kohorte 4 (N = 7)		Total (N = 26)	
	Therapie-assoziiert, n (%)	Nicht therapie-asoziiert, n (%)	Therapie-assoziiert, n (%)	Nicht therapie-asoziiert, n (%)	Therapie-assoziiert, n (%)	Nicht therapie-asoziiert, n (%)	Therapie-assoziiert, n (%)	Nicht therapie-asoziiert, n (%)	Therapie-assoziiert, n (%)	Nicht therapie-asoziiert, n (%)
Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer SOC hat, so wird er/sie nur einmal für diese SOC für die am stärksten mit der Studienmedikation zusammenhängende Kategorie gezählt. Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer bevorzugten Bezeichnung hat, so wird er/sie nur einmal für diese bevorzugte Bezeichnung für die am stärksten mit der Studienmedikation zusammenhängende Kategorie gezählt. Therapieassoziierte UE schließen alle Ereignisse ein, die vom Prüfarzt als möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv mit der Studienmedikation zusammenhängend eingeschätzt wurden. Nicht therapieassoziierte UE umfassen alle Ereignisse, die vom Prüfarzt als nicht oder unwahrscheinlich mit der Studienmedikation zusammenhängend eingeschätzt wurden. Alle UE wurden anhand der MedDRA Version 20.0 codiert.										

Tabelle 4-355 zeigt das Auftreten von UE bis Tag 253 nach SOC und PT und nach Kausalität. Die Mehrheit der UE (167 von 184 UE) wurde als nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend eingeschätzt. 17 UE, von denen insgesamt neun Patienten betroffen waren, wurden als möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv in Zusammenhang mit der Therapie stehend bewertet. Darunter fielen Schwellungen an der Infusionsstelle (definitiv therapieassoziiert) und Hautläsionen (möglicherweise therapieassoziiert), von denen Patient 0433-001 in Kohorte 3 berichtete sowie das SUE Meningokokkensepsis (möglicherweise therapieassoziiert), von dem Patient 0272-004 in Kohorte 3 betroffen war. Weitere möglicherweise oder wahrscheinlich therapieassoziierten UE waren Myalgie, Neutropenie, oberflächliche Venenthrombose, Kopfschmerzen, Übelkeit, Asthenie und gastrointestinale Geräusche.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Kausalität

Tabelle 4-356: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT und nach Kausalität in der Studie ALXN1210-PNH-201 (Safety Set) mit Ravulizumab

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kohorte 1 (N = 6)		Kohorte 2 (N = 6)		Kohorte 3 (N =7)		Kohorte 4 (N = 7)		Total (N = 26)	
	Therapie-assoziiert, n (%)	Nicht therapie-asoziiert, n (%)	Therapie-assoziiert, n (%)	Nicht therapie-asoziiert, n (%)	Therapie-assoziiert, n (%)	Nicht therapie-asoziiert, n (%)	Therapie-assoziiert, n (%)	Nicht therapie-asoziiert, n (%)	Therapie-assoziiert, n (%)	Nicht therapie-asoziiert, n (%)
Patienten mit SUE	**0 (0,0)**	**2 (33,3)**	**0 (0,0)**	**2 (33,3)**	**1 (14,3)**	**3 (42,9)**	**0 (0,0)**	**1 (14,3)**	**1 (3,8)**	**8 (30,8)**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**2 (33,3)**	**1 (14,3)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**1 (3,8)**	**2 (7,7)**
Meningokokkensepsis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)	0 (0,0)
Meningokokken-Infektion	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)
Harnwegsinfekt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	**0 (0,0)**	**1 (16,7)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**1 (14,3)**	**0 (0,0)**	**2 (7,7)**
Febrile Neutropenie	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)
Hämolyse	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	1 (3,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**1 (14,3)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**1 (3,8)**
Übelkeit	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**0 (0,0)**	**1 (16,7)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**1 (3,8)**

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kohorte 1 (N = 6)		Kohorte 2 (N = 6)		Kohorte 3 (N =7)		Kohorte 4 (N = 7)		Total (N = 26)	
	Therapie-assoziiert, n (%)	Nicht therapie-asoziiert, n (%)	Therapie-assoziiert, n (%)	Nicht therapie-asoziiert, n (%)	Therapie-assoziiert, n (%)	Nicht therapie-asoziiert, n (%)	Therapie-assoziiert, n (%)	Nicht therapie-asoziiert, n (%)	Therapie-assoziiert, n (%)	Nicht therapie-asoziiert, n (%)
Fieber (Pyrexie)	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**1 (16,7)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**1 (3,8)**
Postprozedurale Komplikation	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**1 (14,3)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**1 (3,8)**
Papilläres Schilddrüsenkarzinom	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)
Erkrankungen des Nervensystems	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**1 (14,3)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**1 (3,8)**
Kopfschmerzen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**1 (14,3)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**0 (0,0)**	**1 (3,8)**
Hautausschlag makulopapulös	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,8)

Anmerkungen: Die Erhaltungsdosis beträgt 1000 mg für die Kohorte 1,1600 mg für die Kohorte 2, 2400 für die Kohorte 3 und 5400 für die Kohorte 4.
Prozentangaben basieren auf der absoluten Anzahl an Patienten je Behandlungsgruppe.
Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer SOC hat, so wird er/sie nur einmal für diese SOC für die am stärksten mit der Studienmedikation zusammenhängende

Systemorganklassen Bevorzugte Bezeichnung	Kohorte 1 (N = 6)		Kohorte 2 (N = 6)		Kohorte 3 (N =7)		Kohorte 4 (N = 7)		Total (N = 26)	
	Therapie-assoziiert, n (%)	Nicht therapie-asoziiert, n (%)	Therapie-assoziiert, n (%)	Nicht therapie-asoziiert, n (%)	Therapie-assoziiert, n (%)	Nicht therapie-asoziiert, n (%)	Therapie-assoziiert, n (%)	Nicht therapie-asoziiert, n (%)	Therapie-assoziiert, n (%)	Nicht therapie-asoziiert, n (%)
Kategorie gezählt. Wenn ein Patient mehr als ein Ereignis einer bevorzugten Bezeichnung hat, so wird er/sie nur einmal für diese bevorzugte Bezeichnung für die am stärksten mit der Studienmedikation zusammenhängende Kategorie gezählt. Therapieassoziierte UE schließen alle Ereignisse ein, die vom Prüfarzt als möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv mit der Studienmedikation zusammenhängend eingeschätzt wurden. Nicht therapieassoziierte UE umfassen alle Ereignisse, die vom Prüfarzt als nicht oder unwahrscheinlich mit der Studienmedikation zusammenhängend eingeschätzt wurden. Alle UE wurden anhand der MedDRA Version 20.0 codiert.										

Tabelle 4-356 zeigt das Auftreten von SUE bis Tag 253 nach SOC und PT und nach Kausalität. Die SUE wurden als nicht therapieassoziiert beurteilt. Eine Ausnahme stellte die Meningokokkensepsis dar, die als möglicherweise mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend eingeschätzt wurde.

Immunogenität

Keiner der Patienten wurde während der PEP positiv auf ADA getestet.

4.3.2.3.3.8 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.10.***

Bei den Studien ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 handelt es sich um einarmige, offene Studien der Phase 1b und der Phase 2. Aufgrund der jeweils geringen Patientenzahl in der gesamten Studienpopulation sowie in den einzelnen Kohorten wurde für diese weiteren Untersuchungen auf Subgruppenanalysen verzichtet.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

4.3.2.4.1 Hämolyse

Hämolyse wurde in den Studien ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 anhand des LDH-Spiegels der Patienten gemessen. Dabei wurde der Anteil der Patienten, die LDH-N (LDH-Spiegel $\leq$ ULN) bzw. eine annähernde LDH-N (LDH-Spiegel $\leq$ 1,5-fach ULN) erreichten, sowie die Veränderung des LDH-Spiegels im Vergleich zur Baseline untersucht.

Zu Beginn der Studie hatten alle Patienten einen deutlich erhöhten LDH-Spiegel über ULN. In der Studie ALXN1210-PNH-103 erreichte bereits an Tag 15 der erste Patient LDH-N. Der Anteil der Patienten mit LDH-N stieg bis Tag 169 rapide auf 61,5 % an. Ähnlich erreichten auch in der Studie ALXN1210-PNH-201 bereits an Tag 15 11,5 % der Patienten LDH-N. An Tag 57 hatten bereits mehr als die Hälfte der Patienten (53,8 %) LDH-N erreicht. Dieser Anteil an Patienten blieb bis Tag 253 bzw. 281 weitestgehend stabil.

Noch deutlicher zeigte sich die Verbesserung der Hämolyse im Anteil der Patienten mit annähernder LDH-N. Hier erreichte in der Studie ALXN1210-PNH-103 bereits an Tag 8 der

erste Patient einen LDH-Spiegel von ≤ 1,5-fach ULN. Der Anteil der Patienten mit annähernder LDH-N stieg im weiteren Studienverlauf rapide an und betrug an Tag 43 bereits 92,3 %. Bis Tag 169 blieb dieser Anteil stabil. In der Studie ALXN1210-PNH-201 erreichte ebenfalls bereits zur ersten Visite an Tag 7 der erste Patient eine annähernde LDH-N. Auch hier stieg der Anteil der Patienten mit einem LDH-Spiegel von ≤ 1,5-fach ULN rapide an und erreichte an Tag 43 bereits 92,3 %. An Tag 253 betrug dieser Patientenanteil noch 88,5 % und in Kohorte 4 an Tag 281 85,7 %.

Des Weiteren war zu allen Visiten unter der Behandlung mit Ravulizumab eine statistisch signifikante Verringerung des mittleren LDH-Spiegels im Vergleich zur Baseline und damit eine Verbesserung der Hämolyse der Patienten zu beobachten ($p \leq 0,0313$).

4.3.2.4.2 Transfusionsvermeidung

Für den Endpunkt Transfusionsvermeidung wurde in den Studien ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 der Anteil der Patienten, die im Jahr vor Studienbeginn eine Transfusion mit EK erhalten hatten und unter der Behandlung mit Ravulizumab Transfusionsvermeidung erreichten, analysiert. Außerdem wurde die Anzahl der im Studienverlauf verabreichten Transfusionen und EK-Einheiten ermittelt.

In der Studie ALXN1210-PNH-103 konnte unter der Behandlung mit Ravulizumab bei 60 % der Patienten, die im Jahr vor Studienbeginn eine Transfusion benötigt hatten, eine Transfusionsvermeidung erzielt werden. In der Studie ALXN1210-PNH-201 erreichte fast die Hälfte der Patienten (42,9 %) mit Transfusionsbedarf im Jahr vor Studienbeginn unter der Behandlung mit Ravulizumab Transfusionsvermeidung.

Lediglich 2 Patienten (15,4 %) benötigten im Verlauf der Studie ALXN1210-PNH-103 unter der Behandlung mit Ravulizumab eine bzw. zwei Transfusionen. In der Studie ALXN1210-PNH-201 erhielten 5 der insgesamt 26 Patienten (19,2 %) im Behandlungsverlauf im Mittel (SD) 6,8 (8,3) Transfusionen.

Insgesamt benötigte in den beiden Studien ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 im Verlauf der Behandlung mit Ravulizumab jeweils nur ein geringer Anteil der Patienten im Behandlungsverlauf Transfusionen. Dabei wurde bei ca. der Hälfte der Patienten, die vor Behandlungsbeginn transfusionsbedürftig waren, eine Transfusionsvermeidung erzielt.

4.3.2.4.3 Klinische Manifestationen der PNH

Klinische Manifestationen der PNH wurden in den Studien ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 anhand der Einschätzung des Vorhandenseins der Symptome Brustschmerzen, abdominelle Schmerzen, Dyspnoe, Dysphagie, Fatigue und erektile Dysfunktion durch den Prüfarzt erhoben.

In der Studie ALXN1210-PNH-103 war bei einer Mehrheit der Patienten, bei denen laut Einschätzung des Prüfarztes die Symptome Brustschmerzen, abdominelle Schmerzen und Dysphagie zur Baseline vorlagen, das jeweilige Symptom zum Ende der Studie an Tag 163 nicht mehr vorhanden. In der Studie ALXN1210-PNH-201 zeigten sich unter der Behandlung mit Ravulizumab ebenfalls Verbesserungen der Symptomatik. So waren die Symptome Brustschmerzen, abdominelle Schmerzen und Dysphagie an Tag 253 bei keinem Patienten mehr vorhanden, bei denen diese Symptome zur Baseline zu beobachten gewesen waren. Auch die Symptome Dyspnoe, Fatigue und erektile Dysfunktion lagen an Tag 253 bei der Mehrheit der zur Baseline davon betroffenen Patienten nicht mehr vor. Das Neuauftreten von Symptomen wurde nur in Einzelfällen zu einzelnen Studienvisiten beobachtet.

Somit zeigte sich in den Studien ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 unter der Behandlung mit Ravulizumab eine Verbesserung der mit PNH assoziierten Symptomatik.

4.3.2.4.4 Fatigue

Fatigue wurde in den Studien ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 anhand des FACIT-Fatigue-Skala gemessen.

Sowohl in der Studie ALXN-1210-PNH-103 als auch in der Studie ALXN1210-PNH-201 wurde für alle untersuchten Visiten unter der Behandlung mit Ravulizumab ein statistisch signifikanter Anstieg der absoluten FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte im Vergleich zur Baseline und damit eine statistisch signifikante Verbesserung der Fatigue beobachtet. Diese Verbesserung der Fatigue wurde zudem in beiden Studien durch die Analyse der Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert anhand des MMRM bestätigt.

4.3.2.4.5 Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse

In der Studie ALXN1210-PNH-103 kam es bei keinem Patienten zu einem schweren unerwünschten Ereignis. In der ALXN1210-PNH-201 kam es bei drei Patienten zu einem schweren unerwünschten Ereignis, davon bei einem in Kohorte 2 und bei zwei in Kohorte 4.

4.3.2.4.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Studien ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 anhand der Bewertungsskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben.

Für den allgemeinen Gesundheitsstatus (Subskala *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität*) wurde für beide Studien zu allen erfassten Studienvisiten ein Anstieg der Skalenwerte relativ zur Baseline und damit eine Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus sowie der Lebensqualität beobachtet. Ebenso wurde für die Funktionsskalen (*Körperliche Funktion, Rollenfunktion, Emotionale Funktion, Soziale Funktion*) zu allen erfassten

Studienvisiten ein Anstieg der Skalenwerte und damit eine Verbesserung aller betrachteten Funktionen beobachtet. Diese Verbesserung des allgemeinen Gesundheitsstatus und der betrachteten Funktionen wurde zudem in beiden Studien durch die Analyse der Veränderung zur Baseline in den entsprechenden Skalen anhand des MMRM bestätigt.

In der Studie ALXN1210-PNH-103 wurden auch für die Symptomskalen *Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation, Diarrhö* sowie für die Subskala *Finanzielle Schwierigkeiten* sowohl deskriptiv als auch anhand der MMRM-Analyse zu beiden erfassten Studienvisiten Verbesserungen im Vergleich zur Baseline beobachtet. In der Studie ALXN1210-PNH-201 konnte zu den meisten Studienvisiten und den meisten Symptomen bzw. Anzeichen eine Verbesserung beobachtet werden.

Insgesamt zeigten sich unter der Behandlung mit Ravulizumab in den beiden Studien ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 anhand der Skalen des EORTC QLQ-C30 im Studienverlauf statistisch signifikante Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, des Funktionsniveaus sowie der Symptomatik ($p \leq 0{,}0458$).

4.3.2.4.7 Unerwünschte Ereignisse

In der Studie ALXN1210-PNH-103 erlebten bis Woche 24 92,3 % aller Patienten insgesamt 63 UE. Die Mehrheit der Patienten erlebte UE mit dem Schweregrad 1 (84,6 %, insgesamt 37 Ereignisse) oder 2 (38,5 %, insgesamt 19 Ereignisse). Die Mehrheit der UE war nicht mit der Therapie assoziiert (52 der insgesamt 63 Ereignisse). Es wurden keine UE, die zum Behandlungsabbruch oder Tod führten, beobachtet. Auch SUE traten in der Studie ALXN1210-PNH-103 nicht auf. Außerdem entwickelte keiner der Patienten im Studienverlauf ADA.

In der Studie ALXN1210-PNH-201 erlebten alle 26 Patienten bis Tag 253 mindestens ein UE (insgesamt 184 Ereignisse). Auch hier war die Mehrheit der UE vom Schweregrad 1 (84,6 % der Patienten, 106 der insgesamt 184 Ereignisse) oder 2 (57,7 % der Patienten, 58 der insgesamt 184 Ereignisse). Die Mehrheit der UE stand nicht in Zusammenhang mit der Studienmedikation (167 der insgesamt 184 Ereignisse). Es traten keine UE auf, die zum Behandlungsabbruch oder Tod führten. Bei insgesamt acht Patienten (30,8 %) traten SUE auf, die jedoch alle während der Studiendauer behoben werden konnten. Auch in der Studie ALXN1210-PNH-201 wurden im Studienverlauf bei keinem der Patienten ADA nachgewiesen.

Somit zeigte sich die Behandlung mit Ravulizumab als gut verträglich und Ravulizumab wies in den beiden Studien ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 ein gutes Sicherheitsprofil auf.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab wurden die Studienunterlagen der pivotalen randomisierten, kontrollierten klinischen Zulassungsstudien der Phase 3 ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 sowie zweier weiterer offener Interventionsstudien, ALXN1210-PNH-103 (Phase 1b) und ALXN1210-PNH-201 (Phase 2), herangezogen.

Evidenzstufe

Die Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 sind randomisierte, aktiv kontrollierte Interventionsstudien und entsprechen damit der besten verfügbaren Evidenzstufe Ib. Dies trifft insbesondere jeweils für die randomisierte Behandlungsphase (PEP) zu, in der die Patienten insgesamt 183 Tage (26 Wochen) nach randomisierter Zuteilung entweder mit Ravulizumab oder mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab behandelt wurden. Nach Einschätzung des G-BA im Beratungsgespräch vom 22. Februar 2019 wird im vorliegenden Anwendungsgebiet im Rahmen einer Studie eine Behandlungsdauer von 26 Wochen als angemessen erachtet (5). In der bis zu zwei Jahren andauernden EP werden alle Patienten mit Ravulizumab behandelt, um Langzeiteffekte der Behandlung mit Ravulizumab zu untersuchen.

Die weiteren Untersuchungen ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 sind nicht randomisierte Dosis-Eskalationsstudien mit mehreren Kohorten und entsprechen damit der Evidenzstufe IIb. Sie werden als supportive Informationsquellen für die Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab herangezogen, um die Evidenz zur Wirksamkeit von Ravulizumab bei der sehr seltenen Erkrankung PNH möglichst vollumfänglich darzustellen.

Studienqualität und Verzerrungspotenzial

Die Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 sind offene, randomisierte, aktiv kontrollierte Studien der Phase 3. Die Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität beider Studien wurde anhand des CONSORT-Statements (siehe Anhang 4-E) überprüft und für hoch bewertet.

Für beide Studien liegen Studienberichte für die PEP vor. Da vom G-BA im Beratungsgespräch vom 22. Februar 2019 im Hinblick auf den chronischen Krankheitsverlauf der PNH zur Beurteilung von Langzeiteffekten eine Nachbeobachtungszeit von weiteren 26 Wochen empfohlen wurde (5), wurden die Daten der ersten 26 Wochen der EP ebenfalls im Nutzendossier dargestellt. Somit liegt im vorliegenden Nutzendossier Evidenz zu Langzeiteffekten der Behandlung mit Ravulizumab für einen Zeitraum von bis zu 52 Wochen vor.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 wurde anhand der Cochrane-Kriterien im Anhang 4-F überprüft. Beide Studien waren nicht verblindet. Das offene Studiendesign begründet sich auf den Unterschieden in der Infusionshäufigkeit zwischen den beiden untersuchten Behandlungen. Die Gabe der Studienmedikation als intravenöse Infusionen erfolgte als Erhaltungsdosis bei Ravulizumab alle acht Wochen, bei Eculizumab dagegen alle zwei Wochen. Eine Verblindung von Patienten und behandelnden Personen hätte daher eine Verabreichung einer Reihe von Placebo-Infusionen in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe erfordert, um dem Dosierungsschema von Eculizumab zu gleichen, und war somit nicht im Interesse der Patienten. Während der EP wurden alle Patienten mit Ravulizumab behandelt, sodass für diese Phase kein Kontrollarm mehr gegeben war. Daher wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene insgesamt als hoch eingeschätzt.

Die weiteren Untersuchungen ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 wurden nach bester klinischer Praxis laut Studienprotokoll durchgeführt. Damit ist die Studienqualität als hoch einzuschätzen. Aufgrund des offenen, nicht randomisierten Studiendesigns ist das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse dieser beiden weiteren Untersuchungen auf Studienebene als hoch einzuschätzen. Für beide Studien liegen jeweils Studienberichte für die PEP bis Tag 169 bzw. Tag 281 vor. Für die Daten der EP liegen noch keine Auswertungen vor.

Validität der Endpunkte

Die Validität der im Nutzendossier dargestellten Endpunkte ist als hoch einzuschätzen. Der Endpunkt Hämolyse, gemessen anhand der Veränderung des LDH-Spiegels, bildet das charakteristische Merkmal der PNH sowie die direkte Konsequenz des Pathomechanismus ab. Beim Endpunkt Durchbruchhämolyse handelt es sich um eine krankheitsspezifische Komplikation, die in dieser Form nur bei PNH-Patienten unter Behandlung mit einem Komplementinhibitor auftreten kann. Nur anhand der spezifischen Kombination von Symptomatik mit dem pathophysiologischen Parameter der Hämolyse (LDH) können in der klinischen Praxis valide Entscheidungen über einen zusätzlichen patientenindividuellen Therapiebedarf getroffen werden. Durch eine geringere Häufigkeit von Durchbruchhämolysen kann das Auftreten von schwerwiegenden Symptomen und Folgeschäden vermieden und somit der durch diese Komplikationen bedingte Therapiebedarf verringert werden. Damit ist der Endpunkt Durchbruchhämolyse ein valider Endpunkt zur Bewertung der Wirksamkeit von Ravulizumab im hier vorliegenden Anwendungsgebiet PNH. Auch die Endpunkte Transfusionsvermeidung, klinische Manifestationen der PNH, Fatigue, Hämoglobin-Stabilisierung und schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse repräsentieren charakteristische mit PNH assoziierte Komplikationen und Symptome und stellen somit ebenfalls valide Endpunkte zur Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab im Anwendungsgebiet PNH dar.

Zur Erfassung von Fatigue und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mit FACIT-Fatigue und EORTC QLQ-C30 validierte und anerkannte Messinstrumente eingesetzt. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung PNH ist eine Validierung dieser Messinstrumente für

den Einsatz bei PNH-Patienten nach den höchsten methodischen Standards nicht möglich. Dennoch liegt Evidenz vor, dass die Items und Antwortmöglichkeiten der FACIT-Fatigue-Skala und des EORTC QLQ-C30 relevante und wichtige Symptome, das alltägliche Funktionsniveau sowie den Gesundheitszustand und die Lebensqualität von PNH-Patienten adäquat abbilden (47).

Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen

Die Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 sind randomisierte, aktiv kontrollierte Interventionsstudien und entsprechen damit der besten verfügbaren Evidenzstufe Ib. Die Dauer der randomisierten Behandlungsphase von 183 Tagen (26 Wochen) wird als angemessen erachtet. Beide Studien waren aufgrund ethischer Überlegungen nicht verblindet. Da dadurch das in den Studien angewendete Therapieregime, einschließlich der Häufigkeit von Infusionen, exakt den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation entspricht (16, 117), ist die Aussagekraft der Ergebnisse aus den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 dennoch als hoch einzuschätzen. Auch die im Nutzendossier dargestellten weiteren Untersuchungen ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 weisen eine hohe Studienqualität auf und liefern damit supportive Evidenz für den Zusatznutzen von Ravulizumab. Insgesamt ist die Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise für einen Zusatznutzen von Ravulizumab als hoch zu bewerten.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*

- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ravulizumab basiert auf den randomisierten, aktiv kontrollierten Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 sowie den offenen Dosis-Eskalationsstudien ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201. Tabelle 4-357 gibt einen Überblick über alle im Nutzendossier eingeschlossenen Studienendpunkte aus den RCT und weiteren Untersuchungen mit Ravulizumab. Die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für patientenrelevante Endpunkte der Morbidität und Lebensqualität aus den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 sind in Tabelle 4-358 zusammengefasst.

Tabelle 4-357: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte aus RCT und weiteren Untersuchungen mit Ravulizumab

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	ALXN1210-PNH-301	ALXN1210-PNH-302	ALXN1210-PNH-103	ALXN1210-PNH-201
Mortalität	–		–	–	–	–
Morbidität	Hämolyse	Prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels	X[2]	X[1]	X[1]	X[1]
		Patientenanteil mit LDH-N (≤ 1-fach ULN)	X[1]	X*	X	X
		Patientenanteil mit LDH ≤ 1,5-fach ULN	–	–	X	X
		Zeit bis LDH-N	X*	–	–	–
	Durchbruchhämolyse	Patientenanteil mit Durchbruchhämolyse	X[2]	X[2]	–	–
	Transfusionsvermeidung	Patientenanteil mit Transfusionsvermeidung	X[1]	X[2]	X[E]	X[E]
		Anzahl transfundierter EK-Einheiten	X*	X*	X	X
	Klinische Manifestationen der PNH	Veränderung klinischer Manifestationen, vom Patienten berichtet (PNH-Symptomfragebogen)	X[E]	X[E]	–	–
		Veränderung klinischer Manifestationen, Einschätzung durch den Prüfarzt	X*	X*	X[2]	X[2]
	Fatigue	FACIT-Fatigue-Skala	X[2]	X[2]	X[E]	X[E]
	Hämoglobin-Stabilisierung	Patientenanteil mit Hämoglobin-Stabilisierung (kein Absinken um ≥ 2 g/dL relativ zur Baseline, Transfusionsvermeidung)	X[2]	X[2]	–	–
	Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse	Inzidenz von MAVE	X*	X*	X[E]	X[E]
Lebensqualität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	EORTC QLQ-C30	X*	X*	X[E]	X[E]
Sicherheit	UE und SUE	Inzidenz von UE und SUE	X	X	X	X
	Immunogenität	ADA	X	X	X	X

X[1]: (Co-)Primärer Endpunkt
X[2]: Wichtiger sekundärer Endpunkt
X*: Weiterer sekundärer Endpunkt
X[E]: Explorativer Endpunkt
X: Endpunkt wurde erhoben

Tabelle 4-358: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für patientenrelevante Endpunkte der Morbidität und Lebensqualität zum Ende der PEP aus RCT (FAS) mit Ravulizumab

Studie	Ravulizumab	Eculizumab	Behandlungseffekt	NIM	Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab[a]	Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität						
Hämolyse						
LDH-N						Nicht quantifizierbar
ALXN1210-PNH-301	Adj. Prävalenz = 0,536 95 %-KI = [0,459; 0,612]	Adj. Prävalenz = 0,494 95 %-KI = [0,417; 0,570]	OR = 1,187 95 %-KI = [0,796; 1,769]	0,39	Ja	
ALXN1210-PNH-302	Adj. Prävalenz = 0,608 95 %-KI = [0,508; 0,700]	Adj. Prävalenz = 0,568 95 %-KI = [0,467; 0,664]	OR = 1,179 95 %-KI = [0,737; 1,887]	–	–	
Prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline						
ALXN1210-PNH-301	LS-Mittelwert = –76,84 SEM = 1,582 95 %-KI = [–79,96; –73,73]	LS-Mittelwert = –76,02 SEM = 1,617 95 %-KI = [–79,20; –72,83]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = –0,83 SEM = 2,227 95 %-KI = [–5,21; 3,56]	20	Ja	
ALXN1210-PNH-302	LS-Mittelwert = –0,82 SEM = 3,033 95 %-KI = [–7,75; 6,11]	LS-Mittelwert = 8,39 SEM = 3,041 95 %-KI = [1,47; 15,32]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = –9,21 SEM = 4,112 95 %-KI = [–18,84; 0,42] p = 0,0583[b]	15	Ja	
Durchbruchhämolyse						
Prozentualer Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse						Nicht quantifizierbar
ALXN1210-PNH-301	4,0 % 95 %-KI = [0,56; 7,44]	10,7 % 95 %-KI = [5,23; 16,26]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = –6,7 % 95 %-KI = [–14,21; 0,18] p = 0,0558[b]	20	Ja	

Studie	Ravulizumab	Eculizumab	Behandlungseffekt	NIM	Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab[a]	Ausmaß des Zusatznutzens
ALXN1210-PNH-302	0,0 % 95 %-KI = [0,00; 3,73]	5,1 % 95 %-KI = [1,68; 11,51]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = –5,1 % 95 %-KI = [−18,99; 8,89]	20	Ja	
Prävalenz von Ereignissen einer Durchbruchhämolyse pro 100 Patientenjahre						
ALXN1210-PNH-301	6,8 Ereignisse pro 100 Patientenjahre 95 %-KI = [2,17; 21,46]	21,5 Ereignisse pro 100 Patientenjahre 95 %-KI = [8,91; 51,74]	Inzidenzratenverhältnis (Incidence Rate Ratio) = 0,32 95 %-KI = [0,11; 0,92] p = 0,0337	–	–	
ALXN1210-PNH-302	0,0 Ereignisse pro 100 Patientenjahre 95 %-KI = [0,00; –]	19,9 Ereignisse pro 100 Patientenjahre 95 %-KI = [7,21; 54,91]	Inzidenzratenverhältnis (Incidence Rate Ratio) = 0,0	–	–	
Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Durchbruchhämolyse (beliebige Ursache)						
ALXN1210-PNH-301	–	–	Hazard Ratio = 0,355 95 %-KI = [0,126; 0,995] p = 0,0489	–	–	
ALXN1210-PNH-302	–	–	Hazard Ratio = 0,0	–	–	
Transfusionsvermeidung						
Prozentualer Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung						Nicht quantifizierbar
ALXN1210-PNH-301	73,6 % 95 %-KI = [65,87; 81,33]	66,1 % 95 %-KI = [57,68; 74,55]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 6,8 % 95 %-KI = [–4,66; 18,14]	–20	Ja	
ALXN1210-PNH-302	87,6 % 95 %-KI = [81,08; 94,18]	82,7 % 95 %-KI = [75,16; 90,15]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 5,5 % 95 %-KI = [–4,27; 15,68]	–20	Ja	

Studie	Ravulizumab	Eculizumab	Behandlungseffekt	NIM	Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab[a]	Ausmaß des Zusatznutzens
Anzahl transfundierter EK-Einheiten nach der ersten Dosis Studienmedikation						
ALXN1210-PNH-301	LS-Mittelwert = 1,25 SEM = 0,324 95 %-KI = [0,62; 1,89]	LS-Mittelwert = 1,82 SEM = 0,329 95 %-KI = [1,17; 2,47]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = –0,57 SEM = 0,462 95 %-KI = [–1,48; 0,34]	–	–	
ALXN1210-PNH-302	LS-Mittelwert = 0,43 SEM = 0,158 95 %-KI = [0,12; 0,74]	LS-Mittelwert = 0,46 SEM = 0,157 95 %-KI = [0,15; 0,77]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = –0,04 SEM = 0,223 95 %-KI = [–0,48; 0,40]	–	–	
Klinische Manifestationen der PNH						
PNH-Symptomfragebogen: Anteil der Patienten mit Symptom[c]						
Brustschmerzen						
ALXN1210-PNH-301	Adj. Patientenanteil = 0,092 95 %-KI = [0,050; 0,136]	Adj. Patientenanteil = 0,108 95 %-KI = [0,061; 0,185]	OR = 0,830 95 %-KI = [0,344; 1,999]	–	–	Kein Zusatznutzen
ALXN1210-PNH-302	–	–	–	–	–	
Kopfschmerzen						
ALXN1210-PNH-301	Adj. Patientenanteil = 0,197 95 %-KI = [0,133; 0,282]	Adj. Patientenanteil = 0,188 95 %-KI = [0,124; 0,273]	OR = 1,060 95 %-KI = [0,564; 1,992]	–	–	Kein Zusatznutzen
ALXN1210-PNH-302	Adj. Patientenanteil = 0,288 95 %-KI = [0,194; 0,404]	Adj. Patientenanteil = 0,269 95 %-KI = [0,179; 0,382]	OR = 1,100 95 %-KI = [0,526; 2,299]	–	–	
Abdominelle Schmerzen						
ALXN1210-PNH-301	Adj. Patientenanteil = 0,115 95 %-KI = [0,067; 0,191]	Adj. Patientenanteil = 0,085 95 %-KI = [0,044; 0,156]	OR = 1,403 95 %-KI = [0,578; 3,408]	–	–	Kein Zusatznutzen
ALXN1210-	Adj. Patientenanteil = 0,164	Adj. Patientenanteil = 0,161	OR = 1,028	–	–	

Studie	Ravulizumab	Eculizumab	Behandlungseffekt	NIM	Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab[a]	Ausmaß des Zusatznutzens
PNH-302	95 %-KI = [0,084; 0,297]	95 %-KI = [0,082; 0,290]	95 %-KI = [0,360; 2,934]			
Kurzatmigkeit (Dyspnoe)						
ALXN1210-PNH-301	Adj. Patientenanteil = 0,235 95 %-KI = [0,163; 0,327]	Adj. Patientenanteil = 0,221 95 %-KI = [0,150; 0,313]	OR = 1,083 95 %-KI = [0,608; 1,931]	–	–	Nicht quantifizierbar
ALXN1210-PNH-302	Adj. Patientenanteil = 0,221 95 %-KI = [0,137; 0,336]	Adj. Patientenanteil = 0,357 95 %-KI = [0,247; 0,484]	OR = 0,511 95 %-KI = [0,238; 1,101]	–	–	
Verwirrtheit						
ALXN1210-PNH-301	Adj. Patientenanteil = 0,082 95 %-KI = [0,041; 0,160]	Adj. Patientenanteil = 0,098 95 %-KI = [0,049; 0,185]	OR = 0,828 95 %-KI = [0,314; 2,182]	–	–	Nicht quantifizierbar
ALXN1210-PNH-302	Adj. Patientenanteil = 0,168 95 %-KI = [0,072; 0,344]	Adj. Patientenanteil = 0,200 95 %-KI = [0,096; 0,372]	OR = 0,805 95 %-KI = [0,225; 2,880]	–	–	
Gelbverfärbung der Augen						
ALXN1210-PNH-301	Adj. Patientenanteil = 0,220 95 %-KI = [0,147; 0,315]	Adj. Patientenanteil = 0,073 95 %-KI = [0,038; 0,136]	OR = 3,550 95 %-KI = [1,647; 7,652]	–	–	Geringerer Nutzen
ALXN1210-PNH-302	Adj. Patientenanteil = 0,286 95 %-KI = [0,151; 0,475]	Adj. Patientenanteil = 0,140 95 %-KI = [0,062; 0,287]	OR = 2,462 95 %-KI = [0,738; 8,212]	–	–	
Verfärbung des Urins						
ALXN1210-PNH-301	Adj. Patientenanteil = 0,167 95 %-KI = [0,107; 0,251]	Adj. Patientenanteil = 0,167 95 %-KI = [0,107; 0,251]	OR = 0,996 95 %-KI = [0,529; 1,872]	–	–	Kein Zusatznutzen
ALXN1210-PNH-302	Adj. Patientenanteil = 0,198 95 %-KI = [0,109; 0,334]	Adj. Patientenanteil = 0,207 95 %-KI = [0,115; 0,345]	OR = 0,944 95 %-KI = [0,371; 2,402]	–	–	
Fatigue						
ALXN1210-PNH-301	Adj. Patientenanteil = 0,187 95 %-KI = [0,111; 0,296]	Adj. Patientenanteil = 0,239 95 %-KI = [0,149; 0,362]	OR = 0,729 95 %-KI = [0,421; 1,260]	–	–	Nicht quantifizierbar

Studie	Ravulizumab	Eculizumab	Behandlungseffekt	NIM	Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab[a]	Ausmaß des Zusatznutzens
ALXN1210-PNH-302	Adj. Patientenanteil = 0,475 95 %-KI = [0,351; 0,602]	Adj. Patientenanteil = 0,505 95 %-KI = [0,374; 0,635]	OR = 0,887 95 %-KI = [0,430; 1,829]	–	–	
Einschätzung durch den Prüfarzt: Anteil der Patienten mit Symptom[d]						
Dyspnoe						
ALXN1210-PNH-301	Adj. Patientenanteil = 0,145 95 %-KI = [0,090; 0,226]	Adj. Patientenanteil = 0,148 95 %-KI = [0,091; 0,233]	OR = 0,972 95 %-KI = [0,454; 2,081]	–	–	Nicht quantifizierbar
ALXN1210-PNH-302	Adj. Patientenanteil = 0,158 95 %-KI = [0,067; 0,330]	Adj. Patientenanteil = 0,403 95 %-KI = [0,240; 0,589]	OR = 0,279 95 %-KI = [0,088; 0,887]	–	–	
Roter/dunkler Urin bzw. Hämoglobinurie						
ALXN1210-PNH-301	Adj. Patientenanteil = 0,075 95 %-KI = [0,039; 0,140]	Adj. Patientenanteil = 0,076 95 %-KI = [0,039; 0,143]	OR = 0,992 95 %-KI = [0,417; 2,358]	–	–	Kein Zusatznutzen
ALXN1210-PNH-302	–	–	–	–	–	
Fatigue						
ALXN1210-PNH-301	Adj. Patientenanteil = 0,226 95 %-KI = [0,156; 0,315]	Adj. Patientenanteil = 0,240 95 %-KI = [0,166; 0,332]	OR = 0,925 95 %-KI = [0,522; 1,642]	–	–	Kein Zusatznutzen
ALXN1210-PNH-302	Adj. Patientenanteil = 0,562 95 %-KI = [0,438; 0,679]	Adj. Patientenanteil = 0,404 95 %-KI = [0,294; 0,526]	OR = 1,888 95 %-KI = [0,937; 3,801]	–	–	
Fatigue						
Veränderung zur Baseline im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert[e]						Nicht quantifizierbar
ALXN1210-PNH-301	LS-Mittelwert = 7,07 SEM = 0,773 95 %-KI = [5,55; 8,60]	LS-Mittelwert = 6,40 SEM = 0,789 95 %-KI = [4,85; 7,96]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 0,67 SEM = 0,955 95 %-KI = [–1,21; 2,55]	−5	Ja	
ALXN1210-	LS-Mittelwert = 2,01	LS-Mittelwert = 0,54	Differenz Ravulizumab –	−3	Ja	

Studie	Ravulizumab	Eculizumab	Behandlungseffekt	NIM	Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab[a]	Ausmaß des Zusatznutzens
PNH-302	SEM = 0,697 95 %-KI = [0,64; 3,39]	SEM = 0,704 95 %-KI = [−0,84; 1,93]	Eculizumab = 1,47 SEM = 0,853 95 %-KI = [–0,21; 3,15]			
Anteil an Respondern im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert[f]						
ALXN1210-PNH-301	61,6 % 95 %-KI = [53,07; 70,13]	58,7 % 95 %-KI = [50,85; 68,48]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 2,2 % 95 %-KI = [–9,93; 14,27]	–	–	
ALXN1210-PNH-302	37,1 % 95 %-KI = [27,82; 47,18]	33,7 % 95 %-KI = [25,16; 44,31]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 2,6 % 95 %-KI = [–10,83; 15,97]	–	–	
Hämoglobin-Stabilisierung						
Patientenanteil mit Hämoglobin-Stabilisierung						Kein Zusatznutzen
ALXN1210-PNH-301	68,0 % 95 %-KI = [59,82; 76,18]	64,5 % 95 %-KI = [55,93; 72,99]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 2,9 % 95 %-KI = [–8,80; 14,64]	–20	Ja	
ALXN1210-PNH-302	76,3 % 95 %-KI = [67,82; 84,75]	75,5 % 95 %-KI = [67,00; 84,02]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 1,4 % 95 %-KI = [–10,41; 13,31]	–20	Ja	
Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse						
Patienten mit MAVE, n (%)						Kein Zusatznutzen
ALXN1210-PNH-301	2 (1,6)	1 (0,8)	–	–	–	
ALXN1210-PNH-302	0 (0,0)	0 (0,0)	–	–	–	
Lebensqualität						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						

Studie	Ravulizumab	Eculizumab	Behandlungseffekt	NIM	Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab[a]	Ausmaß des Zusatznutzens
Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität						
Veränderung zur Baseline im EORTC QLQ-C30[g]						Nicht quantifizierbar
ALXN1210-PNH-301	LS-Mittelwert = 12,91 SEM = 1,639 95 %-KI = [9,68; 16,14]	LS-Mittelwert = 12,84 SEM = 1,665 95 %-KI = [9,56; 16,12]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 0,07 SEM = 2,224 95 %-KI = [–4,31; 4,45]	–	–	
ALXN1210-PNH-302	LS-Mittelwert = 1,79 SEM = 1,705 95 %-KI = [–1,57; 5,15]	LS-Mittelwert = –2,73 SEM = 1,716 95 %-KI = [–6,11; 0,65]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 4,52 SEM = 2,205 95 %-KI = [0,17; 8,87]	–	–	
Anteil an Respondern im EORTC QLQ-C30[g, h]						
ALXN1210-PNH-301	51,2 % 95 %-KI = [42,82; 60,41]	45,5 % 95 %-KI = [37,61; 55,61]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 4,8 % 95 %-KI = [–7,70; 17,13]	–	–	
ALXN1210-PNH-302	18,6 % 95 %-KI = [11,07; 26,83]	14,3 % 95 %-KI = [7,61; 21,86]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 4,2 % 95 %-KI = [–6,61; 14,95]	–	–	
Körperliche Funktion						
Veränderung zur Baseline im EORTC QLQ-C30[g]						Nicht quantifizierbar
ALXN1210-PNH-301	LS-Mittelwert = 13,46 SEM = 1,193 95 %-KI = [11,11; 15,81]	LS-Mittelwert = 11,39 SEM = 1,210 95 %-KI = [9,01; 13,78]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 2,07 SEM = 1,604 95 %-KI = [–1,09; 5,23]	–	–	
ALXN1210-PNH-302	LS-Mittelwert = 4,02 SEM = 0,987 95 %-KI = [2,08; 5,97]	LS-Mittelwert = 1,78 SEM = 0,999 95 %-KI = [–0,19; 3,75]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 2,24 SEM = 1,186 95 %-KI = [–0,10; 4,58]	–	–	

Studie	Ravulizumab	Eculizumab	Behandlungseffekt	NIM	Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab[a]	Ausmaß des Zusatznutzens
Anteil an Respondern im EORTC QLQ-C30[g, h]						
ALXN1210-PNH-301	48,0 % 95 %-KI = [39,24; 56,76]	43,8 % 95 %-KI = [35,61; 53,47]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 3,7 % 95 %-KI = [–8,68; 16,00]	–	–	
ALXN1210-PNH-302	21,6 % 95 %-KI = [13,61; 30,14]	12,2 % 95 %-KI = [6,02; 19,51]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 9,1 % 95 %-KI = [–1,87; 19,74]	–	–	
Rollenfunktion						
Veränderung zur Baseline im EORTC QLQ-C30[g]						
ALXN1210-PNH-301	LS-Mittelwert = 17,52 SEM = 1,629 95 %-KI = [14,31; 20,73]	LS-Mittelwert = 16,27 SEM = 1,655 95 %-KI = [13,01; 19,53]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 1,25 SEM = 2,195 95 %-KI = [–3,08; 5,57]	–	–	Kein Zusatznutzen
ALXN1210-PNH-302	LS-Mittelwert = 5,10 SEM = 1,892 95 %-KI = [1,37; 8,83]	LS-Mittelwert = 0,69 SEM = 1,916 95 %-KI = [–3,09; 4,46]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 4,41 SEM = 2,413 95 %-KI = [–0,35; 9,17]	–	–	
Emotionale Funktion						
Veränderung zur Baseline im EORTC QLQ-C30[g]						
ALXN1210-PNH-301	LS-Mittelwert = 16,24 SEM = 1,375 95 %-KI = [13,53; 18,94]	LS-Mittelwert = 13,54 SEM = 1,397 95 %-KI = [10,78; 16,29]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 2,70 SEM = 1,859 95 %-KI = [–0,96; 6,36]	–	–	Kein Zusatznutzen
ALXN1210-PNH-302	LS-Mittelwert = 3,83 SEM = 1,653 95 %-KI = [0,57; 7,09]	LS-Mittelwert = 4,19 SEM = 1,658 95 %-KI = [0,92; 7,45]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = –0,35 SEM = 2,035 95 %-KI = [–4,37; 3,66]	–	–	

Studie	Ravulizumab	Eculizumab	Behandlungseffekt	NIM	Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab[a]	Ausmaß des Zusatznutzens
Kognitive Funktion						
Veränderung zur Baseline im EORTC QLQ-C30[g]						Kein Zusatznutzen
ALXN1210-PNH-301	LS-Mittelwert = 10,28 SEM = 1,433 95 %-KI = [7,45; 13,10]	LS-Mittelwert = 11,67 SEM = 1,459 95 %-KI = [8,79; 14,54]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = –1,39 SEM = 1,942 95 %-KI = [–5,22; 2,44]	–	–	
ALXN1210-PNH-302	LS-Mittelwert = 3,55 SEM = 1,545 95 %-KI = [0,50; 6,59]	LS-Mittelwert = 1,20 SEM = 1,553 95 %-KI = [–1,86; 4,26]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 2,34 SEM = 1,844 95 %-KI = [–1,29; 5,98]	–	–	
Soziale Funktion						
Veränderung zur Baseline im EORTC QLQ-C30[g]						Kein Zusatznutzen
ALXN1210-PNH-301	LS-Mittelwert = 15,38 SEM = 1,694 95 %-KI = [12,04; 18,71]	LS-Mittelwert = 11,49 SEM = 1,723 95 %-KI = [8,10; 14,89]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 3,88 SEM = 2,300 95 %-KI = [–0,65; 8,41]	–	–	
ALXN1210-PNH-302	LS-Mittelwert = 8,29 SEM = 1,708 95 %-KI = [4,92; 11,65]	LS-Mittelwert = 8,70 SEM = 1,720 95 %-KI = [5,31; 12,09]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = –0,41 SEM = 2,131 95 %-KI = [–4,62; 3,79]	–	–	
Fatigue						
Veränderung zur Baseline im EORTC QLQ-C30[g]						Nicht quantifizierbar
ALXN1210-PNH-301	LS-Mittelwert = –19,65 SEM = 1,794 95 %-KI = [–23,18; –16,12]	LS-Mittelwert = –18,62 SEM = 1,821 95 %-KI = [–22,21; –15,03]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = –1,03 SEM = 2,429 95 %-KI = [–5,82; 3,75]	–	–	

Studie	Ravulizumab	Eculizumab	Behandlungseffekt	NIM	Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab[a]	Ausmaß des Zusatznutzens
ALXN1210-PNH-302	LS-Mittelwert = –5,41 SEM = 1,780 95 %-KI = [–8,92; –1,91]	LS-Mittelwert = –0,67 SEM = 1,799 95 %-KI = [–4,22; 2,87]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = –4,74 SEM = 2,192 95 %-KI = [–9,07; –0,42]	–	–	
Anteil an Respondern im EORTC QLQ-C30[g, h]						
ALXN1210-PNH-301	73,6 % 95 %-KI = [65,87; 81,33]	63,6 % 95 %-KI = [56,12; 73,29]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 9,1 % 95 %-KI = [–2,51; 20,46]	–	–	
ALXN1210-PNH-302	42,3 % 95 %-KI = [32,81; 52,60]	31,6 % 95 %-KI = [23,47; 42,48]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 9,6 % 95 %-KI = [–4,10; 22,88]	–	–	
Übelkeit und Erbrechen						
Veränderung zur Baseline im EORTC QLQ-C30[g]						Kein Zusatznutzen
ALXN1210-PNH-301	LS-Mittelwert = –5,18 SEM = 0,767 95 %-KI = [–6,69; –3,67]	LS-Mittelwert = –4,12 SEM = 0,781 95 %-KI = [–5,65; –2,58]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = –1,06 SEM = 1,057 95 %-KI = [–3,15; 1,02]	–	–	
ALXN1210-PNH-302	LS-Mittelwert = 0,50 SEM = 1,026 95 %-KI = [–1,52; 2,53]	LS-Mittelwert = 0,65 SEM = 1,038 95 %-KI = [–1,40; 2,70]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = –0,15 SEM = 1,399 95 %-KI = [–2,91; 2,61]	–	–	
Schmerzen						
Veränderung zur Baseline im EORTC QLQ-C30[g]						Kein Zusatznutzen
ALXN1210-PNH-301	LS-Mittelwert = –10,00 SEM = 1,479 95 %-KI = [–12,91; –7,09]	LS-Mittelwert = –8,24 SEM = 1,505 95 %-KI = [–11,21; –5,28]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = –1,76 SEM = 2,002 95 %-KI = [–5,70; 2,18]	–	–	

Studie	Ravulizumab	Eculizumab	Behandlungseffekt	NIM	Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab[a]	Ausmaß des Zusatznutzens
ALXN1210-PNH-302	LS-Mittelwert = –0,37 SEM = 1,761 95 %-KI = [–3,84; 3,10]	LS-Mittelwert = 1,19 SEM = 1,775 95 %-KI = [–2,31; 4,68]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = –1,56 SEM = 2,256 95 %-KI = [–6,01; 2,89]	–	–	
Dyspnoe						
Veränderung zur Baseline im EORTC QLQ-C30[g]						Kein Zusatznutzen
ALXN1210-PNH-301	LS-Mittelwert = –14,75 SEM = 1,784 95 %-KI = [–18,26; –11,23]	LS-Mittelwert = –16,06 SEM = 1,814 95 %-KI = [–19,63; –12,48]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 1,31 SEM = 2,430 95 %-KI = [–3,48; 6,10]	–	–	
ALXN1210-PNH-302	LS-Mittelwert = –2,19 SEM = 2,059 95 %-KI = [–6,25; 1,86]	LS-Mittelwert = 1,30 SEM = 2,091 95 %-KI = [–2,82; 5,42]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = –3,50 SEM = 2,617 95 %-KI = [–8,66; 1,66]	–	–	
Schlaflosigkeit						
Veränderung zur Baseline im EORTC QLQ-C30[g]						Kein Zusatznutzen
ALXN1210-PNH-301	LS-Mittelwert = –12,27 SEM = 1,867 95 %-KI = [–15,95; –8,60]	LS-Mittelwert = –12,81 SEM = 1,899 95 %-KI = [–16,55; –9,07]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 0,54 SEM = 2,528 95 %-KI = [–4,44; 5,52]	–	–	
ALXN1210-PNH-302	LS-Mittelwert = –5,86 SEM = 2,051 95 %-KI = [–9,90; –1,82]	LS-Mittelwert = –1,04 SEM =2,073 95 %-KI = [–5,12; 3,05]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = –4,82 SEM = 2,565 95 %-KI = [–9,88; 0,24]	–	–	
Appetitverlust						
Veränderung zur Baseline im EORTC QLQ-C30[g]						Kein

Studie	Ravulizumab	Eculizumab	Behandlungseffekt	NIM	Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab[a]	Ausmaß des Zusatznutzens
ALXN1210-PNH-301	LS-Mittelwert = –8,69 SEM = 1,512 95 %-KI = [–11,67; –5,71]	LS-Mittelwert = –6,94 SEM = 1,544 95 %-KI = [–9,98; –3,89]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = –1,76 SEM = 2,089 95 %-KI = [–5,87; 2,36]	–	–	Zusatznutzen
ALXN1210-PNH-302	LS-Mittelwert = –1,45 SEM = 1,757 95 %-KI = [–4,91; 2,01]	LS-Mittelwert = 1,07 SEM = 1,774 95 %-KI = [–2,42; 4,57]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = –2,52 SEM = 2,200 95 %-KI = [–6,86; 1,82]	–	–	
Verstopfung						
Veränderung zur Baseline im EORTC QLQ-C30[g]						Kein Zusatznutzen
ALXN1210-PNH-301	LS-Mittelwert = –3,90 SEM = 1,310 95 %-KI = [–6,48; –1,32]	LS-Mittelwert = –5,07 SEM = 1,342 95 %-KI = [–7,71; –2,43]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 1,17 SEM = 1,810 95 %-KI = [–2,40; 4,74]	–	–	
ALXN1210-PNH-302	LS-Mittelwert = –0,65 SEM = 1,721 95 %-KI = [–4,04; 2,74]	LS-Mittelwert = –3,24 SEM = 1,740 95 %-KI = [–6,66; 0,19]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 2,59 SEM = 2,173 95 %-KI = [–1,70; 6,87]	–	–	
Diarrhö						
Veränderung zur Baseline im EORTC QLQ-C30[g]						Kein Zusatznutzen
ALXN1210-PNH-301	LS-Mittelwert = –5,47 SEM = 1,266 95 %-KI = [–7,96; –2,97]	LS-Mittelwert = –3,02 SEM = 1,289 95 %-KI = [–5,55; –0,48]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = –2,45 SEM = 1,733 95 %-KI = [–5,86; 0,97]	–	–	
ALXN1210-PNH-302	LS-Mittelwert = –3,15 SEM = 1,255 95 %-KI = [–5,62; –0,67]	LS-Mittelwert = –3,15 SEM = 1,262 95 %-KI = [–5,64; –0,66]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = 0,01 SEM = 1,571	–	–	

Studie	Ravulizumab	Eculizumab	Behandlungseffekt	NIM	Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab[a]	Ausmaß des Zusatznutzens
			95 %-KI = [–3,09; 3,10]			
Finanzielle Schwierigkeiten						
Veränderung zur Baseline im EORTC QLQ-C30[g]						Kein Zusatznutzen
ALXN1210-PNH-301	LS-Mittelwert = –13,32 SEM = 1,872 95 %-KI = [–17,01; –9,63]	LS-Mittelwert = –12,79 SEM = 1,908 95 %-KI = [–16,54; –9,03]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = –0,53 SEM = 2,536 95 %-KI = [–5,53; 4,46]	–	–	
ALXN1210-PNH-302	LS-Mittelwert = –3,65 SEM = 1,636 95 %-KI = [–6,88; –0,43]	LS-Mittelwert = –2,18 SEM = 1,637 95 %-KI = [–5,40; 1,05]	Differenz Ravulizumab – Eculizumab = –1,48 SEM = 2,006 95 %-KI = [–5,44; 2,48]	–	–	

Für die Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 sind die Ergebnisse für Tag 183 dargestellt.

a: Die Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab wurde nach einer hierarchischen Closed-Testing-Prozedur für die (co-)primären und wichtigen sekundären Endpunkte getestet.

b: Geschätzter p-Wert für Überlegenheit von Ravulizumab. Falls für alle wichtigen sekundären Endpunkte Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab demonstriert wurde, wurde die Überlegenheit von Ravulizumab unter Anwendung einer Closed-Testing-Prozedur mit einer a priori definierten Reihenfolge und einem zweiseitigen statistischen Test mit einem Signifikanzniveau von 0,05 getestet.

c: Anhand des PNH-Symptomfragebogens berichteten die Patienten das Vorhandensein der folgenden Symptome: Brustschmerzen, Kopfschmerzen, abdominelle Schmerzen, Kurzatmigkeit (Dyspnoe), Schluckbeschwerden, Verwirrtheit, Gelbverfärbung der Augen, Verfärbung des Urins, Fatigue, erektile Dysfunktion. Die logistische Regression zur Schätzung des adjustierten Patientenanteils pro Behandlungsgruppe sowie die Berechnung des OR konnte nur für Symptome vorgenommen werden, die von mindestens 20 Patienten berichtet wurden.

d: Der Prüfarzt schätzte das Vorhandensein der folgenden Symptome ein: Brustschmerzen, abdominelle Schmerzen, Dyspnoe, Dysphagie, roter/dunkler Urin bzw. Hämoglobinurie, Fatigue, erektile Dysfunktion. Die logistische Regression zur Schätzung des adjustierten Patientenanteils pro Behandlungsgruppe sowie die Berechnung des OR konnte nur für Symptome vorgenommen werden, die bei mindestens 20 Patienten vorlagen.

e: Die Gesamtskalenwerte liegen im Bereich von 0 bis 52 Punkten, wobei höhere Werte eine Verbesserung der Fatigue anzeigen.

f: Responder waren alle Patienten, die zur jeweiligen Studienvisite eine Verbesserung des FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwertes von mindestens 3 Punkten erreicht hatten.

g: Jede Skala hat eine Spanne von 0 – 100 Punkte. Für die Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion) zeigt ein hoher Wert einen hohen Funktionsgrad an. Für Symptomskalen (Fatigue, Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit,

Studie	Ravulizumab	Eculizumab	Behandlungseffekt	NIM	Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab[a]	Ausmaß des Zusatznutzens
Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö, finanzieller Schwierigkeiten) stehen hohe Werte für einen hohen Grad der Symptomatik bzw. der Schwierigkeit. h: Responder waren alle Patienten, die zur jeweiligen Studienvisite eine Verbesserung der jeweiligen Subskala des EORTC QLQ-C30 von mindestens 10 Punkten erreicht hatten.						

Ergebnisse zu Mortalität

Die Mortalität wurde in den im Nutzendossier dargestellten klinischen Studien nicht als Endpunkt untersucht, da PNH-Patienten unter der Behandlung mit Eculizumab eine ähnliche Lebenserwartung wie die durchschnittliche Bevölkerung haben (4). Während der 26-wöchigen randomisierten Behandlungsphasen (PEP) der beiden Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 sind keine Todesfälle aufgetreten. Während der EP verstarb ein Patient der Studie ALXN1210-PNH-301 an einem Adenokarzinom der Lunge, welches jedoch als nicht therapieassoziiert eingestuft wurde. In den beiden Studien ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 der Phasen 1b und 2 wurden in der Behandlungsphase jeweils keine Todesfälle dokumentiert.

Ergebnisse zu Morbidität

Hämolyse

Das Ausmaß der Hämolyse wurde in den klinischen Studien anhand des LDH-Spiegels erhoben. Die Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab wurde in den beiden Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 sowohl für den Anteil der Patienten mit LDH-N als auch für die prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline demonstriert.

Der Anteil der Patienten mit LDH-N war in der PEP der beiden Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 zu fast allen Studienvisiten unter der Behandlung mit Ravulizumab größer als unter der Behandlung mit Eculizumab. Damit zeigte sich im Hinblick auf den Anteil der Patienten mit LDH-N eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab. Die OR für den Vergleich der adjustierten Prävalenz von LDH-N der beiden Behandlungsgruppen lag in der Studie ALXN1210-PNH-301 bei 1,187 (95 %-KI = [0,796; 1,769]). Damit hatten Patienten mit einer Ravulizumab-Behandlung eine um fast 19 % erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Erreichen von LDH-N als Patienten, die eine Behandlung mit Eculizumab erhalten hatten. Für die Studie ALXN1210-PNH-302 ergab sich eine OR für den Vergleich der beiden Behandlungsgruppen von 1,179 (95 %-KI = [0,737; 1,887]). Damit hatten auch die mit Eculizumab vorbehandelten Patienten mit einer Ravulizumab-Behandlung eine um fast 18 % erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Erreichen von LDH-N als Patienten, die weiterhin eine Behandlung mit Eculizumab erhalten hatten (siehe Tabelle 4-358).

In der Studie ALXN1210-PNH-301 war bei der Komplementinhibitor-naiven Studienpopulation zu allen Studienvisiten und im Studienverlauf in beiden Behandlungsgruppen im Vergleich zur Baseline eine prozentuale Verringerung des LDH-Spiegels und damit eine Verbesserung der Hämolyse zu beobachten. Bei den mit Eculizumab vorbehandelten Patienten der Studie ALXN1210-PNH-302 zeigten sich in beiden Behandlungsgruppen im Vergleich zur Baseline keine wesentlichen Veränderungen des LDH-Spiegels im Studienverlauf. Jedoch waren unter der fortgeführten Behandlung mit Eculizumab tendenziell häufiger Anstiege des LDH-Spiegels zu beobachten als unter der Behandlung mit Ravulizumab. Am Ende der PEP lag die Differenz zwischen den

Behandlungsarmen für die mittlere prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline in der Studie ALXN1210-PNH-301 bei –0,8 % und in der Studie ALXN1210-PNH-302 bei –9,2 %, jeweils zugunsten von Ravulizumab. Damit zeigte sich auch im Hinblick auf die prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline in der PEP in beiden Studien, insbesondere jedoch in der Studie ALXN1210-PNH-302, eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab (siehe Tabelle 4-358).

Auch die durchgehende 52-wöchige Behandlung mit Ravulizumab war im Hinblick auf das Erreichen einer LDH-N in den beiden Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 der initialen Behandlung mit Eculizumab mit anschließender Umstellung auf Ravulizumab numerisch überlegen. In der Studie ALXN1210-PNH-301 zeigte sich eine geringfügige numerische Überlegenheit auch bei der prozentualen Verringerung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline. In der Studie ALXN1210-PNH-302 war die prozentuale Verringerung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline an Tag 365 in beiden Behandlungsarmen ähnlich.

In den beiden Studien ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 der Phasen 1b und 2 zeigte sich unter der Behandlung mit Ravulizumab ebenfalls eine rapide Verbesserung des LDH-Spiegels. Am Ende der Behandlungsphase hatten 61,5 % bzw. 57,7 % der Patienten LDH-N erreicht. Eine annähernde Normalisierung des LDH-Spiegels von ≤ 1,5-fach ULN wurde sogar bei 92,3 % bzw. 88,5 % der Patienten erzielt. Des Weiteren war zu allen Visiten unter der Behandlung mit Ravulizumab eine statistisch signifikante Verringerung des mittleren LDH-Spiegels im Vergleich zur Baseline und damit eine Verbesserung der Hämolyse der Patienten zu beobachten ($p \leq 0{,}0313$).

In der Zusammenschau der Ergebnisse lässt sich für den Endpunkt Hämolyse ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ravulizumab ableiten.

Durchbruchhämolyse

Durchbruchhämolyse wurde definiert als mindestens ein neu auftretendes oder sich verschlechterndes Symptom oder Anzeichen einer intravaskulären Hämolyse. Darunter zählten Fatigue, Hämoglobinurie, abdominelle Schmerzen, Kurzatmigkeit (Dyspnoe), Anämie (definiert als ein Hämoglobinwert < 10 g/dL), ein schweres unerwünschtes vaskuläres Ereignis, Dysphagie oder erektile Dysfunktion. Gleichzeitig musste bei den Patienten ein um das ≥ 2-fache der oberen Normgrenze erhöhter LDH-Spiegel vorliegen, nachdem unter der Therapie zuvor eine Reduktion des LDH-Spiegels auf das < 1,5-fache der oberen Normgrenze zu beobachten gewesen war.

In der Studie ALXN1210-PNH-301 war in der randomisierten Behandlungsphase bis Woche 26 unter der Behandlung mit Ravulizumab der Anteil der Patienten, die trotz der Behandlung mit dem Komplementinhibitor eine potenziell lebensbedrohliche Durchbruchhämolyse erlebten, um 6,7 % geringer als unter der Behandlung mit Eculizumab (Differenz Ravulizumab – Eculizumab = –6,7 %, 95 %-KI = [–14,21; 0,18]). Damit war die Häufigkeit einer Durchbruchhämolyse in der Ravulizumab-Gruppe um mehr als das 2-fache geringer als in der Eculizumab-Gruppe. Diese deutliche numerische Überlegenheit von

Ravulizumab gegenüber Eculizumab spiegelte sich in einem statistischen Trend wider (p = 0,0558). In einer post-hoc durchgeführten Analyse der Prävalenz von Ereignissen einer Durchbruchhämolyse pro 100 Patientenjahre zeigte sich die Behandlung mit Ravulizumab auch statistisch signifikant überlegen gegenüber der Behandlung mit Eculizumab (p = 0,0337) (siehe Tabelle 4-358). Zudem traten unter der Behandlung mit Eculizumab wiederholt Durchbruchhämolysen auf, während es sich in der Ravulizumab-Gruppe um einmalige Ereignisse handelte. 46,7 % der Ereignisse einer Durchbruchhämolyse, die unter der Behandlung mit Eculizumab auftraten, waren auf eine suboptimale C5-Inhibition zurückzuführen. In der Ravulizumab-Gruppe traten Durchbruchhämolysen jedoch ausschließlich aufgrund von transienten Ereignissen wie Infektionen auf.

Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in der Studie ALXN1210-PNH-302. Dort traten in der randomisierten Behandlungsphase bis Woche 26 unter der Behandlung mit Ravulizumab keine Durchbruchhämolysen auf. In der Eculizumab-Gruppe erlitten jedoch 5,1 % der Patienten Durchbruchhämolysen (Differenz Ravulizumab – Eculizumab = –5,1 %, 95 %-KI = [–18,99; 8,89]). Die post-hoc durchgeführte Analyse der Prävalenz von Ereignissen einer Durchbruchhämolyse pro 100 Patientenjahre bestätigte diese numerische Überlegenheit von Ravulizumab (siehe Tabelle 4-358). Bei einem Patienten führte das wiederholte Auftreten von Durchbruchhämolysen unter Eculizumab sogar zum vorzeitigen Ausscheiden aus der Studie aufgrund von mangelnder Wirksamkeit. Auch in der Studie ALXN1210-PNH-302 war bei 57,1 % der unter der Behandlung mit Eculizumab aufgetretenen Ereignisse einer Durchbuchhämolyse eine suboptimale C5-Inhibition der Grund für das Auftreten der Durchbruchhämolyse. Somit war auch bei Patienten, die vor Studienbeginn mit Eculizumab behandelt worden waren, eine deutliche numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab im Hinblick auf das Auftreten einer potenziell lebensbedrohlichen Durchbruchhämolyse zu verzeichnen.

Zusätzlich konnte in beiden randomisierten Studien im Hinblick auf den prozentualen Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse die Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab statistisch demonstriert werden. Außerdem zeigten sich im Hinblick auf das Auftreten von Durchbruchhämolysen numerisch positive Effekte der Umstellung von einer Behandlung mit Eculizumab auf die Behandlung mit Ravulizumab. So traten in der Studie ALXN1210-PNH-301 unter der durchgehenden 52-wöchigen Behandlung mit Ravulizumab bei 95,2 % der Patienten sowohl in der PEP als auch in der EP keine Durchbruchhämolysen auf, während von den Patienten, die erst während der EP Ravulizumab erhalten hatten, nur 88,2 % in beiden Phasen keine Durchbruchhämolyse erlitten.

Insgesamt lässt sich für den Endpunkt Durchbruchhämolyse in der Zusammenschau der Ergebnisse der beiden randomisierten kontrollierten Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableiten.

Transfusionsvermeidung

Transfusionsvermeidung wurde in den Studien ALXN1210-PNH-301, ALXN1210-PNH-302, ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 definiert als der Anteil der Patienten, die transfusionsfrei blieben und bis Studienende keine Transfusion nach den im Studienprotokoll spezifizierten Richtlinien benötigten. Es wurde jeweils der Anteil der Patienten, die Transfusionsvermeidung erreichten, sowie die Gesamtzahl transfundierter EK-Einheiten bestimmt.

In der Studie ALXN1210-PNH-301 erreichten in der PEP bis Woche 26 unter der Behandlung mit Ravulizumab im Vergleich zur Behandlung mit Eculizumab 6,8 % (95 %-KI = [–4,66; 18,14]) mehr Patienten Transfusionsvermeidung. Bei den mit Eculizumab vorbehandelten Patienten der Studie ALXN1210-PNH-302 erreichten unter der Behandlung mit Ravulizumab 5,5 % (95 %-KI = [–4,27; 15,68]) mehr Patienten Transfusionsvermeidung als unter der fortgeführten Behandlung mit Eculizumab. Damit war im Hinblick auf das Erreichen von Transfusionsvermeidung in beiden Studien eine deutliche numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab zu verzeichnen (siehe Tabelle 4-358). Zudem wurde in beiden Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 die Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab für den prozentualen Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung demonstriert.

Im Hinblick auf die durchschnittlich pro transfundiertem Patienten verabreichte Anzahl an EK-Einheiten wurden in den beiden Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 bis zum Ende der randomisierten Behandlungsphase (PEP) keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen festgestellt (siehe Tabelle 4-358). Jedoch wurden in der Studie ALXN1210-PNH-301 in der Ravulizumab-Gruppe insgesamt etwa ein Viertel weniger Transfusionen verabreicht als in der Eculizumab-Gruppe. Folglich war die Gesamtzahl transfundierter EK-Einheiten unter der Behandlung mit Ravulizumab um nahezu ein Drittel geringer als unter Eculizumab.

In der EP der Studie ALXN1210-PNH-301 erreichten bis Woche 52 58,0 % der Patienten, die erst in der EP auf eine Behandlung mit Ravulizumab umgestellt wurden, eine Transfusionsvermeidung. Unter der durchgehenden 52-wöchigen Behandlung mit Ravulizumab blieben mit 66,9 % der Patienten jedoch deutlich mehr Patienten transfusionsfrei. In der EP der Studie ALXN1210-PNH-302 erreichten bis Woche 52 unter der durchgehenden Ravulizumab-Behandlung 2,4 % mehr Patienten Transfusionsvermeidung als bei den Patienten, die erst in der EP auf eine Behandlung mit Ravulizumab umgestellt wurden.

Auch in den beiden Studien ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 der Phasen 1b und 2 zeigten sich positive Effekte der Behandlung mit Ravulizumab im Hinblick auf das Erreichen von Transfusionsvermeidung. In der Studie ALXN1210-PNH-103 konnte unter der Behandlung mit Ravulizumab bei 60 % der Patienten, die im Jahr vor Studienbeginn mindestens eine Transfusion benötigt hatten, eine Transfusionsvermeidung erzielt werden. Lediglich 2 Patienten (15,4 %) benötigten im Studienverlauf unter der Behandlung mit

Ravulizumab eine bzw. zwei Transfusionen. In der Studie ALXN1210-PNH-201 erreichte fast die Hälfte der Patienten (42,9 %) mit Transfusionsbedarf im Jahr vor Studienbeginn unter der Behandlung mit Ravulizumab Transfusionsvermeidung und nur 5 der insgesamt 26 Patienten (19,2 %) benötigten im Behandlungsverlauf Transfusionen.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zum Endpunkt Transfusionsvermeidung liegt ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor.

Klinische Manifestationen der PNH

Von den Patienten berichtete Symptomatik (PNH-Symptomfragebogen)

Klinische Manifestationen der PNH wurden in den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 anhand eines patientenberichteten PNH-Symptomfragebogens erfasst. Dabei berichteten die Patienten vom Vorhandensein der Symptome Brustschmerzen, Kopfschmerzen, abdominelle Schmerzen, Kurzatmigkeit (Dyspnoe), Verwirrtheit, Gelbverfärbung der Augen, Verfärbung des Urins, Fatigue, Schluckbeschwerden, erektile Dysfunktion, sonstige Symptome.

Bei den Komplementinhibitor-naiven Patienten der Studie ALXN1210-PNH-301 traten zum Ende der PEP unter der Behandlung mit Ravulizumab weniger häufig Brustschmerzen auf als unter der Behandlung mit Eculizumab. Die OR für den Vergleich der adjustierten Prävalenz von Brustschmerzen der beiden Behandlungsgruppen betrug 0,830 (95 %-KI = [0,344; 1,999]). Eine ähnliche geringfügige numerische Überlegenheit von Ravulizumab zeigte sich beim Vorhandensein von Verwirrtheit. Hier lag die OR für den Vergleich der adjustierten Prävalenz der beiden Behandlungsgruppen bei 0,828 (95 %-KI = [0,314; 2,182]). Für das Vorliegen von Fatigue betrug die OR für den Vergleich der adjustierten Prävalenz 0,729 (95 %-KI = [0,421; 1,260]). Damit war die Behandlung mit Ravulizumab im Hinblick auf das Auftreten von Fatigue der Behandlung mit Eculizumab deutlich numerisch überlegen. Lediglich eine Gelbverfärbung der Augen wurde von den Patienten der Ravulizumab-Gruppe deutlich häufiger berichtet als in der Eculizumab-Gruppe (OR = 3,550, 95 %-KI = [1,647; 7,652]) (siehe Tabelle 4-358).

Die mit Eculizumab vorbehandelten Patienten der Studie ALXN1210-PNH-302 berichteten zum Ende der PEP unter der Behandlung mit Ravulizumab weniger häufig von Kurzatmigkeit (Dyspnoe) als die Patienten, die weiterhin mit Eculizumab behandelt wurden. Die OR für den Vergleich der adjustierten Prävalenz von Kurzatmigkeit (Dyspnoe) lag bei 0,511 (95 %-KI = [0,238; 1,101]). Somit zeigte sich die Behandlung mit Ravulizumab hinsichtlich des Auftretens von Kurzatmigkeit (Dyspnoe) der Behandlung mit Eculizumab deutlich numerisch überlegen. Eine geringfügige numerische Überlegenheit von Ravulizumab zeigte sich auch im Hinblick auf das Auftreten der Symptome Verwirrtheit und Fatigue. Der Vergleich der adjustierten Prävalenzen ergab für diese Symptome eine OR von 0,805 (95 %-KI = [0,225; 2,880]) bzw. 0,887 (95 %-KI = [0,430; 1,829]). Auch in der Studie ALXN1210-PNH-302 wurde lediglich eine Gelbverfärbung der Augen unter der Behandlung mit Ravulizumab deutlich häufiger von den Patienten berichtet als unter der Behandlung mit Eculizumab (OR = 2,462, 95 %-KI = [0,738; 8,212]) (siehe Tabelle 4-358).

Einschätzung der Symptomatik durch den Prüfarzt

Das Vorhandensein der folgenden Symptome wurde in allen im Nutzendossier dargestellten Studien auch vom Prüfarzt eingeschätzt: Brustschmerzen, abdominelle Schmerzen, Dyspnoe, roter/dunkler Urin (Hämoglobinurie), Fatigue, Dysphagie, erektile Dysfunktion. In der PEP der Studie ALXN1210-PNH-301 zeigten sich hier zwischen den Behandlungsgruppen keine wesentlichen Unterschiede in der Prävalenz dieser Symptome. Bei den mit Eculizumab vorbehandelten Patienten der Studie ALXN1210-PNH-302 trat zum Ende der PEP laut Einschätzung durch den Prüfarzt – in Übereinstimmung mit der von den Patienten selbst berichteten Symptomatik – Dyspnoe unter der Behandlung mit Ravulizumab jedoch deutlich seltener auf als unter der Behandlung mit Eculizumab. Die OR für den Vergleich der adjustierten Prävalenz von Dyspnoe betrug 0,279 (95 %-KI = [0,088; 0,887]) (siehe Tabelle 4-358).

Auch in den beiden Studien ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 der Phasen 1b und 2 war unter der Behandlung eine Verbesserung der vom Prüfarzt eingeschätzten Symptomatik zu beobachten. In der Studie ALXN1210-PNH-103 war bei der Mehrheit der Patienten, bei denen die Symptome Brustschmerzen, abdominelle Schmerzen und Dysphagie zur Baseline vorlagen, das jeweilige Symptom zum Ende der Studie nicht mehr vorhanden. In der Studie ALXN1210-PNH-201 waren die Symptome Brustschmerzen, abdominelle Schmerzen und Dysphagie zum Ende der Studie bei keinem Patienten mehr vorhanden, bei denen diese Symptome zur Baseline zu beobachten gewesen waren. Auch die Symptome Dyspnoe, Fatigue und erektile Dysfunktion lagen zum Studienende bei der Mehrheit der zur Baseline davon betroffenen Patienten nicht mehr vor.

Gesamtschau der Ergebnisse

Insgesamt wurden unter der Behandlung mit Ravulizumab Verbesserungen der Symptomatik beobachtet. Dabei liegt für die von den Patienten anhand des PNH-Symptomfragebogens berichteten klinischen Manifestationen der PNH, insbesondere hinsichtlich des Vorhandenseins der Symptome Kurzatmigkeit (Dyspnoe), Verwirrtheit und Fatigue, ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab vor. Die Ergebnisse der Einschätzung des Vorhandenseins von Dyspnoe durch den Prüfarzt unterstützen das Vorliegen eines Anhaltspunktes für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen zusätzlich.

Fatigue

Fatigue wurde in den im Nutzendossier dargestellten klinischen Studien anhand der FACIT-Fatigue-Skala gemessen. Der Anteil an Respondern, d.h. der Anteil an Patienten mit einer Verbesserung im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert um mindestens 3 Punkte, lag bei den Komplementinhibitor-naiven Patienten der Studie ALXN1210-PNH-301 zum Ende der PEP für die Behandlung mit Ravulizumab bei 61,6 % und für die Behandlung mit Eculizumab bei 58,7 %. Die geschätzte Differenz zwischen den Behandlungsarmen betrug 2,2 % (95 %-KI = [−9,93; 14,27]). Von den mit Eculizumab vorbehandelten Patienten der Studie ALXN1210-PNH-302 hatten zum Ende der PEP unter der Behandlung mit Ravulizumab 37,1 % und unter der Behandlung mit Eculizumab 33,7 % der Patienten im Vergleich zur

Baseline eine Verbesserung im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert um mindestens 3 Punkte erreicht. Hier wurde die Differenz zwischen den Behandlungsarmen auf 2,6 % (95 %-KI = [−10,83; 15,97]) geschätzt (siehe Tabelle 4-358). Somit war in beiden Studien hinsichtlich klinisch relevanter Verbesserungen der Fatigue die Behandlung mit Ravulizumab der Behandlung mit Eculizumab numerisch überlegen.

In der Studie ALXN1210-PNH-302 zeigte sich mit einer geschätzten mittleren Differenz zwischen den Behandlungsarmen von 1,47 Punkten (95 %-KI = [−0,21; 3,15]) auch im Hinblick auf die Veränderung im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert relativ zur Baseline eine geringfügige numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab. Zudem wurde in Bezug auf die Veränderung im FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert in den beiden Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 die Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab demonstriert (siehe Tabelle 4-358).

An Tag 365 der EP der Studie ALXN1210-PNH-301 betrug der Anteil an Respondern hinsichtlich einer Verbesserung des FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwert um mindestens 3 Punkte bei den Patienten, die insgesamt 52 Wochen mit Ravulizumab behandelt worden waren, 64,5 %. Von den Patienten, die in der EP von einer Behandlung mit Eculizumab auf eine Behandlung mit Ravulizumab umgestellt worden waren, zeigten 57,1 % der Patienten eine Response. In der Studie ALXN1210-PNH-302 lagen die Anteile an Respondern unter der Behandlung mit Ravulizumab bzw. Eculizumab bei 30,2 % bzw. 31,6 %.

In den beiden Studien ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 der Phasen 1b und 2 wurden unter der Behandlung mit Ravulizumab ebenfalls Verbesserungen der Fatigue beobachtet. So waren jeweils für alle Studienvisiten signifikante Verbesserungen der FACIT-Fatigue-Gesamtskalenwerte zu verzeichnen.

In der Zusammenschau der Ergebnisse der FACIT-Fatigue-Skala liegt für den Endpunkt Fatigue ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab vor.

Hämoglobin-Stabilisierung

In den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 war Hämoglobin-Stabilisierung definiert als das Vermeiden eines Absinkens des Hämoglobin-Spiegels um ≥ 2 g/dL relativ zur Baseline bei gleichzeitigem Fehlen von Transfusionen bis zum Studienende. Es wurde jeweils der Anteil der Patienten, die Hämoglobin-Stabilisierung erreichten, berechnet.

In der Studie ALXN1210-PNH-301 erreichten in der randomisierten Behandlungsphase bis Tag 183 (Woche 26) unter der Behandlung mit Ravulizumab 68,0 % der Patienten und unter der Behandlung mit Eculizumab 64,5 % der Patienten eine Hämoglobin-Stabilisierung. Die geschätzte Differenz zwischen den Behandlungsarmen betrug 2,9 % (95 %-KI = [–8,8; 14,6]) zugunsten von Ravulizumab. In der Studie ALXN1210-PNH-302 wurde bis zum Ende der randomisierten Behandlungsphase an Tag 183 (Woche 26) unter der Behandlung mit Ravulizumab bei 76,3 % der Patienten und unter der Behandlung mit Eculizumab bei 75,5 %

der Patienten eine Hämoglobin-Stabilisierung erzielt. Dabei betrug die geschätzte Differenz zwischen den Behandlungsarmen 1,4 % (95 %-KI = [–10,4; 13,3]), ebenfalls zugunsten von Ravulizumab (siehe Tabelle 4-358). Damit zeigte sich in beiden Studien eine geringfügige numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab. Zudem wurde in beiden Studien die Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab demonstriert.

In der EP der Studie ALXN1210-PNH-301 erreichten in der Ravulizumab-Behandlungsgruppe 61,3 % der Patienten unter der durchgehenden Behandlung mit Ravulizumab bis Woche 52 eine Hämoglobin-Stabilisierung und damit 5,8 % mehr Patienten als in der Eculizumab-Behandlungsgruppe, in der die Patienten erst in der EP auf die Behandlung mit Ravulizumab umgestellt wurden. In der Studie ALXN1210-PNH-302 erreichten in der EP 67,6 % der Patienten unter der durchgehenden Behandlung mit Ravulizumab bis Woche 52 eine Hämoglobin-Stabilisierung, was jedoch 1,9 % weniger Patienten als in der Eculizumab-zu-Ravulizumab-Gruppe entsprach.

Für den Endpunkt Hämoglobin-Stabilisierung wird insgesamt kein Zusatznutzen von Ravulizumab abgeleitet.

Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse

Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (Major Adverse Vascular Events, MAVE) wurden in den Studien ALXN1210-PNH-301, ALXN1210-PNH-302, ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 im Rahmen der Erfassung unerwünschter Ereignisse dokumentiert.

In allen im Nutzendossier dargestellten klinischen Studien traten nur bei wenigen Patienten MAVE auf. In der Studie ALXN1210-PNH-301 kam es während der PEP bei insgesamt drei Patienten zu je einem MAVE (siehe Tabelle 4-358). Alle drei Ereignisse wurden vom Prüfarzt als nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend beurteilt. In der Studie ALXN1210-PNH-302 wurden in der PEP in beiden Behandlungsarmen keine MAVE beobachtet.

In der EP der Studie ALXN1210-PNH-301 wurde in beiden Behandlungsgruppen bei jeweils einem Patienten ein MAVE festgestellt. In der Studie ALXN1210-PNH-302 trat in den ersten 6 Monaten der EP in beiden Behandlungsgruppen bei jeweils einem Patienten ein MAVE auf. In der Studie ALXN1210-PNH-103 der Phase 1b kam es bei keinem Patienten zu einem MAVE. In der ALXN1210-PNH-201 traten bei insgesamt drei Patienten MAVE auf.

Aufgrund der Seltenheit von MAVE kann für den Endpunkt schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse kein Zusatznutzen von Ravulizumab abgeleitet werden.

Ergebnisse zu Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Studien ALXN1210-PNH-301, ALXN1210-PNH-302, ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 anhand des EORTC QLQ-C30 erfasst. Für alle Subskalen wurde die Veränderung der Skalenwerte relativ

zur Baseline ermittelt. In den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 wurden für die für PNH besonders bedeutsamen Subskalen *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität, Körperliche Funktion* und *Fatigue* zusätzlich Responder-Analysen durchgeführt. Dabei waren alle Patienten Responder, die im Vergleich zur Baseline eine Verbesserung des jeweiligen Skalenwertes um mindestens 10 Punkte erreicht hatten.

Am Ende der PEP der Studie ALXN1210-PNH-301 betrug der Anteil an Respondern für die Subskala *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität* unter der Behandlung mit Ravulizumab 51,2 % und unter der Behandlung mit Eculizumab 45,5 %. Die Differenz zwischen den Behandlungsarmen lag bei 4,8 % (95 %-KI = [–7,70; 17,13]) zugunsten von Ravulizumab. In der Studie ALXN1210-PNH-302 war der Anteil der Responder aufgrund der Vorbehandlung mit Eculizumab generell geringer. Dennoch waren auch hier im Hinblick auf die Subskala *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität* unter der Behandlung mit Ravulizumab 4,2 % (95 %-KI = [–6,61; 14,95]) mehr Patienten Responder als unter der Behandlung mit Eculizumab. Auch hinsichtlich der Veränderung des Skalenwertes relativ zur Baseline ergab sich mit einer Differenz zwischen den Behandlungsarmen von 4,52 Punkten (95 %-KI = [0,17; 8,87]) eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab (siehe 5_Module\07_Dossier\PNH\01_Module\5_Modul 5\Dokumente_mit_BuG_v2.docx).

Für die Subskala *Körperliche Funktion* zeigten in der Studie ALXN1210-PNH-301 in der Ravulizumab-Gruppe 48,0 % der Patienten eine Response, während in der Eculizumab-Gruppe bei 43,8 % der Patienten eine Response beobachtet wurde. Die Differenz zwischen den Behandlungsarmen betrug für diese Subskala 3,7 % (95 %-KI = [–8,68; 16,00]) zugunsten von Ravulizumab. Auch hinsichtlich der Veränderung des Skalenwertes relativ zur Baseline wurde mit einer Differenz zwischen den Behandlungsarmen von 2,07 Punkten (95 %-KI = [–1,09; 5,23]) eine geringfügige numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab beobachtet. In der Studie ALXN1210-PNH-302 zeigte sich mit einer Differenz im Anteil der Responder zwischen den Behandlungsarmen von 9,1 % (95 %-KI = [–1,87; 19,74]) für die Subskala *Körperliche Funktion* eine noch deutlichere numerische Überlegenheit von Ravulizumab. Für diese Studie betrug die Differenz der Skalenwerte *Körperliche Funktion* zwischen den Behandlungsarmen 2,24 Punkten (95 %-KI = [–0,10; 4,58]) zugunsten von Ravulizumab (siehe Tabelle 4-358).

Eine deutliche numerische Überlegenheit von Ravulizumab zeigte sich auch für die Subskala *Fatigue*. In der Studie ALXN1210-PNH-301 waren bei diesem Symptom unter der Behandlung mit Ravulizumab 73,6 % der Patienten Responder, während der Anteil der Responder unter der Behandlung mit Eculizumab 63,6 % betrug. Die Differenz im Anteil der Responder zwischen den Behandlungsarmen lag bei 9,1 % (95 %-KI = [–2,51; 20,46]). Auch für die Veränderung des Skalenwertes relativ zur Baseline wurde mit einer Differenz zwischen den Behandlungsarmen von –1,03 Punkten (95 %-KI = [–5,82; 3,75]) unter der Ravulizumab-Behandlung eine geringfügig stärkere Verbesserung der Fatigue beobachtet als unter Eculizumab. In der Studie ALXN1210-PNH-302 zeigte sich mit einer Differenz im Anteil der Responder für *Fatigue* zwischen den Behandlungsarmen von 9,6 % (95 %-KI = [–4,10; 22,88]) ebenfalls eine deutliche numerische Überlegenheit von Ravulizumab.

Für die Veränderung des Skalenwertes *Fatigue* relativ zur Baseline betrug die Differenz zwischen den Behandlungsarmen –4,74 Punkte (95 %-KI = [–9,07; –0,42]), was ebenfalls eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab anzeigt (siehe Tabelle 4-358).

Bei den Komplementinhibitor-naiven Patienten der Studie ALXN1210-PNH-301 zeigte sich auch die durchgehende 52-wöchige Behandlung mit Ravulizumab im Vergleich zur Umstellung auf Ravulizumab numerisch überlegen. An Tag 365 betrug der Anteil der Responder für die Subskala *Globaler Gesundheitsstatus und Lebensqualität* unter der durchgehenden Behandlung mit Ravulizumab 50,8 %, während von den Patienten, die erst in der EP auf die Behandlung mit Ravulizumab umgestellt wurden, 39,5 % eine Response zeigten. Für die Subskala *Körperliche Funktion* waren 46,0 % der Patienten mit durchgehender Ravulizumab-Behandlung und 38,7 % der Patienten mit Umstellung auf eine Behandlung mit Ravulizumab Responder. Hinsichtlich des Symptoms *Fatigue* lag der Anteil der Responder unter der 52-wöchigen Ravulizumab-Behandlung bei 64,5 % und bei Umstellung auf die Ravulizumab-Behandlung bei 38,7 %. In der Studie ALXN1210-PNH-302 zeigten sich bei den Ergebnissen der Responder-Analysen keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Auch in den beiden Studien ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 der Phasen 1b und 2 wurden anhand der Skalen des EORTC QLQ-C30 im Studienverlauf signifikante Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, des Funktionsniveaus sowie der Symptomatik der Patienten beobachtet.

Insgesamt liegt für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, insbesondere im Hinblick auf die Verbesserungen des globalen Gesundheitsstatus und der Lebensqualität, der körperlichen Funktion sowie der Fatigue, ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab vor.

Ergebnisse zu Sicherheit

Tabelle 4-359: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für die Inzidenz unerwünschter Ereignisse und Immunogenität bis zum Ende der PEP (Woche 26) aus RCT (Safety Set) mit Ravulizumab

Inzidenz unerwünschter Ereignisse	ALXN1210-PNH-301						ALXN1210-PNH-302						Ausmaß des Zusatznutzens
	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)		Total (N = 246)		Ravulizumab (N = 97)		Eculizumab (N = 98)		Total (N = 195)		
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	
Überblick über alle UE													Kein Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse (UE)	110 (88,0)	566	105 (86,8)	556	215 (87,4)	1.122	85 (87,6)	366	86 (87,8)	366	171 (87,7)	732	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	11 (8,8)	15	9 (7,4)	13	20 (8,1)	28	4 (4,1)	7	8 (8,2)	8	12 (6,2)	15	
UE, die zum Tod führten	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)[a]	1	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	
UE, die zum Behandlungsabbruch führten	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	
SUE, die zum Behandlungsabbruch führten	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	
UE nach Kausalität													
Therapieassoziiert	**51 (40,8)**	**118**	**50 (41,3)**	**117**	**101 (41,1)**	**235**	**24 (24,7)**	**61**	**14 (14,3)**	**31**	**38 (19,5)**	**92**	
Definitiver Zusammenhang	3 (2,4)	3	7 (5,8)	15	10 (4,1)	18	3 (3,1)	3	0 (0,0)	0	3 (1,5)	3	
Zusammenhang wahrscheinlich	17 (13,6)	27	22 (18,2)	35	39 (15,9)	62	9 (9,3)	16	1 (1,0)	1	10 (5,1)	17	
Möglicherweise	38	88	30	67	68	155	21	42	13 (13,3)	30	34	72	

Inzidenz unerwünschter Ereignisse	ALXN1210-PNH-301						ALXN1210-PNH-302						Ausmaß des Zusatznutzens
	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)		Total (N = 246)		Ravulizumab (N = 97)		Eculizumab (N = 98)		Total (N = 195)		
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	
Zusammenhang	(30,4)		(24,8)		(27,6)		(21,6)				(17,4)		
Nicht therapieassoziiert	**103 (82,4)**	**448**	**101 (83,5)**	**439**	**204 (82,9)**	**887**	**82 (84,5)**	**305**	**86 (87,8)**	**335**	**168 (86,2)**	**640**	
Zusammenhang unwahrscheinlich	32 (25,6)	78	37 (30,6)	77	69 (28,0)	155	16 (16,5)	37	19 (19,4)	35	35 (17,9)	72	
Kein Zusammenhang	94 (75,2)	370	94 (77,7)	362	188 (76,4)	732	80 (82,5)	268	82 (83,7)	300	162 (83,1)	568	
UE nach Schweregrad													
Grad 1	98 (78,4)	379	94 (77,7)	388	192 (78,0)	767	74 (76,3)	272	75 (76,5)	256	149 (76,4)	528	
Grad 2	65 (52,0)	149	56 (46,3)	130	121 (49,2)	279	52 (53,6)	79	50 (51,0)	88	102 (52,3)	167	
Grad 3	21 (16,8)	33	19 (15,7)	35	40 (16,3)	68	7 (7,2)	11	14 (14,3)	22	21 (10,8)	33	
Grad 4	5 (4,0)	5	2 (1,7)	2	7 (2,8)	7	2 (2,1)	4	0 (0,0)	0	2 (1,0)	4	
Grad 5	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	
SUE nach Kausalität													
Therapieassoziiert	**4 (3,2)**	**5**	**1 (0,8)**	**1**	**5 (2,0)**	**6**	**1 (1,0)**	**3**	**1 (1,0)**	**1**	**2 (1,0)**	**4**	
Definitiver Zusammenhang	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	
Zusammenhang wahrscheinlich	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	
Möglicherweise Zusammenhang	4 (3,2)	5	1 (0,8)	1	5 (2,0)	6	1 (1,0)	3	1 (1,0)	1	2 (1,0)	4	

Inzidenz unerwünschter Ereignisse	ALXN1210-PNH-301						ALXN1210-PNH-302						Ausmaß des Zusatznutzens
	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)		Total (N = 246)		Ravulizumab (N = 97)		Eculizumab (N = 98)		Total (N = 195)		
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	
Nicht therapieassoziiert	**7 (5,6)**	**10**	**8 (6,6)**	**12**	**15 (6,1)**	**22**	**4 (4,1)**	**5**	**8 (8,1)**	**8**	**12 (6,1)**	**13**	
Zusammenhang unwahrscheinlich	2 (1,6)	2	3 (2,5)	3	5 (2,0)	5	3 (3,1)	4	7 (7,1)	7	10 (5,1)	11	
Kein Zusammenhang	5 (4,0)	8	5 (4,1)	9	10 (4,1)	17	1 (1,0)	1	1 (1,0)	1	2 (1,0)	2	
UE von besonderem Interesse													
Meningokokken-Infektionen	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	
Aspergillose	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	(0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	
Weitere schwere Infektionen	2 (1,6)	2	4 (3,3)	5	6 (2,4)	7	2 (2,1)	2	1 (1,0)	1	3 (1,5)	3	
Sepsis	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	
Infusionsreaktionen	11 (8,8)	12	10 (8,3)	10	21 (8,5)	22	8 (8,2)	10	3 (3,1)	3	11 (5,6)	13	
Schwere Nebenwirkungen der Haut	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	
Herzerkrankungen	2 (1,6)	2	0 (0,0)	0	2 (0,8)	2	0 (0,0)	0	1 (1,0)	1	1 (0,5)	1	
Angioödem	3 (2,4)	4	0 (0,0)	0	3 (1,2)	4	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1	
Immunogenität													
ADA	1 (0,8)	–	0 (0,0)	–	–	–	0 (0,0)	–	0 (0,0)	–	–	–	Kein Zusatznutzen
Neutralisierende ADA	0 (0,0)	–	0 (0,0)	–	–	–	0 (0,0)	–	0 (0,0)	–	–	–	
Antikörper mit	0 (0,0)	–	–	–	–	–	0 (0,0)	–	–	–	–	–	

Inzidenz unerwünschter Ereignisse	ALXN1210-PNH-301						ALXN1210-PNH-302						Ausmaß des Zusatznutzens
	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)		Total (N = 246)		Ravulizumab (N = 97)		Eculizumab (N = 98)		Total (N = 195)		
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	
Kreuzreaktivität mit Eculizumab													

Therapieassoziierte UE schließen alle Ereignisse ein, die vom Prüfarzt als möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv mit der Studienmedikation zusammenhängend eingeschätzt wurden. Nicht therapieassoziierte UE umfassen alle Ereignisse, die vom Prüfarzt als nicht oder unwahrscheinlich mit der Studienmedikation zusammenhängend eingeschätzt wurden.

Wenn Patienten mehrere Ereignisse aufweisen, werden diese sowohl für die mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehende Kategorie als auch für den Schweregrad erfasst.

% = n/N*100. E = Anzahl der Ereignisse.

Therapieassoziierte UE schließen alle UE ein, die während oder nach der Verabreichung der ersten Studienmedikation aufgetreten sind.

Der Schweregrad von UE wurde anhand der CTCAE Version 4.03 oder neuer beurteilt. Dabei wurden folgende Definitionen angewandt: Grad 1 = mild; Grad 2 = moderat; Grad 3 = schwerwiegend; Grad 4 = lebensbedrohlich; Grad 5 = tödlich.

Alle UE wurden anhand der MedDRA Version 20.1 codiert.

a: Patient 0694-304 erhielt während der PEP alle Infusionen der Studienmedikation. Zum Behandlungsabbruch und Tod des Patienten kam es erst in der EP.

Unerwünschte Ereignisse

Während der PEP der Studie ALXN1210-PNH-301 kam es unter Behandlung mit Ravulizumab bei 88,0 % der Patienten und unter der Behandlung mit Eculizumab bei 86,8 % der Patienten zu UE. Bei 40,8 % der Patienten der Ravulizumab-Gruppe traten mit der Therapie assoziierte UE auf. In der Eculizumab-Gruppe traten therapieassoziierte UE bei 41,3 % der Patienten auf. In beiden Behandlungsgruppen war die Mehrheit der UE vom Schweregrad 1 oder 2. SUE wurden bei insgesamt 20 Patienten (8,1 %) berichtet: 11 (8,8 %) Patienten in der Ravulizumab-Gruppe und 2 (1,7 %) Patienten in der Eculizumab-Gruppe. Bei insgesamt 5 (2,0 %) Patienten standen diese SUE in Zusammenhang mit der Studienmedikation: 4 (3,2 %) Patienten in der Ravulizumab-Gruppe und 1 (0,8 %) Patient in der Eculizumab-Gruppe. Während der PEP kam es weder zu Behandlungsabbrüchen aufgrund von UE noch zu Todesfällen (siehe Tabelle 4-359). Patient 0694-304, der mit Eculizumab behandelt wurde, verstarb im Laufe der EP an einem Adenokarzinom der Lunge, welches jedoch als nicht therapieassoziiert eingestuft wurde und bereits während der PEP aufgetreten war.

In der PEP der Studie ALXN1210-PNH-302 kam es unter Behandlung mit Ravulizumab bei 87,6 % der Patienten und unter der Behandlung mit Eculizumab bei 87,8 % der Patienten zu UE. Unter der Behandlung mit Ravulizumab traten bei 4,1 % der Patienten SUE auf. In der Eculizumab-Gruppe betrug der Anteil der Patienten mit SUE 8,2 %. In der Ravulizumab-Gruppe erlebten 24,7 % der Patienten mit der Therapie assoziierte UE. Unter der Behandlung mit Eculizumab traten bei 14,3 % der Patienten therapieassoziierte UE auf. Auch in der Studie ALXN1210-PNH-302 war die Mehrheit der UE vom Schweregrad 1 oder 2. Während der PEP wurden keine Todesfälle oder Behandlungsabbrüche aufgrund von UE berichtet (siehe Tabelle 4-359).

Insgesamt gab es in der PEP im Hinblick auf die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Damit weist Ravulizumab ein vergleichbares Sicherheitsprofil wie die zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab auf. Die Daten zum Auftreten unerwünschter Ereignisse bei 52-wöchiger Therapie mit Ravulizumab unterstützen diese Beobachtung zusätzlich. In den ersten 6 Monaten der EP der Studie ALXN1210-PNH-301 bzw. ALXN1210-PNH-302 erlebten unter der durchgehenden Behandlung mit Ravulizumab 63,7 % bzw. 79,2 % der Patienten ein UE. Von den Patienten, die in der EP auf die Behandlung mit Ravulizumab umgestellt worden waren, erlebten 74,8 % bzw. 74,7 % der Patienten ein UE. Damit traten in beiden Behandlungsgruppen in der EP weniger UE auf als während der PEP.

Tabelle 4-360: Inzidenz unerwünschter Ereignisse bis zum Ende der PEP nach Systemorganklassen aus RCT (Safety Set) mit Ravulizumab

Sytemorganklassen	ALXN1210-PNH-301						ALXN1210-PNH-302					
	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)		Total (N = 246)		Ravulizumab (N = 97)		Eculizumab (N = 98)		Total (N = 195)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	13 (10,4)	22	18 (14,9)	24	31 (12,6)	46	8 (8,2)	12	10 (10,2)	11	18 (9,2)	23
Herzerkrankungen	9 (7,2)	14	7 (5,8)	8	16 (6,5)	22	0 (0,0)	0	3 (3,1)	5	3 (1,5)	5
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	2 (1,6)	2	1 (0,8)	1	3 (1,2)	3	6 (6,2)	7	4 (4,1)	4	10 (5,1)	11
Endokrine Erkrankungen	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1	1 (1,0)	1	0 (0,0)	0	1 (0,5)	1
Augenerkrankungen	6 (4,8)	6	7 (5,8)	8	13 (5,3)	14	2 (2,1)	2	5 (5,1)	5	7 (3,6)	7
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	46 (36,8)	74	40 (33,1)	72	86 (35,0)	146	33 (34,0)	57	35 (35,7)	56	68 (34,9)	113
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	25 (20,0)	38	27 (22,3)	41	52 (21,1)	79	30 (30,9)	49	31 (31,6)	50	61 (31,3)	99
Leber- und Gallenerkrankungen	3 (2,4)	3	3 (2,5)	3	6 (2,4)	6	3 (3,1)	3	1 (1,0)	1	4 (2,1)	4
Erkrankungen des Immunsystems	0 (0,0)	0	4 (3,3)	4	4 (1,6)	4	0 (0,0)	0	2 (2,0)	2	2 (1,0)	2
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	54 (43,2)	83	58 (47,9)	83	112 (45,5)	166	54 (55,7)	81	51 (52,0)	72	105 (53,8)	153
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	13 (10,4)	16	9 (7,4)	12	22 (8,9)	28	9 (9,3)	14	8 (8,2)	10	17 (8,7)	24
Untersuchungen	24 (19,2)	38	19 (15,7)	40	43 (17,5)	78	3 (3,1)	3	5 (5,1)	6	8 (4,1)	9
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	10 (8,0)	16	16 (13,2)	18	26 (10,6)	34	3 (3,1)	3	2 (2,0)	2	5 (2,6)	5
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs-	33 (26,4)	60	31 (25,6)	48	64 (26,0)	108	23 (23,7)	39	27 (27,6)	40	50 (25,6)	79

Sytemorganklassen	ALXN1210-PNH-301						ALXN1210-PNH-302					
	Ravulizumab (N = 125)		Eculizumab (N = 121)		Total (N = 246)		Ravulizumab (N = 97)		Eculizumab (N = 98)		Total (N = 195)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
und Knochenerkrankungen												
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (0,8)	3	3 (2,5)	3	4 (1,6)	6	2 (2,1)	2	1 (1,0)	1	3 (1,5)	3
Erkrankungen des Nervensystems	55 (44,0)	90	47 (38,8)	92	102 (41,5)	182	31 (32,0)	43	25 (25,5)	40	56 (28,7)	83
Produktprobleme	0 (0,0)	0	1 (0,8)	1	1 (0,4)	1	–	–	–	–	–	–
Psychiatrische Erkrankungen	6 (4,8)	7	11 (9,1)	15	17 (6,9)	22	4 (4,1)	4	2 (2,0)	4	6 (3,1)	8
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	4 (3,2)	6	6 (5,0)	6	10 (4,1)	12	8 (8,2)	8	5 (5,1)	6	13 (6,7)	14
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	5 (4,0)	10	6 (5,0)	11	11 (4,5)	21	1 (1,0)	2	3 (3,1)	3	4 (2,1)	5
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	27 (21,6)	38	22 (18,2)	38	49 (19,9)	76	17 (17,5)	22	25 (25,5)	35	42 (21,5)	57
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	23 (18,4)	30	15 (12,4)	19	38 (15,4)	49	9 (9,3)	12	6 (6,1)	7	15 (7,7)	19
Gefäßerkrankungen	9 (7,2)	10	8 (6,6)	8	17 (6,9)	18	2 (2,1)	2	5 (5,1)	5	7 (3,6)	7

% = n/N*100. E = Anzahl der Ereignisse.

Alle UE wurden anhand der MedDRA Version 20.1 codiert.

In den beiden Studien ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 der Phasen 1b und 2 erlebten bis zum Ende der PEP 92,3 % bzw. 100 % aller Patienten UE. Auch hier war die Mehrheit der UE vom Schweregrad 1 oder 2 und nicht mit der Therapie assoziiert. Es wurden keine UE, die zum Behandlungsabbruch oder Tod führten, beobachtet. In der Studie ALXN1210-PNH-103 traten keine SUE auf. In der Studie ALXN1210-PNH-201 traten bei insgesamt acht Patienten (30,8 %) SUE auf, die jedoch alle während der Studiendauer behoben werden konnten. Somit zeigte sich die Behandlung mit Ravulizumab als gut verträglich und Ravulizumab wies auch in den beiden Studien ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 ein gutes Sicherheitsprofil auf.

In der Zusammenschau der Ergebnisse zur Inzidenz unerwünschter Ereignisse weist Ravulizumab ein vergleichbares Sicherheitsprofil wie Eculizumab auf. Somit wird für die Inzidenz unerwünschter Ereignisse kein Zusatznutzen von Ravulizumab abgeleitet.

Immunogenität

In den im Nutzendossier dargestellten Studien wurden Serumproben der Patienten hinsichtlich des Vorhandenseins von gegen Ravulizumab gerichteten ADA, neutralisierenden ADA sowie ADA mit Kreuzreaktivität mit Eculizumab getestet.

In der Studie ALXN1210-PNH-301 wurden an Tag 183 lediglich bei einem Patienten (0,8 %) unter Ravulizumab-Behandlung, bei dem zur Baseline noch keine ADA vorlagen, ADA nachgewiesen. Die verbleibenden 99,2 % der Patienten entwickelten bis Tag 183 keine ADA (siehe Tabelle 4-359). Neutralisierende ADA wurden bis Tag 183 lediglich bereits an Tag 1 vor Gabe der Studienmedikation bei einem Patienten der Eculizumab-Gruppe nachgewiesen. Gegen Ravulizumab gerichtete Antikörper mit einer Kreuzreaktivität mit Eculizumab wurden ebenfalls lediglich bereits an Tag 1 vor Gabe der Studienmedikation bei einem mit Ravulizumab behandelten Patienten nachgewiesen. An Tag 365 der EP wurde keiner der Studienteilnehmer positiv auf ADA getestet.

In der Studie ALXN1210-PNH-302 wurde sowohl an Tag 183 (siehe Tabelle 4-359) als auch an Tag 365 keiner der Studienteilnehmer positiv auf ADA getestet. Lediglich bei einem Patienten der Eculizumab-Gruppe, bei dem zur Baseline keine ADA nachgewiesen worden waren, lag an Tag 127 ein positiver Nachweis für ADA vor. Auch hier handelte es sich um einen singulären Befund zu einer einzelnen Studienvisite. Neutralisierende ADA wurden in der Studie ALXN1210-PNH-302 bis Tag 183 bei keinem Studienteilnehmer nachgewiesen. Gegen Ravulizumab gerichtete Antikörper mit einer Kreuzreaktivität mit Eculizumab wurden lediglich an Tag 127 bei einem mit Ravulizumab behandelten Patienten nachgewiesen.

In den beiden Studien ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 der Phasen 1b und 2 wurden im Studienverlauf bei keinem der Patienten ADA nachgewiesen.

Insgesamt wurden ADA sowohl unter der Behandlung mit Ravulizumab als auch unter der Behandlung mit Eculizumab lediglich zu einzelnen Studienvisiten bei einzelnen Patienten nachgewiesen. Es zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede im Nachweis von ADA

zwischen den Behandlungsarmen, sodass für den Endpunkt Immunogenität kein Zusatznutzen von Ravulizumab abgeleitet wird.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

PNH ist eine sehr seltene, schwerwiegende und chronisch verlaufende Erkrankung, für die immer noch ein erheblicher medizinischer Bedarf für eine zuverlässige und individualisierte Therapie besteht, die die alltäglichen Aktivitäten der Patienten weniger beeinträchtigt. Dabei ist eine zuverlässige C5-Komplementinhibition für den Behandlungsverlauf ein wesentlicher Bestandteil, um Durchbruchhämolysen vorzubeugen und eine dauerhafte Symptomkontrolle zu erzielen sowie Komplikationen und Folgeschäden zu verhindern.

Trotz der Seltenheit der Erkrankung und der damit einhergehenden limitierten Patientenzahl wurden zwei randomisierte, aktiv kontrollierte Studien der Phase 3 (ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302) der besten verfügbaren Evidenzstufe Ib durchgeführt, die einen direkten Vergleich von Ravulizumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab über einen Behandlungszeitraum von 26 Wochen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte der Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit ermöglichten. Die Behandlungsdauer von 26 Wochen wurde auch vom G-BA im Rahmen der Beratung vom 22. Februar 2019 als angemessen erachtet. Nach Empfehlung des G-BA wurden zusätzlich Daten zur Beurteilung von Langzeiteffekten der Behandlung mit Ravulizumab für einen Behandlungszeitraum von weiteren 26 Wochen vorgelegt (5).

Bei der Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ravulizumab ist zu berücksichtigen, dass die Generierung klinischer Evidenz aufgrund der Seltenheit der Erkrankung PNH deutlich erschwert ist. Aus diesem Grund wurden die beiden randomisierten, aktiv kontrollierten Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 als Nicht-Unterlegenheitsstudien geplant und durchgeführt, sodass eine statistische Testung der Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab a priori nicht für alle Endpunkte geplant war. Bei der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens ist daher insbesondere die numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab zu berücksichtigen. Eine Quantifizierung des Zusatznutzens ist auf Basis der Daten aus den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 nicht möglich. Unterstützende Evidenz für einen Zusatznutzen von Ravulizumab liefern die Studien ALXN1210-PNH-103 und ALXN1210-PNH-201 der Phasen 1b und 2, die als weitere Untersuchungen im Nutzendossier dargestellt sind.

Im Hinblick auf die Morbidität zeigte sich insbesondere bei den patientenrelevanten Endpunkten Hämolyse, Durchbruchhämolyse und Transfusionsvermeidung eine deutliche numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab. Auch hinsichtlich des Vorhandenseins der von den Patienten berichteten Symptome Kurzatmigkeit (Dyspnoe), Verwirrtheit und Fatigue war eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab zu beobachten. Ebenso zeigte sich Ravulizumab beim Endpunkt Fatigue, gemessen anhand der etablierten, validierten FACIT-Fatigue-Skala, numerisch überlegen.

Die Lebensqualität der Patienten wurde mithilfe des etablierten und validierten EORTC QLQ-C30 erhoben. Hier zeigten sich für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, insbesondere im Hinblick auf den globalen Gesundheitsstatus und die Lebensqualität, die körperliche Funktion sowie die Fatigue, unter der Behandlung mit Ravulizumab bei deutlich mehr Patienten klinisch relevante Verbesserungen als unter der Behandlung mit Eculizumab.

Ravulizumab weist hinsichtlich der Inzidenz unerwünschter Ereignisse und der Entwicklung von gegen das Arzneimittel gerichteten Antikörpern ein vergleichbares Sicherheitsprofil wie Eculizumab auf. Durch die Verlängerung der Infusionsintervalle auf 8 Wochen (im Vergleich zu Intervallen von 2 Wochen bei Eculizumab) ergibt sich in der jährlichen Erhaltungstherapie eine Reduktion der Anzahl der notwendigen Infusionen um ca. 75 %. Hierdurch kann das Gesamtrisiko für infusionsassoziierte Komplikationen gesenkt werden. Außerdem führt die reduzierte Häufigkeit von Infusionen zu einer geringeren Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten im Leben der Patienten (6).

Aufgrund der numerischen Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab bei patientenrelevanten Endpunkten der Morbidität und Lebensqualität sowie aufgrund des guten Sicherheitsprofils von Ravulizumab und der von den Patienten selbst berichteten geringeren Beeinträchtigung bei alltäglichen Aktivitäten wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Ravulizumab als nicht quantifizierbar eingeschätzt. Dieser Zusatznutzen von Ravulizumab besteht für erwachsene Patienten mit PNH.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-361: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH)	Nicht quantifizierbar

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[13],

[13] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*

Molenberghs 2010[14]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[15]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene") sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene"). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[16]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Nicht zutreffend.

[14] *Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.*
[15] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[16] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

Tabelle 4-362: Liste der eingeschlossenen Studien

Studien-bezeich-nung	Studien-register-eintrag[a]	Studie	Studienbericht	Publikation
ALXN1210-PNH-301	NCT02946463 (91)	ALXN1210 Versus Eculizumab in Complement Inhibitor Treatment-Naïve Adult Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)	CSR_ ALXN1210-PNH-301 (99)	(89)
ALXN1210-PNH-302	NCT03056040 (95)	ALXN1210 Versus Eculizumab in Adult Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Currently Treated With Eculizumab	CSR_ ALXN1210-PNH-302 (118)	(119)
ALXN1210-PNH-103	NCT02598583 (109)	Dose-Escalation Study of ALXN1210 IV in Patients With PNH	CSR_ ALXN1210-PNH-103 (15)	(116)
ALXN1210-PNH-201	NCT02605993 (111)	Open-label, Multiple Ascending Dose Study of ALXN1210 in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria	CSR_ ALXN1210-PNH-201 (22)	Keine Publikation vorhanden
a: Der Studienregistereintrag bezieht sich auf die Datenbank clinicaltrials.gov				

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2014;124(18):2804-11.
2. Brodsky RA. Complement in hemolytic anemia. Blood. 2015;126(22):2459-65.
3. Schrezenmeier H, Muus P, Socie G, Szer J, Urbano-Ispizua A, Maciejewski JP, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. Haematologica. 2014;99(5):922-9.
4. Loschi M, Porcher R, Barraco F, Terriou L, Mohty M, de Guibert S, et al. Impact of eculizumab treatment on paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a treatment versus no-treatment study. Am J Hematol. 2016;91(4):366-70.

5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2018-B-223: Ravulizumab zur Behandlung von Erwachsenen mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie. 2019.
6. Alexion Europe SAS. Fragebogen zur Präferenz bei Patienten (PPQ) mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH). 2018.
7. Schrezenmeier H, Maciejewski JP, Roeth A, Araten DJ, Kanakura Y, Larratt L, et al. Analysis of Baseline Clinical Characteristics and Disease Burden in Patients Enrolled in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. 2017;130(Suppl 1):3488-.
8. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH). 2017.
9. Alexion Europe SAS. Ravulizumab (ALXN1210): 2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology Studies. 2018.
10. Röth A, Rottinghaus ST, Hill A, Bachman ES, Kim JS, Schrezenmeier H, et al. Ravulizumab (ALXN1210) in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of 2 phase 1b/2 studies. Blood Adv. 2018;2(17):2176-85.
11. Sheridan D, Yu ZX, Zhang Y, Patel R, Sun F, Lasaro MA, et al. Design and preclinical characterization of ALXN1210: A novel anti-C5 antibody with extended duration of action. PLoS One. 2018;13(4):e0195909.
12. Noris M, Remuzzi G. Overview of complement activation and regulation. Semin Nephrol. 2013;33(6):479-92.
13. Alexion Pharmaceuticals Inc. A Phase 3, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of ALXN1210 Versus Eculizumab in Complement Inhibitor-Naïve Adult Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). Clinical Study Report. 2018.
14. Alexion Pharmaceuticals Inc. A Phase 3, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of ALXN1210 Versus Eculizumab in Adult Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Currently Treated With Eculizumab. Clinical Study Report. 2018.
15. Alexion Pharmaceuticals Inc. An Open-Label, Intrapatient, Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of ALXN1210 Administered Intravenously to Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. Clinical Study Report. 2017.
16. Alexion Europe SAS. Soliris® 300 mg - Fachinformation. 2018.
17. Parker CJ. Update on the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2016;2016(1):208-16.
18. Nakayama H, Usuki K, Echizen H, Ogawa R, Orii T. Eculizumab Dosing Intervals Longer than 17 Days May Be Associated with Greater Risk of Breakthrough Hemolysis in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. Biol Pharm Bull. 2016;39(2):285-8.
19. Parker CJ. Management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of complement inhibitory therapy. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2011;2011:21-9.
20. Europäische Gesellschaft für Blut- und Knochenmarktransplantation. PNH verstehen. 2015.
21. DiaSys Diagnostic Systems GmbH. Lactate dehydrogenase 2018 [Available from: https://www.diasys-diagnostics.com/service-area/support/reference-ranges/analyte/lactate-dehydrogenase/analyte.show.
22. Alexion Pharmaceuticals Inc. A Phase 2, Open-label, Multiple Ascending Dose Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, Immunogenicity, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of ALXN1210 Administered Intravenously to Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. Clinical Study Report. 2017.

23. Lee JW, Jang JH, Kim JS, Yoon SS, Lee JH, Kim YK, et al. Clinical signs and symptoms associated with increased risk for thrombosis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from a Korean Registry. Int J Hematol. 2013;97(6):749-57.
24. Jang JH, Kim JS, Yoon SS, Lee JH, Kim YK, Jo DY, et al. Predictive Factors of Mortality in Population of Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): Results from a Korean PNH Registry. J Korean Med Sci. 2016;31(2):214-21.
25. Hill A, Kelly R, Kulasekararaj AG, Gandhi SA, Mitchell LD, Elebute M, et al., editors. Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): A Report of All 153 Patients Treated in the United Kingdom - 10-Year Experience. 54th Annual Meeting of the American Society of Hematology; 2012; Atlanta, Georgia, USA.
26. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2013;121(25):4985-96; quiz 5105.
27. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med. 1995;333(19):1253-8.
28. Schrezenmeier H, Höchsmann B. The Management of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria—Recent Advances in Diagnosis and Treatment, and New Hope for Patients. Oncology & Hematology Review (US). 2009;02:74.
29. Brodsky RA. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2009;113(26):6522-7.
30. Alexion Pharmaceuticals Inc. Protocol ALXN1210-PNH-301, Amendment 4. 2017.
31. Alexion Pharmaceuticals Inc. Protocol ALXN1210-PNH-302, Amendment 1. 2017.
32. Gilliss BM, Looney MR, Gropper MA. Reducing Noninfectious Risks of Blood Transfusion. Anesthesiology. 2011;115:635-49.
33. Paul-Ehrlich-Institut. Hämovigilanz-Bericht des Paul-Ehrlich-Instituts. Auswertung der Meldungen von schwerwiegenden Reaktionen und Zwischenfällen nach § 63 i AMG. 2015.
34. Muller MM, Geisen C, Zacharowski K, Tonn T, Seifried E. Transfusion of Packed Red Cells: Indications, Triggers and Adverse Events. Dtsch Arztebl Int. 2015;112(29-30):507-17; quiz 18.
35. Szende A, Schaefer C, Goss TF, Heptinstall K, Knight R, Lubbert M, et al. Valuation of transfusion-free living in MDS: results of health utility interviews with patients. Health Qual Life Outcomes. 2009;7:81.
36. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Myelodysplastische Syndrome (MDS). Leitlinie. 2018.
37. Hill A, Richards SJ, Hillmen P. Recent developments in the understanding and management of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Br J Haematol. 2007;137(3):181-92.
38. Bundesärztekammer. Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie). 2017.
39. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. 2014.
40. Alexion Pharmaceuticals Inc. Protocol ALXN1210-PNH-103, Amendment 3. 2017.
41. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-PNH-201 Protocol. 2015.
42. Hill A, Rother RP, Wang X, Morris SM, Jr., Quinn-Senger K, Kelly R, et al. Effect of eculizumab on haemolysis-associated nitric oxide depletion, dyspnoea, and measures of pulmonary hypertension in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Br J Haematol. 2010;149(3):414-25.

43. Acaster S, Dickerhoof R, DeBusk K, Bernard K, Strauss W, Allen LF. Qualitative and quantitative validation of the FACIT-fatigue scale in iron deficiency anemia. Health Qual Life Outcomes. 2015;13:60.
44. Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. Health Qual Life Outcomes. 2003;1:79.
45. Yellen SB, Cella DF, Webster K, Blendowski C, Kaplan E. Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. Journal of Pain and Symptom Management. 1997;13(2):63-74.
46. Tinsley A, Macklin EA, Korzenik JR, Sands BE. Validation of the functional assessment of chronic illness therapy-fatigue (FACIT-F) in patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2011;34(11-12):1328-36.
47. Weitz I, Meyers G, Lamy T, Cahn JY, Uranga MT, Garcia Vela JA, et al. Cross-sectional validation study of patient-reported outcomes in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Intern Med J. 2013;43(3):298-307.
48. Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socie G, Muus P, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med. 2006;355(12):1233-43.
49. Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, Risitano AM, Schrezenmeier H, Schubert J, et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2008;111(4):1840-7.
50. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sarilumab (Rheumatoide Arthritis) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung). 2017.
51. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Sebelipase alfa. 2016.
52. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tofacitinib. 2017.
53. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tofacitinib. 2017.
54. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tofacitinib (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis). 2019.
55. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tofacitinib (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis). 2019.
56. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sarilumab. 2018.
57. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die

Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sarilumab. 2018.
58. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Sebelipase alfa. 2016.
59. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sebelipase alfa. 2016.
60. Cella D, Yount S, Sorensen M, Chartash E, Sengupta N, Grober J. Validation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale relative to other instrumentation in patients with rheumatoid arthritis. The Journal of Rheumatology. 2005;32(5):811.
61. Cella D, Hahn EA, Dineen KJQoLR. Meaningful change in cancer-specific quality of life scores: Differences between improvement and worsening. 2002;11(3):207-21.
62. Cella D, Eton DT, Lai J-S, Peterman AH, Merkel DE. Combining Anchor and Distribution-Based Methods to Derive Minimal Clinically Important Differences on the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) Anemia and Fatigue Scales. Journal of Pain and Symptom Management. 2002;24(6):547-61.
63. Pouchot J., Kherani RB, Brant R, Lacaille D, Lehman AJ, Ensworth S, et al. Determination of the minimal clinically important difference for seven fatigue measures in rheumatoid arthritis. J Clin Epidemiol. 2008;61(7):705–13.
64. Alexion pharmaceuticals Inc. ALXN1210-PNH-302. Clinical Study Report (Primary Evaluation Period). 1. Protocol and Amendments. 2018.
65. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-PNH-301. Clinical Study Report (Primary Evaluation Period). 1. Protocol and Amendments. 2018.
66. Nishimura J-I, Kanakura Y, Ware RE, Shichishima T, Nakakuma H, Ninomiya H, et al. Clinical Course and Flow Cytometric Analysis of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in the United States and Japan. Medicine. 2004;83(3):193-207.
67. Ludwig H, Strasser K. Symptomatology of anemia. Seminars in Oncology. 2001;28:7-14.
68. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) in Kooperation mit der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Diagnostik und Therapie der Präoperativen Anämie: Leitlinie (Langversion). AWMF online. 2018.
69. Hill A, Sapsford RJ, Scally A, Kelly R, Richards SJ, Khurisgara G, et al. Under-recognized complications in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: raised pulmonary pressure and reduced right ventricular function. Br J Haematol. 2012;158(3):409-14.
70. Malato A, Saccullo G, Coco LL, Mancuso S, Santoro M, Martino S, et al. Thrombotic complications in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: a literature review. Blood Transfus. 2012;10(4):428-35.
71. Ziakas PD, Poulou LS, Rokas GI, Bartzoudis D, Voulgarelis M. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sites, risks, outcome. An overview. J Thromb Haemost. 2007;5(3):642-5.
72. EMEA. Soliris : EPAR - Scientific Discussion 2007.

73. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ruxolitinib (neues Anwendungsgebiet). 2015.
74. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ruxolitinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung). 2015.
75. King MT. The Interpretation of Scores from the EORTC Quality of Life Questionnaire QLQ-C30. Quality of Life Research. 1996;5(6):555-67.
76. Maringwa JT, Quinten C, King M, Ringash J, Osoba D, Coens C, et al. Minimal important differences for interpreting health-related quality of life scores from the EORTC QLQ-C30 in lung cancer patients participating in randomized controlled trials. Support Care Cancer. 2011;19(11):1753-60.
77. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. J Clin Oncol. 1998;16(1):139-44.
78. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung. 2017.
79. Bartelds GM, Krieckaert CLM, Nurmohamed M, T. , van Schouwenburg PA, Lems WF, Twisk JWR, et al. Development of Antidrug Antibodies Against Adalimumab and Association With Disease Activity and Treatment Failure During Long-term Follow-up. 2011.
80. Garces S, Demengeot J, Benito-Garcia E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. Ann Rheum Dis. 2013;72(12):1947-55.
81. Shankar G, Arkin S, Cocea L, Devanarayan V, Kirshner S, Kromminga A, et al. Assessment and reporting of the clinical immunogenicity of therapeutic proteins and peptides-harmonized terminology and tactical recommendations. AAPS J. 2014;16(4):658-73.
82. Mallinckrodt CH, Clark WS, David SR. Accounting for dropout bias using mixed-effects models. J Biopharm Stat. 2001;11(1-2):9-21.
83. Mallinckrodt CHK, Christopher J.; Watkin, John G.; Molenberghs, Geert; Carroll, Raymond J. The effect of correlation structure on treatment contrasts estimated from incomplete clinical trial data with likelihood-based repeated measures compared with last observation carried forward ANOVA. Society for Clinical Trials. 2004;1:477-89.
84. Kenward MGR, James H. Small Sample Inference for Fixed Effects from Restricted Maximum Likelihood. Biometries. 1997;53:983-97.
85. Yan X, Su XG. Stratified Wilson and Newcombe Confidence Intervals for Multiple Binomial Proportions. Statistics in Biopharmaceutical Research. 2010;2(3):329-35.
86. Alexion Pharmaceuticals Inc. Clinical Study-level Information with List of Sites that Participated in Clinical Study for ALXN1210-PNH-301. 2018.
87. Alexion Pharmaceuticals Inc. Clinical Study-level Information with List of Sites that Participated in Clinical Study for ALXN1210-PNH-302. 2018.
88. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden2017.
89. Lee JW, de Fontbrune FS, Lee LWL, Pessoa V, Gualandro S, Fureder W, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: The 301 study. Blood. 2019;133(6):530-9.
90. Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST, Langemeijer S, Wells R, Gonzalez-Fernandez FA, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: The 302 study. Blood. 2019;133(6):540-9.
91. ClinicalTrials.gov. ALXN1210 Versus Eculizumab in Complement Inhibitor Treatment-Naïve Adult Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH).

NCT02946463 2018 [Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02946463?term=ALXN1210&rank=3.
92. EU Clinical Trials Register. A Phase 3, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of ALXN1210 Versus Eculizumab in Complement InhibitorNaïve Adult Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH), EudraCT Number: 2016-002025-11 2018 [Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-002025-11/DE.
93. ICTRP. A Phase 3, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of ALXN1210 Versus Eculizumab in Complement Inhibitor-Naïve Adult Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). EUCTR2016-002025-11-DE 2019 [Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002025-11.
94. PharmNet-Bund. A Phase 3, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of ALXN1210 Versus Eculizumab in Complement Inhibitor-Naïve Adult Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). 2016-002025-11 2019 [
95. ClinicalTrials.gov. ALXN1210 Versus Eculizumab in Adult Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Currently Treated With Eculizumab. NCT03056040 2018 [Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03056040?term=ALXN1210&rank=4.
96. EU Clinical Trials Register. A Phase 3, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of ALXN1210 Versus Eculizumab in Adult Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Currently Treated With Eculizumab, EudraCT Number: 2016-002026-36 2018 [Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-002026-36/DE.
97. ICTRP. A Phase 3, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of ALXN1210 Versus Eculizumab in Adult Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Currently Treated With Eculizumab, EUCTR2016-002026-36-GB 2019 [Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002026-36.
98. ICTRP. A Phase 3, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of ALXN1210 Versus Eculizumab in Adult Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Currently Treated With Eculizumab, NCT03056040 2019 [Available from: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03056040.
99. Alexion Pharmaceuticals Inc. Clinical Study Report (Primary Evaluation Period) ALXN1210-PNH-301. 14. Tables, figures and graphs referred to but not included in the text. 2018.
100. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-PNH-301 52-Week Safety and Efficacy Update. 2019.
101. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-PNH-302 52-Week Safety and Efficacy Update. 2019.
102. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-PNH-301 Post-hoc subgroup analyses. 2019.
103. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-PNH-302 Post-hoc subgroup analyses. 2019.
104. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-PNH-301 Post-hoc analyses. 2019.
105. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-PNH-302 Post-hoc analyses. 2019.
106. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-PNH-301 und 302 Post-hoc-Analyse für Durchbruchhämolyse 2019.

107. Alexion Pharmaceuticals Inc. M07-001 PNH Registry. Table 2. Patient Demographics, International PNH Registry and Study Population. Country = Germany (January 2019). 2019.
108. Peduzzi P. CJ, Kemper E., Holford T. R., Feinstein A. R.,. A Simulation Study of the Number of Events per Variable in Logistic Regression Analysis. Journal of Clinical Epidemiology. 1996(12):1373-9.
109. ClinicalTrials.gov. Dose-Escalation Study of ALXN1210 IV in Patients With PNH. NCT02598583 2018 [Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02598583?term=ALXN1210&rank=5.
110. ICTRP. An Open-Label, Intrapatient, Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of ALXN1210 Administered Intravenously to Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. NCT02598583 2017 [Available from: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02598583.
111. ClinicalTrials.gov. Open-label, Multiple Ascending Dose Study of ALXN1210 in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. NCT02605993 2018 [Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02605993?term=ALXN1210&rank=7.
112. Register ECT. A Phase 2, Open-Label, Multiple Ascending Dose Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, Immunogenicity, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of ALXN1210 Administered Intravenously to Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria, EudraCT Number: 2015-002674-20 2018 [Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-002674-20/DE.
113. ICTRP. A Phase 2, Open-label, Multiple Ascending Dose Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, Immunogenicity, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of ALXN1210 Administered Intravenously to Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. NCT02605993 2019 [Available from: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02605993.
114. ICTRP. A Phase 2, Open-Label, Multiple Ascending Dose Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, Immunogenicity, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of ALXN1210 Administered Intravenously to Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria, EUCTR2015-002674-20-DE 2019 [Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002674-20.
115. PharmNet-Bund. A Phase 2, Open-Label, Multiple Ascending Dose Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, Immunogenicity, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of ALXN1210 Administered Intravenously to Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. 2015-002674-20 2019 [
116. Roth A, Rottinghaus ST, Hill A, Kim JS, Schrezenmeier H, Terriou L, et al. Optimization of dose regimen for ALXN1210, a novel complement C5 inhibitor, in patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): Results of 2 phase 1/2 studies. Oncology Research and Treatment. 2018;41(Supplement 4):128.
117. Alexion Europe SAS. Ultomiris® 300 mg - Fachinformation. 2019.
118. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-PNH-302 Clinical Study Report (Primary Evaluation Period). 14. Tables, figures and graphs referred to but not included in the text. 2018.
119. Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST, Langemeijer S, Wells R, Gonzalez-Fernandez FA, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor–experienced adult patients with PNH: the 302 study. Blood. 2019;133(6):540-9.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[17]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

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

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

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
Suchoberfläche	Cochrane Library
Datum der Suche	08.05.2019
Zeitsegment	1999 bis Datum der Suche

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	MeSH descriptor: [Hemoglobinuria, Paroxysmal] explode all trees	28
2	((paroxysmal and hemoglobinuri*) or (paroxysmal and haemoglobinuri*)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	125
3	("Marchiafava-Micheli syndrome"):ti,ab,kw	0
4	("PNH"):ti,ab,kw	101
5	#1 or #2 or #3 or #4	150
6	(Ravulizumab):ti,ab,kw	3
7	(Ultomiris):ti,ab,kw	0
8	((ALXN-1210 or ALXN1210 or ALXN-1810 or ALXN1810)):ti,ab,kw	11
9	#6 or #7 or #8	11
10	#5 and #9	11

Datenbankname	Medline
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	08.05.2019
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hemoglobinuria, Paroxysmal/	3359
2	(paroxysmal adj3 h?emoglobinuri*).mp.	4056
3	(Marchiafava-Micheli adj2 Syndrome?).mp.	39
4	PNH.ti,ab.	1804
5	#1 or #2 or #3 or #4	4356
6	Ravulizumab.mp.	10
7	Ultomiris.mp.	1
8	(ALXN-1210 or ALXN1210 or ALXN-1810 or ALXN1810).mp.	5
9	1803171-55-2.rn.	0
10	#6 or #7 or #8 or #9	11
11	#5 and #10	8

12	limit #11 to (english or german)	8
13	randomized controlled trial.pt.	481288
14	controlled clinical trial.pt.	93052
15	randomized.ab.	441673
16	placebo.ab.	197316
17	clinical trials as topic.sh.	186857
18	randomly.ab.	310013
19	trial.ti.	197894
20	#13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19	1212560
21	f	4576104
22	#20 not #21	1114978
23	randomized controlled trial.pt.	481288
24	randomized.mp.	784520
25	placebo*.mp.	217936
26	#23 or #24 or #25	855822
27	#12 and #22	2
28	#12 and #26	1
29	#27 or #28	2
30	#12 not #29	6
31	#30 not ((exp Animals/ or (animal? or non-human? or nonhuman?).mp.) not (exp Humans/ or human?.mp.))	6

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der	08.05.2019	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp paroxysmal nocturnal hemoglobinuria/	4853
2	(paroxysmal adj3 h?emoglobinuri*).mp.	5416
3	(Marchiafava-Micheli adj2 Syndrome?).mp.	5
4	PNH.ti,ab.	3054
5	#1 or #2 or #3 or #4	5815
6	exp ravulizumab/	23
7	Ravulizumab.mp.	23
8	Ultomiris.mp.	2
9	(ALXN-1210 or ALXN1210 or ALXN-1810 or ALXN1810).mp.	23

10	1803171-55-2.rn.	23
11	#6 or #7 or #8 or #9 or #10	29
12	#5 and #11	24
13	#12 not Medline.cr.	24
14	limit #13 to (english or german)	24
15	random*.tw.	1402376
16	placebo*.mp.	430335
17	double-blind*.tw.	196985
18	#15 or #16 or #17	1648750
19	#14 and #18	8
20	#14 not #19	16
21	#20 not ((exp animal/ or (animal? or non-human? or nonhuman?).mp.) not (exp human/ or human?.mp.))	16

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	08.05.2019	
Zeitsegment	1999 bis Datum der Suche	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	MeSH descriptor: [Hemoglobinuria, Paroxysmal] explode all trees	28
2	((paroxysmal and hemoglobinuri*) or (paroxysmal and haemoglobinuri*)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	125
3	("Marchiafava-Micheli syndrome"):ti,ab,kw	0
4	("PNH"):ti,ab,kw	101
5	#1 or #2 or #3 or #4	150
6	(Ravulizumab):ti,ab,kw	3

7	(Ultomiris):ti,ab,kw	0
8	((ALXN-1210 or ALXN1210 or ALXN-1810 or ALXN1810)):ti,ab,kw	11
9	#6 or #7 or #8	11
10	#5 and #9	11

Datenbankname	Medline
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	08.05.2019
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Hemoglobinuria, Paroxysmal/	3359
2	(paroxysmal adj3 h?emoglobinuri*).mp.	4056
3	(Marchiafava-Micheli adj2 Syndrome?).mp.	39
4	PNH.ti,ab.	1804
5	#1 or #2 or #3 or #4	4356
6	Ravulizumab.mp.	10
7	Ultomiris.mp.	1
8	(ALXN-1210 or ALXN1210 or ALXN-1810 or ALXN1810).mp.	5
9	1803171-55-2.rn.	0
10	#6 or #7 or #8 or #9	11
11	#5 and #10	8
12	limit #11 to (english or german)	8
13	randomized controlled trial.pt.	481288
14	controlled clinical trial.pt.	93052
15	randomized.ab.	441673
16	placebo.ab.	197316
17	clinical trials as topic.sh.	186857
18	randomly.ab.	310013
19	trial.ti.	197894
20	#13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19	1212560
21	f	4576104
22	#20 not #21	1114978
23	randomized controlled trial.pt.	481288
24	randomized.mp.	784520

25	placebo*.mp.	217936
26	#23 or #24 or #25	855822
27	#12 and #22	2
28	#12 and #26	1
29	#27 or #28	2
30	#12 not #29	6
31	#30 not ((exp Animals/ or (animal? or non-human? or nonhuman?).mp.) not (exp Humans/ or human?.mp.))	6

Datenbankname	Embase
Suchoberfläche	Ovid
Datum der	08.05.2019
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp paroxysmal nocturnal hemoglobinuria/	4853
2	(paroxysmal adj3 h?emoglobinuri*).mp.	5416
3	(Marchiafava-Micheli adj2 Syndrome?).mp.	5
4	PNH.ti,ab.	3054
5	#1 or #2 or #3 or #4	5815
6	exp ravulizumab/	23
7	Ravulizumab.mp.	23
8	Ultomiris.mp.	2
9	(ALXN-1210 or ALXN1210 or ALXN-1810 or ALXN1810).mp.	23
10	1803171-55-2.rn.	23
11	#6 or #7 or #8 or #9 or #10	29
12	#5 and #11	24
13	#12 not Medline.cr.	24
14	limit #13 to (english or german)	24
15	random*.tw.	1402376
16	placebo*.mp.	430335
17	double-blind*.tw.	196985
18	#15 or #16 or #17	1648750
19	#14 and #18	8
20	#14 not #19	16
21	#20 not ((exp animal/ or (animal? or non-human? or nonhuman?).mp.) not (exp human/ or human?.mp.))	16

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	02.05.2019
Suchstrategie	(Ravulizumab OR ALXN1210 OR Ultomiris) AND ((paroxysmal AND nocturnal AND hemoglobinuria) OR PNH OR (marchiafava-micheli AND syndrome)) [OTHER TERMS]
Treffer	6

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	02.05.2019
Suchstrategie	(Ravulizumab OR ALXN1210 OR Ultomiris) AND ((paroxysmal AND nocturnal AND hemoglobinuria) OR PNH OR (marchiafava-micheli AND syndrome)) [ALL FIELDS]
Treffer	5

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP Search Portal; Basic search)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch
Datum der Suche	02.05.2019

Suchstrategie	Ravulizumab AND paroxysmal nocturnal hemoglobinuria OR Ravulizumab AND PNH OR Ravulizumab AND marchiafava-micheli syndrome OR ALXN1210 AND paroxysmal nocturnal hemoglobinuria OR ALXN1210 AND PNH OR ALXN1210 AND marchiafava-micheli syndrome OR Ultomiris AND paroxysmal nocturnal hemoglobinuria OR Ultomiris AND PNH OR Ultomiris AND marchiafava-micheli syndrome [ALL FIELDS]
Treffer	30 Einträge für 9 Studien

Studienregister	Klinische Prüfungen PharmNet.Bund
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	02.05.2019
Suchstrategie	Ravulizumab [Title] ODER ALXN1210 [Title] ODER Ultomiris [Title]
Treffer	5

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Die Suche in den Studienregistern wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.3.3 beschriebenen Strategie durchgeführt. Die Selektion erfolgte entsprechend der in den Abschnitten 4.2.2 und 4.2.3.4 aufgeführten Einschlusskriterien. Da sich die Suche nach RCT bzw. weitere Untersuchungen mit Ravulizumab nicht unterschieden und keine Begrenzung auf randomisierte Studien vorgenommen wurde, ist die detaillierte Darstellung der Suche in Anhang 4-B1 aufgeführt.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Publikationen	Ausschlussgrund
Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)		
Es wurden keine im Volltext gesichteten Dokumente ausgeschlossen.		
MEDLINE		
Es wurden keine im Volltext gesichteten Dokumente ausgeschlossen.		
EMBASE		
Es wurden keine im Volltext gesichteten Dokumente ausgeschlossen.		

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nr.	Referenz der ausgeschlossenen Publikationen	Ausschlussgrund
Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)		
Es wurden keine im Volltext gesichteten Dokumente ausgeschlossen.		
MEDLINE		

Es wurden keine im Volltext gesichteten Dokumente ausgeschlossen.		
EMBASE		
1	Connell NT. Ravulizumab: A complementary option for PNH. Blood. 2019;133(6):503-4.	A8: Kommentar
2	Harris CL, Pouw RB, Kavanagh D, Sun R, Ricklin D. Developments in anti-complement therapy; from disease to clinical trial. Molecular Immunology. 2018;102:89-119.	A8: keine primären Studiendaten
3	Risitano AM, Marotta S. Toward complement inhibition 2.0: Next generation anticomplement agents for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. American Journal of Hematology. 2018;93(4):564-77.	A8: keine primären Studiendaten
4	Sheridan D, Yu ZX, Zhang Y, Patel R, Sun F, Lasaro MA, et al. Design and preclinical characterization of ALXN1210: A novel anti-C5 antibody with extended duration of action. PLoS ONE. 2018;13(4):e0195909.	A8: Tierexperimentelle Studie

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Register-nummer	Studie	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
1	NCT03406507 (ALXN1210-PNH-304)	A Phase 3, Open-Label Study of ALXN1210 in Children and Adolescents With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03406507	A1: Diese Studie bezieht sich nur auf Patienten unter 18 Jahren
2	NCT03748823 (ALXN1210-PNH-303)	[Trial of device that is not approved or cleared by the U.S. FDA] https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03748823	A8: Keine Studiendaten verfügbar
EU Clinical Trials Register			
3	2017-002820-26 (ALXN1210-PNH-304)	A Phase 3, Open-Label Study of ALXN1210 in Children and Adolescents with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-002820-26/NL	A1: Diese Studie bezieht sich nur auf Patienten unter 18 Jahren
4	2017-002370-39 (ALXN1210-PNH-303)	A Phase 3, Randomized, Parallel-Group, Multicenter, Open-Label, Pharmacokinetic, Noninferiority Study of Ravulizumab Administered Subcutaneously Versus Intravenously in Adult Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Currently Treated With Eculizumab https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-002370-39/ES	A2: Applikation Subkutan
International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP Search Portal; Basic search)			
5	EUCTR2016-002026-36-GB (ALXN1210-PNH-302)	A Phase 3, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of ALXN1210 Versus Eculizumab in Adult Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Currently Treated With Eculizumab https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002026-36	A0: Publikation ohne Zusatzinformation
6	EUCTR2015-002674-20-DE (ALXN1210-PNH-201)	A Phase 2, Open-Label, Multiple Ascending Dose Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, Immunogenicity, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of ALXN1210 Administered Intravenously to Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria	A0: Publikation ohne Zusatzinformation

		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002674-20	
7	NCT03748823 (ALXN1210-PNH-303)	[Trial of device that is not approved or cleared by the U.S. FDA] https://clinicaltrials.gov/show/NCT03748823	A8: Keine Studiendaten verfügbar
8	EUCTR2017-002820-26-NL (ALXN1210-PNH-304)	A Phase 3, Open-Label Study of ALXN1210 in Children and Adolescents with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002820-26	A1: Diese Studie bezieht sich nur auf Patienten unter 18 Jahren
9	NCT03406507 (ALXN1210-PNH-304)	A Phase 3, Open-Label Study of ALXN1210 in Children and Adolescents With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) https://clinicaltrials.gov/show/NCT03406507	A1: Diese Studie bezieht sich nur auf Patienten unter 18 Jahren
Klinische Prüfungen PharmNet.Bund			
10	2016-002499-29 (ALXN1210-aHUS-312)	A Phase 3, Open-Label, Multicenter Study of ALXN1210 in Children and Adolescents with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS)	A1: Patienten ohne PNH
11	2016-002027-29 (ALXN1210-aHUS-311)	Single Arm Study of ALXN1210 in Complement Inhibitor Treatment-Naïve Adult and Adolescent Patients with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS)	A1: Patienten ohne PNH

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Die Suche in den Studienregistern wurde gemäß der in Abschnitt 4.2.3.3 beschriebenen Strategie durchgeführt. Die Selektion erfolgte entsprechend der in den Abschnitten 4.2.2 und 4.2.3.4 aufgeführten Einschlusskriterien. Da sich die Suche nach RCT bzw. weitere Untersuchungen mit Ravulizumab nicht unterschieden und keine Begrenzung auf randomisierte Studien vorgenommen wurde, ist die detaillierte Darstellung der Suche in Anhang 4-B1 sowie der Ausschlussgrund in Anhang 4-D1 aufgeführt.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-363 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-363 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-363 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ALXN1210-PNH-301

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Primäre Zielsetzung** • Überprüfung der Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab bei erwachsenen Patienten mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie, die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren therapiert wurden. **Sekundäre Zielsetzungen** • Charakterisierung der Sicherheit und Verträglichkeit von Ravulizumab in der Patientenpopulation dieser Studie • Bewertung der Wirksamkeit von Ravulizumab anhand zusätzlicher Wirksamkeitsmaße • Charakterisierung von Pharmakokinetik und Pharmakodynamik sowie der Immunogenität von Ravulizumab • Bewertung der Langzeit-Sicherheit und -Wirksamkeit von Ravulizumab • Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von Ravulizumab bei Patienten, bei denen die Behandlung in der EP von Eculizumab auf Ravulizumab umgestellt wurde
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Fortlaufende, offene, randomisierte, aktiv kontrollierte, multizentrische Phase-3-Studie im Zuteilungsverhältnis 1:1 (Ravulizumab:Eculizumab) mit 26-wöchiger randomisierter Behandlungsphase und anschließender Extensionsphase mit Ravulizumab-Behandlung bis zu 2 Jahre
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit	Das originale Studienprotokoll ist auf den 9. August 2016 datiert. Bis zum Zeitpunkt des

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td>Begründung</td><td>1. Datenschnittes vom 25. Januar 2018 wurde das Protokoll viermal verändert: Amendment 1 (Japan-spezifisch) ist auf den 23. September 2016, Amendment 2 ist auf den 28. September 2016, Amendment 3 ist auf den 25. Januar 2017 und Amendment 4 ist auf den 23. Oktober 2017 datiert. Die Änderungen zu Amendment 1 und Amendment 2 wurden somit nach der Behandlung des ersten Patienten (am 20. Dezember 2016) vorgenommen.

Es werden nachstehend für das Studiendesign relevante Änderungen des Studienprotokolls, die in Abschnitt 9.8.1 des Studienberichts zusammenfasst sind, dargestellt (65). Eine ausführliche Darstellung der Änderungen des Studienprotokolls findet sich in Protocol and amendments (65).
Amendment 1 enthält nur Japan-spezifische Inhalte und wird daher nicht berücksichtigt.

Relevante Änderungen zu Amendment 2
Dosierung der Prüfmedikation
Die körpergewichtsabhängige Dosierung von Ravulizumab wurde angepasst. Die Induktionsdosis und Erhaltungsdosis wurden im Vergleich zum ursprünglichen Studienprotokoll reduziert.
<table>
<tr><th>Körpergewicht</th><th>Induktionsdosis</th><th>Erhaltungsdosis</th></tr>
<tr><td>≥40 bis <60 kg</td><td>2400 mg (zuvor: 2700 mg)</td><td>3000 mg (zuvor: 3300 mg)</td></tr>
<tr><td>≥60 bis <10 kg</td><td>2700 mg (zuvor: 3000 mg)</td><td>3300 mg (zuvor: 3600 mg)</td></tr>
<tr><td>≥60 kg</td><td>3000 mg (unverändert)</td><td>3600 mg (zuvor: 3900 mg)</td></tr>
</table>
Das ursprüngliche Dosierungsschema war darauf ausgerichtet, bei allen Patienten über das gesamte Dosierungsintervall eine vollständige Inhibition der Aktivität des terminalen Komplements zur erzielen. Nach Absprache mit der US-amerikanischen Food and Drug Administration wurde entschieden, dass auch die geringfügig reduzierten Dosierungen den initial etablierten minimalen Spiegel gewährleisteten, der eine vollständige Inhibition der C5-Aktivität bei allen Patienten sicherstellte.</td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Relevante Änderungen zu Amendment 3 *Studiendesign* Es wurde verdeutlicht, dass alle Patienten die Studie in der EP fortsetzen und dass die Patienten in Norwegen und Dänemark insgesamt 2,5 Jahre an der Studie teilnehmen können (Synopsis und Abschnitt 7.1). Es wurde verdeutlicht, dass alle Sicherheitsdaten einschließlich denen der EP, berichtet werden (Synopsis und Abschnitt 14). Es wurde die folgende zweite Zielsetzung hinzugefügt, um ein Verständnis über Nutzen und Risiko bei Patienten, die von Eculizumab auf Ravulizumab umgestellt werden, zu gewinnen: *Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten, die in der Extensionsphase von Eculizumab auf Ravulizumab umgestellt werden* (Abschnitt 6.1.2). Für Patienten, die von Eculizumab auf Ravulizumab umgestellt wurden, wurde eine zusätzliche klinische Untersuchung an Tag 225 ergänzt, um eine klinische Bewertung vier Wochen nach dem Erhalt der ersten Erhaltungsdosis von Ravulizumab zu gewährleisten (Abschnitt 7.3). *Ein- und Ausschlusskriterien* Die Einnahme von Begleitmedikationen (Ausschlusskriterium #15) wurde angepasst, um globale Unterschiede im Versorgungsstandard zu berücksichtigen (Synopsis, Abschnitte 8.2 und 9.7). Die Formulierung zur nicht gestatteten Einnahme von Erythropoetin oder Immunsuppressiva, systemischen Corticosteroiden, Vitamin-K-Antagonisten (z.B. Warfarin), Eisenpräparaten oder Folsäure und niedermolekularem Heparin wurde entfernt und ersetzt durch „Antikoagulanzien“, unter der weiteren Einschränkung, dass die Einnahme von Antikoagulanzien nicht gestattet war, falls der Patient nicht für eine Dauer von mindestens zwei Wochen vor Tag 1 nach einem stabilen Behandlungsschema behandelt wurde. Ausschlusskriterium #16 wurde global erweitert, um eine Überempfindlichkeit gegen einen der enthaltenen Bestandteile einzuschließen (Synopsis und Abschnitt 8.2). Es wurden spezifischere Kriterien für einen vorzeitigen Studienausschluss hinzugefügt,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		um die Empfehlungen der Aufsichtsbehörden hinsichtlich schwerer Infusionsreaktionen, schwerer unkontrollierbare Infektionen und Schwangerschaften zu berücksichtigen (Abschnitt 8.3.1). *Studienendpunkte* Es wurde verdeutlicht, dass eine Probenentnahme zur Untersuchung auf ADA unabhängig vom Testergebnis (positiv oder negativ) über den gesamten Studienzeitraum hinweg erfolgen würde. Abschnitt 11.7.5 wurde modifiziert, um die Empfehlungen der Aufsichtsbehörden zum Bericht bei Verdacht auf unerwartete schwere unerwünschte Ereignisse zu berücksichtigen. Ein Zusatztext, der gewährleistet, dass Meningokokken-Infektionen unabhängig geprüft werden, wurde zugefügt (Abschnitt 15.2). **Relevante Änderungen zu Amendment 4** *Dosierung* Es wurde verdeutlicht, dass das während der klinischen Untersuchung zuletzt dokumentierte Körpergewicht für die Bestimmung der zu verabreichenden körpergewichtsabhängigen Dosis verwendet werden soll. Wird die Studienmedikation in der Nacht vor einer klinischen Untersuchung zubereitet, soll das während der letzten Untersuchung dokumentierte Körpergewicht verwendet werden (Abschnitt 9.1.4). *Studienendpunkte* Eine Inkonsistenz im Protokoll hinsichtlich der Prüfarzt-bewerteten PNH-Symptome wurde korrigiert. Um den mit der Datensammlung verbundenen Aufwand für die Patienten zu minimieren, wurden die explorativen Studienendpunkte „Patienten-berichtete PNH-Symptome“ und „Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen“ (Abschnitt 6.25), ihre Beschreibung (Abschnitt 10.4) sowie die entsprechenden Fragebögen (Appendix C und D) entfernt. Es wurde verdeutlicht, dass Transfusionen, die stationär oder ambulant verabreicht werden, nicht als UE oder SUE gezählt werden sollen, sofern sie nicht vom Prüfarzt alles solche identifiziert werden (Abschnitt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		11.7).
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** • Mindestalter von 18 Jahren zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung • Klinische Diagnose von PNH, bestätigt anhand von durchflusszytometrischer Analyse von Erythrozyten und Leukozyten, bei einer Klongröße von ≥5 % in Granulozyten oder Monozyten • Vorliegen von mindestens einem der folgenden, PNH-bedingten Anzeichen oder Symptome innerhalb der vergangenen drei Monate vor Screening: Fatigue, Hämoglobinurie, abdominelle Schmerzen, Kurzatmigkeit (Dyspnoe), Anämie (Hämoglobin <10 g/dL), Vorgeschichte bzw. Vorliegen eines schweren vaskulären Ereignisses (*major adverse vascular event*, MAVE), Dysphagie oder erektile Dysfunktion; oder alternativ zurückliegende Transfusionen von EK aufgrund von PNH • LDH-Spiegel von ≥1,5-fach ULN bei Screening • Impfung gegen Meningokokken-Infektion, entweder innerhalb der vergangenen drei Jahre vor oder unmittelbar zu Behandlungsbeginn. Patienten, die die Einnahme der Studienmedikation innerhalb von weniger als zwei Wochen nach Meningokokken-Impfung begannen, erhielten bis zwei Wochen nach Erhalt der Impfung prophylaktisch entsprechende Antibiotika • Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter und männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen einer protokollarisch spezifizierten Anleitung folgen, um eine Schwangerschaft während der Behandlung und bis acht Monate nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation zu vermeiden • Bereitschaft und Fähigkeit zu schriftlichem Einverständnis und dem Nachkommen aller Studienvisiten und -prozeduren, einschließlich der Verwendung von Geräten zur direkten Aufnahme der Patientendaten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Ausschlusskriterien • Aktuelle oder zurückliegende Behandlung mit Komplementinhibitoren • Thrombozytenzahl <30.000/mm³ (30 x 10^9/L) bei Screening • Absolute Zahl neutrophiler Granulozyten <500/µL (0,5 x 109/L) bei Screening • Erfolgte/zurückliegende Knochenmarkstransplantation • Körpergewicht von < 40 kg bei Screening • Zurückliegende *N. meningitidis*-Infektion • Zurückliegende unerklärte, wiederkehrende Infektion • Aktive systemische bakterielle, virale oder Pilzinfektion innerhalb der letzten 14 Tage vor Verabreichung der Studienmedikation an Tag 1 • Vorliegen von Fieber ≥38 °C innerhalb der letzten 7 Tage vor Verabreichung der Studienmedikation an Tag 1 • Infektion mit dem humanen Immunodefizienzvirus (HIV), nachgewiesen durch den Antikörper-Titer von HIV-1 oder HIV-2 • Immunisierung mit einem Lebendimpfstoff innerhalb eines Monats vor Verabreichung der Studienmedikation an Tag 1 • Maligne Erkrankung innerhalb der letzten 5 Jahre vor Screening mit der Ausnahme von nicht-melanomem Hautkrebs sowie *In-situ*-Karzinom des Cervix, der ohne Rezidivhinweise behandelt wurde • Vorgeschichte oder anhaltendes Vorliegen von schwerwiegenden kardiologischen, pulmonalen, renalen, endokrinen oder hepatischen Krankheiten (z.B. aktive Hepatitis), welche die Teilnahme des Patienten an der klinischen Studie nach Ansicht des Prüfarztes oder Alexion ausschließen • Instabiler medizinischer Zustand (z.B. myokardiale Ischämie, aktive gastrointestinale Blutungen, schwerwiegende kongestive Herzinsuffizienz, voraussichtlich innerhalb der kommenden sechs Monate nach Randomisierung erforderlicher größerer chirurgischer Eingriff, koexistente chronische Anämie ohne

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Verbindung zur PNH), aufgrund dessen der Patient die Anforderungen des Studienprotokolls voraussichtlich nicht toleriert hätte (z.B. Transfusionsrichtlinien) • Gleichzeitiger Einsatz von Antikoagulanzien war nicht erlaubt, falls der Patient nicht mindestens zwei Wochen vor Tag 1 der Studie eine stabile Dosierung erreicht hatte • Zurückliegende Hypersensitivität/Allergie gegen einen in der Studienmedikation enthaltenen Inhaltsstoffe, einschließlich einer Hypersensitivität gegen murine Proteine • Patientinnen, die eine Schwangerschaft planten oder aktuell schwanger oder in der Stillzeit waren • Patientinnen, die bei Screening oder an Tag 1 einen positiven Schwangerschaftstest hatten • Teilnahme an einer anderen interventionellen Behandlungsstudie oder experimentellen Therapie entweder innerhalb der letzten 30 Tage vor Beginn der Therapie mit dem Behandlungspräparat an Tag 1 der hier vorliegenden Studie oder innerhalb von 5 Halbwertszeiten der anderen experimentellen Studienmedikation, je nachdem, welcher dieser Zeiträume länger war • Bekannter oder mutmaßlicher Medikamenten- oder Alkoholmissbrauch oder -abhängigkeit innerhalb eines Jahres vor Screening • Bekannte medizinische oder psychologische Beschwerden oder Risikofaktoren, die nach Meinung des Prüfarztes die volle Mitwirkung des Patienten in der Studie beeinträchtigen, ein zusätzliches Risiko für den Patienten darstellen oder die klinische Beurteilung des Patienten oder das klinische Ergebnis verzerren könnten
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sponsor war Alexion Pharmaceuticals Inc., 100 College Street, New Haven CT 06510, USA. Es waren insgesamt 123 Zentren in 25 Ländern (Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Deutschland, Estland, Frankreich,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Italien, Japan, Kanada, Malaysien, Mexiko, Österreich, Polen, Russland, Singapur, Spanien, Südkorea, Schweden, Taiwan, Thailand, Tschechische Republik, Türkei, USA, Vereinigtes Königreich) beteiligt. Der koordinierende Prüfarzt dieser Studie ist Dr. Jong Wook Lee (Südkorea). Die Sicherheitsdaten dieser Studie wurden durch ein Alexion Sicherheits-Management-Team (*Alexion Safety Management Team*) und ein Sicherheitsüberwachsungsboard (*Safety Review Board*) überwacht. Zusätzlich überwachte ein externer Datenüberwachungsausschuss (*Data Monitoring Committee*) die Daten für Fälle von Meningokokken-Infektionen. In der Studie wurde zusätzlich zu analytischen Laboren ein klinisches Zentrallabor genutzt. **Zentrallabor** • ACM Medical Laboratory (Hauptsitz), 160 Elmgrove Park Rochester NY 14624, USA • ACM Global Central Laboratory, 23 Hospital Fields Road, York YO10 4DZ, UK • ACM Global Central Laboratory, 11 Changi North St 1, #04-05/08, Singapore 498823 **Analytische Labore** • *D-Dimer-Analyse*: ACM Medical Laboratory, 1555 Long Pond Road, Rochester NY 14626, USA • *Freies Plasmahämoglobin (Photometrie, ELISA) und Plasma-Kalium*: Doctor's Laboratory, PLC, 60 Whitfield Street, London W1T 4EU, UK • *PNH-Klongröße*: Dahl Chase, 417 State Street. Suite 540, Bangor ME 04401, USA • *Bioanalytik*: Smithers Avanza, 11 Firstfield Road, Suite C, Gaithersburg MD 20878, USA; MPI Research, 54943 North Main Street,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Mattawan MI 49071, USA; PPD Bioanalytical Lab, 2244 Dabney Road, Richmond VA 23230-3323, USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Primäre Evaluationsphase** *Prüfintervention* Ravulizumab (Ultomiris®), verdünnt in 0,9 % NaCl, als intravenöse Infusion mit körpergewichtsabhängiger Dosierung. Induktionsdosis an Tag 1: ≥ 40 bis < 60 kg: 2400 mg über mindestens 114 min ≥ 60 bis < 100 kg: 2700 mg über mindestens 102 min ≥ 100kg: 3000 mg über mindestens 108 min Erhaltungsdosis an Tag 15 und anschließend alle acht Wochen an Tagen 71 und 127 bis zum Ende der randomisierten Behandlungsphase: ≥ 40 bis < 60 kg: 3000 mg über mindestens 140 min ≥ 60 bis < 100 kg: 3300 mg über mindestens 120 min ≥ 100kg: 3600 mg über mindestens 132 min *Vergleichsintervention* Eculizumab (Soliris®), verdünnt in 0,9 % NaCl, verabreicht als intravenöse Infusion über 25 – 45 min mit körpergewichtsunabhängiger Dosierung. Induktionsdosis an Tag 1, 8, 15 und 22: Körpergewichtsunabhängig: 600 mg Erhaltungsdosis an Tag 29 und anschließend alle 2 Wochen an Tagen 29, 43, 57, 71, 85, 99, 113, 127, 141, 155 und 169 bis zum Ende der 26-wöchigen randomisierten Behandlungsphase: Körpergewichtsunabhängig: 900 mg **Extensionsphase (aktuell fortlaufend, voraussichtliche Dauer von zwei Jahren)** Behandlung aller Patienten mit Ravulizumab (siehe Prüfintervention). Falls zuvor eine Behandlung mit der Prüfintervention erfolgte:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Fortführung des Dosierungsschemas (mit Erhaltungsdosen) Falls zuvor eine Behandlung mit der Vergleichsintervention erfolgte: Induktionsdosis Ravulizumab (siehe oben) an Tag 183. Erhaltungsdosis Ravulizumab (siehe oben) an Tag 197 und anschließend alle acht Wochen bis zum Ende der EP.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäre Endpunkte** Hämolyse - Patientenanteil mit normalisiertem LDH-Spiegel ≤1-fach ULN, d.h. ≤ 246 U/L (LDH-Normalisierung, LDH-N) von Tag 29 (erster geplanter Bewertungsstatus nach Beginn der Vergabe von Erhaltungsdosen) bis Tag 183 Transfusionsvermeidung - Patientenanteil, der bis Tag 183 gemäß der im Studienprotokoll spezifizierten Richtlinien keine Transfusion benötigte **Sekundäre Endpunkte** Hämolyse: - Prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels von Baseline bis Tag 183 - Zeit bis LDH-N Durchbruchhämolyse - Patientenanteil mit Durchbruchhämolyse, definiert als ein Hinzukommen oder eine Verschlimmerung von mindestens einem Symptom oder Anzeichen von intravaskulärer Hämolyse (Fatigue, Hämoglobinurie, abdominelle Schmerzen, Kurzatmigkeit [Dyspnoe], Anämie [Hämoglobin <10 g/dL], schweres unerwünschtes vaskuläres Ereignis [MAVE] einschließlich Thrombose, Dysphagie oder erektile Dysfunktion) und einem LDH-Spiegel ≥2-fach ULN (LDH-ULN: 246 U/L), nach vorherig >1,5-fach

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		ULN unter Therapie Transfusionsvermeidung - Einheiten von Erythrozytenkonzentraten, die bis Tag 183 transfundiert wurden Klinische Manifestationen der PNH - Veränderung klinischer Manifestationen der PNH (Fatigue, Hämoglobinurie, abdominelle Schmerzen, Kurzatmigkeit [Dyspnoe], Brustschmerzen, Dysphagie und erektile Dysfunktion) von Baseline bis Tag 183 a) Vom Patienten berichtet (anhand des PNH-Symptomfragebogens) b) Einschätzung durch den Prüfarzt Fatigue - FACIT-Fatigue Skala: Veränderung der Lebensqualität, bewertet auf Basis der Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue-Skala, Version 4, von Baseline bis Tag 183 Hämoglobin-Stabilisierung - Patientenanteil mit stabilisiertem Hämoglobin [Hb]-spiegel, definiert als ein kein Absinken des Hämoglobin-Spiegels von ≥ 2 g/dL relativ zur Baseline bei gleichzeitiger Transfusionsfreiheit bis Tag 183 Schwere Vaskuläre Ereignisse (MAVE) - Veränderung der Häufigkeit von MAVE relativ zur Baseline Gesundheitsbezogene Lebensqualität - EORTC QLQ-C30: Veränderung in der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire-Core 30-Skala (QLQ-C30), Version 3.0, von Baseline bis Tag 183 Sicherheit - Inzidenz von unerwünschten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Ereignissen (UE) und schweren unerwünschten Ereignissen (SUE) und Immunogenität (*anti drug antibodie*s, gegen den Wirkstoff oder das Arzneimittel gerichtete Antikörper, ADA)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Um den mit der Datensammlung verbundenen Aufwand für die Patienten zu minimieren, wurden die explorativen Studienendpunkte „Patienten-berichtete PNH-Symptome“ und „Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen“ mit Inkrafttreten von Amendment 4 (23. Oktober 2017) nicht weiter erhoben.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Geplant war es, 214 Patienten in einem Verhältnis von 1:1 für eine Behandlung mit Ravulizumab (N=107) oder Eculizumab (N=107) zu randomisieren, um eine Auswertung der Daten von mindestens 193 Patienten gewährleisten zu können (unter Annahme einer Therapieabbruchrate von maximal 10 %). Diese Fallzahlplanung basierte auf einem Nicht-Unterlegenheitsdesign zum Vergleich von mit Ravulizumab behandelten Patienten mit Patienten, die mit Eculizumab behandelt wurden. Zur Beurteilung der Nicht-Unterlegenheit wurden die coprimären Endpunkte Hämolyse, gemessen anhand der Normalisierung des LDH-Spiegels von Tag 29 bis Tag 183, sowie Transfusionsvermeidung, gemessen anhand des Anteils der Patienten, die bis Tag 183 gemäß der protokollarisch spezifizierten Richtlinien keine Transfusionen benötigten, herangezogen. Um eine Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab mit einer Teststärke von 80 % demonstrieren zu können, war für den coprimären Endpunkt LDH-N bei einer Nicht-Unterlegenheitsgrenze von 0,39 (basierend auf einem relativen Nutzen von Eculizumab gegenüber einer Placebo-Behandlung) und einem einseitigen Fehler erster Art von 2,5 % voraussichtlich eine Mindestanzahl von 142 Patienten erforderlich. Die NIM wurde auf Basis der Ergebnisse der Studie TRIUMPH, einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Eculizumab bei PNH-Patienten, bestimmt (48). Für den anderen coprimären Endpunkt, dem

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Patientenanteil, der bis Tag 183 eine Transfusionsvermeidung erreichte, war voraussichtlich eine Mindestanzahl von 193 Patienten erforderlich, um bei einer NIM von −20 % und einem einseitigen Fehler erster Art von 2,5 % mit einer Teststärke von 80 % eine Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab demonstrieren zu können. Die NIM basierte auf Daten aus dem PNH-Register von mit Eculizumab behandelten Patienten, die im Jahr 2012 oder später in das Register eingeschlossen wurden. Da die geschätzte Fallzahl basierend auf dem Endpunkt LDH-N kleiner war als die Fallzahl, die anhand des Endpunktes Transfusionsvermeidung geschätzt wurde, wurde der Endpunkt Transfusionsvermeidung für die finale Fallzahlplanung herangezogen. Nach Anpassung der Zahl an eine mögliche Therapieabbruchrate von 10 %, war es geplant, etwa 214 Patienten in die Studie einzuschließen. Weitere Informationen zur Fallzahlplanung finden sich im Abschnitt 9.7.2 des Studienberichts (13). Von 285 gescreenten Patienten erfüllten 39 Patienten (13,7 %) nicht die Kriterien zur Studienteilnahme. Es wurden insgesamt 246 Patienten in die Studie eingeschlossen, randomisiert und mit der Studienmedikation behandelt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für die Analyse der Studie ALXN1210-PNH-301 sind insgesamt 3 Datenschnitte vorgesehen. Die Studie befindet sich aktuell in der EP. Der zweite Datenschnitt wurde nach 26-wöchiger Behandlung in der EP durchgeführt. Alexion oder eine Gesundheitsbehörde konnten die Studie in einem begründeten Fall abbrechen. Gründe, die einen Studienabbruch gerechtfertigt hätten, waren u.a. • Feststellung eines unerwarteten, ernsthaften, schweren oder nicht akzeptierbaren Risikos für die Studienteilnehmer, • Entscheidung von Alexion, die weitere Testung, Bewertung oder Entwicklung der Studienmedikation zu unterbrechen oder abzubrechen, • Unvermögen des Prüfarztes, das bewilligte Protokoll, einschlägige Richtlinien oder Regulationen zu befolgen,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Einreichen von wissentlich falscher Information durch den Prüfarzt an Alexion und/oder eine Gesundheitsbehörde. Im Falle eines vorzeitigen Studienabbruchs würde Alexion die Gesundheitsbehörde sowie die institutionelle Prüfungsbehörde (*Institutional Review Board*, IRB) sowie die unabhängige Ethik-Kommission (*Independent Ethics Committee*, IEC) gemäß den lokalen Anforderungen informieren.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Patienten, die alle Kriterien für einen Studieneinschluss erfüllten, wurden randomisiert in einem Verhältnis von 1:1 einer Behandlung mit Ravulizumab oder Eculizumab zugewiesen. Die Randomisierung war stratifiziert und erfolgte auf Basis einer computergenerierten Zufallssequenz und mittels Sprachdialogsystem bzw. interaktivem Web-basierten Dialogsystem (*Interactive Voice/Web Response System*, IxRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung war stratifiziert. Die Studienteilnehmer wurden auf Basis der medizinischen Vorgeschichte in Bezug auf erhaltene Transfusionen (0, 1 bis 14, > 14 erhaltene EK-Einheiten innerhalb eines Jahres vor Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation) sowie des LDH-Spiegels zum Zeitpunkt des Screenings (1,5 bis < 3-fach ULN], oder ≥ 3-fach ULN) in sechs Gruppen stratifiziert. Die Patienten innerhalb einer jeden der sechs Gruppen wurden dann in einem Verhältnis von 1:1 den Behandlungsarmen zugeteilt.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte auf Basis einer computergenerierten Zufallssequenz mittels Sprachdialogsystem bzw. interaktivem Web-basierten Dialogsystem (*Interactive Voice/Web Response System*, IxRS). Dies gewährleistete, dass weder behandelnde Personen noch Studienteilnehmer vorab von der Zuteilung wussten und somit eine Geheimhaltung der Behandlungsfolge bis zur Zuteilung gegeben war.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte auf Basis einer computergenerierten Zufallssequenz mittels Sprachdialogsystem bzw. interaktivem Web-basierten Dialogsystem (*Interactive Voice/Web Response System*, IxRS). Das Dialogsystem wurde von einem unabhängigen Anbieter (Almac Clinical Technologies) zur Verfügung gestellt. Dies gewährleistete, dass

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		weder behandelnde Personen noch Studienteilnehmer vorab von der Zuteilung wussten und somit eine Geheimhaltung der Behandlungsfolge bis zur Zuteilung gegeben war.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Bei ALXN1210-PNH-301 handelt es sich um eine offene Studie. Patienten, behandelnde Personen und an den Analysen beteiligte Personen waren nicht verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	**Allgemeine Darstellung** Für kategoriale Variablen wurden Häufigkeiten und prozentuale Anteile jeweils für die unterschiedlichen Behandlungsgruppen sowie für die Gesamtpopulation berechnet. Für kontinuierliche Variablen erfolgte die Analyse in Form von deskriptiven Statistiken (n, Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum) ebenfalls jeweils für die unterschiedlichen Behandlungsgruppen sowie für die Gesamtpopulation. **Wirksamkeitsanalysen** Die Wirksamkeitsanalysen wurden auf Basis des FAS durchgeführt. Die Wirksamkeitsanalysen der coprimären Endpunkte sowie die Analysen der wichtigen sekundären Endpunkte wurden im Rahmen von Sensitivitätsanalysen zusätzlich für das PP-Set durchgeführt. **Sicherheitsanalysen** Sicherheitsanalysen schlossen Exposition, alle UE, Elektrokardiogramme, klinische Labordaten, körperliche Untersuchungen und Vitalzeichen ein und wurden unter Verwendung deskriptiver Statistiken für jede Behandlungsgruppe dargestellt. Es wurde keine formale Hypothesentestung für die Sicherheitsparameter durchgeführt. Für alle Sicherheitsparameter war die Baseline die letzte Bewertung vor Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation. **Immunogenitätsanalysen**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten, die gegen das Arzneimittel Antikörper (ADA) und neutralisierende ADA entwickelten, wurden nach Behandlungsgruppe zusammengefasst. Die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit ADA mit Kreuzreaktivität mit Eculizumab wurden zusammengefasst.
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Wirksamkeitsanalyse der coprimären Zielkriterien** Für den coprimären Endpunkt Transfusionsvermeidung wurde der Behandlungsunterschied im prozentualen Patientenanteil, der Transfusionsvermeidung erzielte, berechnet, einschließlich des 95 %-KI der Differenz der Behandlungsgruppen. Dafür wurde die stratifizierte Newcombe-Methode verwendet. Die Differenz des prozentualen Anteils an Patienten mit Transfusionsvermeidung zwischen den Behandlungsarmen wurde als gewichtete Kombination der Differenzen zwischen den Behandlungsarmen innerhalb der Stratifizierungsgruppen für Transfusionsvorgeschichte und Screening-LDH-Spiegel nach Mantel-Haenszel gebildet. Patienten, die aufgrund fehlender Wirksamkeit während der PEP vorzeitig aus der Studie ausschieden, wurden als Non-Responder betrachtet und als transfusionsbedürftig gewertet. Bei Patienten, die aus anderen Gründen während der PEP vorzeitig aus der Studie ausschieden, wurden die Daten bis zum Zeitpunkt des Studienabbruchs für die Bewertung der Transfusionsvermeidung genutzt. Für die Analyse des coprimären Endpunkts LDH-N wurde eine GEE-Analyse durchgeführt, um OR und 95 %-KI zu ermitteln. LDH-N von Tag 29 bis 183 (Woche 26) wurde als abhängige Variable verwendet. Erklärende Variablen schlossen jeweils eine Indikatorvariable für die Behandlung, die Transfusionsvorgeschichte (kategoriale Variable basierend auf der Stufe des Stratifizierungsfaktors) und den Baseline-LDH-Spiegel (kontinuierliche Variable) ein. **Wirksamkeitsanalyse der wichtigen sekundären Endpunkte** Die prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels und die Veränderung in der FACIT-Fatigue-Skala von der Baseline bis Woche 26 wurden anhand eines gemischten Modells für

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		wiederholte Messungen (MMRM) analysiert, mit den fixen, kategorialen Effekten der Behandlung, der Transfusionsvorgeschichte und des LDH-Spiegels bei Screening, der Studienvisite und der Interaktion von Studienvisite und Behandlung sowie der kontinuierlichen, fixen Kovariate FACIT-Fatigue-Skalenwert zur Baseline bzw. Baseline-LDH-Spiegel. Für die prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels wurde der LDH-Spiegel zur Baseline als kontinuierliche Variable im Modell eingeschlossen. Die Kenward-Roger-Approximation wurde zur Schätzung der Nennerfreiheitsgrade verwendet. Außerdem wurden die Differenz zwischen der Ravulizumab- und der Eculizumab-Behandlungsgruppe sowie das zweiseitige 95 %-KI dieser Differenz berechnet. Für die Endpunkte Durchbruchhämolyse und Hämoglobin-Stabilisierung wurde der gleiche Ansatz wie für den Endpunkt Transfusionsvermeidung verwendet. Diese wichtigen sekundären Endpunkte wurden unter der Voraussetzung, dass für die coprimären Endpunkte Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab demonstriert werden konnte, hierarchisch getestet. Bei der Durchführung der Wirksamkeitsanalysen der wichtigen sekundären Endpunkte wurde eine Closed-Testing-Prozedur angewendet, sodass das Fehlen eines signifikanten Testergebnisses eine weitere Prüfung anhand darauffolgender Tests ausschloss. Schätzer und KI wurden für alle wichtigen sekundären Wirksamkeitsendpunkte unabhängig davon, ob ein Fehlen eines signifikanten Testergebnisses die Prüfung durch darauffolgende Tests ausschloss, berechnet. 1. Falls die Obergrenze des 95 %-KI der Differenz der prozentualen Veränderung des LDH-Spiegels von Baseline bis Woche 26 zwischen den Behandlungsgruppen kleiner als die präspezifizierte NIM von 20 % war, wurde Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab für diesen Parameter deklariert und der nächste Parameter wurde getestet. 2. Falls die Untergrenze des 95 %- KI der Differenz der Veränderung des FACIT-Fatigue-Skalenwertes zwischen Behandlungsgruppen größer als die präspezifizierte NIM von –5 war, wurde

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab für diesen Parameter deklariert und der nächste Parameter wurde getestet. 3. Falls die Obergrenze des 95 %- KI der Differenz des Patientenanteils mit Durchbruchhämolyse zwischen Behandlungsgruppen kleiner als die präspezifizierte NIM von 20 % war, wurde Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab für diesen Parameter deklariert und der nächste Parameter wurde getestet. 4. Falls die Untergrenze des 95 %- KI der Differenz des Patientenanteils mit Hämoglobin-Stabilisierung zwischen den Behandlungsgruppen größer als die präspezifizierte NIM von –20 % war, wurde Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab für diesen Parameter deklariert. Falls für alle wichtigen sekundären Endpunkte Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab demonstriert wurde, wurde die Überlegenheit von Ravulizumab unter Anwendung einer Closed-Testing-Prozedur mit der folgenden Reihenfolge und einem zweiseitigen statistischen Test mit einem Signifikanzniveau von 0,05 getestet: 5. Patientenanteil mit Durchbruchhämolyse bis Tag 183 (Woche 26) 6. Prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels von der Baseline bis Tag 183 (Woche 26) 7. Hämolyse, direkt gemessen anhand von LDH-N von Tag 29 bis Tag 183 (Woche 26) 8. Veränderung des FACIT-Fatigue-Skalenwertes von Baseline bis Tag 183 9. Patientenanteil mit Hämoglobin-Stabilisierung bis Tag 183 (Woche 26) 10. Transfusionsvermeidung Aufgrund der präspezifizierten hierarchischen Testreihenfolge war keine Adjustierung des Fehlers erster Art notwendig.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Deskriptive Subgruppenanalysen waren für die coprimären und wichtigen sekundären Endpunkte für die Randomisierungs-Stratifizierungsfaktoren Transfusionsvorgeschichte und LDH-Spiegel bei Screening und für die Merkmale Geschlecht, Rasse, Region und Alter a priori geplant. Im Rahmen der Nutzenbewertung wurden

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		zusätzlich für alle weiteren Endpunkte die oben beschriebenen Subgruppenanalysen post-hoc durchgeführt. Außerdem wurden für alle Endpunkte post-hoc deskriptive Subgruppenanalysen nach Krankheitsschwere, gemessen anhand des LDH-Spiegels zur Baseline, durchgeführt und eine potentielle Effektmodifikation durch eines der oben genannten Merkmale jeweils statistisch mithilfe von getestet.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 4-51.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Die Patienten wurden auf zwei Behandlungsgruppen aufgeteilt. In die Ravulizumab-Behandlungsgruppe wurden 125 Patienten randomisiert. In die Eculizumab-Behandlungsgruppe wurden 121 Patienten randomisiert. b) 246 Patienten haben die geplante Behandlung erhalten (125 Patienten in der Ravulizumab-Gruppe, 121 Patienten in der Eculizumab-Gruppe). c) In der Analyse des primären Zielkriteriums für die PEP (1. Datenschnitt) wurden 246 Patienten (125 Patienten in der Ravulizumab-Gruppe, 121 Patienten in der Eculizumab-Gruppe) berücksichtigt. In der Analyse des primären Zielkriteriums für die ersten 26 Wochen der EP (2. Datenschnitt) wurden 243 Patienten (124 Patienten in der Ravulizumab-Gruppe, 119 Patienten in der Eculizumab-Gruppe) berücksichtigt.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Ravulizumab** Keiner der Patienten brach die Einnahme der Studienmedikation ab. Einer der Patienten, die die PEP abgeschlossen hatten (1 von 125 Patienten, 0,8 %) setzte die Studienteilnahme während der EP nicht fort. **Eculizumab** Zwei der Patienten (2 von 121 Patienten, 1,7 %) brachen die Einnahme der Studienmedikation nach Behandlungsbeginn ab. Gründe dafür waren Entscheidung des Arztes (n = 1) sowie Rücknahme der Einwilligung (n = 1).
14	Aufnahme / Rekrutierung	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Behandlung des ersten Patienten erfolgte am 20. Dezember 2016. Der letzte Patient schloss die PEP am 25. Januar 2018 ab. Die Studie befindet sich aktuell in der EP.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde.	Fortlaufende Studie (EP).
a: nach CONSORT 2010.		

Tabelle 4-364 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ALXN1210-PNH-302

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Primäre Zielsetzung** • Überprüfung der Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab bei erwachsenen Patienten mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie, die bis unmittelbar vor Studienbeginn mindestens sechs Monate mit Eculizumab behandelt worden waren und sich klinisch stabil zeigten. **Sekundäre Zielsetzungen** • Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Ravulizumab bei Patienten, bei denen die Behandlung von Eculizumab auf Ravulizumab umgestellt wurde • Bewertung der Wirksamkeit von Ravulizumab durch zusätzliche Wirksamkeitsmaße • Charakterisierung von Pharmakokinetik und Pharmakodynamik sowie der Immunogenität von Ravulizumab • Bewertung der Langzeit-Sicherheit und -Wirksamkeit von Ravulizumab
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Fortlaufende, offene, randomisierte, aktiv kontrollierte, multizentrische Phase-3-Studie im Zuteilungsverhältnis 1:1 (Ravulizumab:Eculizumab) mit 26-wöchiger randomisierter Behandlungsphase und anschließender Extensionsphase mit Ravulizumab-Behandlung bis zu 2 Jahre
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das originale Studienprotokoll ist auf den 27. Januar 2017 datiert. Bis zum Zeitpunkt des 1. Datenschnittes vom 08. Mai 2018 (Abschluss der Primären Evaluationsphase durch den letzten Patienten) wurde das Protokoll einmal verändert. Amendment 1 ist auf den 23. Okober 2017 datiert. Diese Änderung wurde somit nach dem Beginn der Behandlung des ersten Patienten am 05. Juni 2017 vorgenommen. Es werden nachstehend für das Studiendesign relevante Änderungen des Studienprotokolls, die in Abschnitt 9.8.1 des Studienberichts zusammenfasst sind, dargestellt (64). Eine ausführliche Darstellung der Änderungen des Studienprotokolls findet sich in *Protocol and*

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		amendments (64). **Relevante Änderungen zu Amendment 1** *Dosierung und Verabreichung der Prüfmedikation* Es wurde verdeutlicht, dass das während der klinischen Untersuchung zuletzt dokumentierte Körpergewicht für die Bestimmung der zu verabreichenden körpergewichtsabhängigen Dosis verwendet werden soll. Wird die Studienmedikation in der Nacht vor einer klinischen Untersuchung zubereitet, soll das während der letzten Untersuchung dokumentierte Körpergewicht verwendet werden (Abschnitt 9.1.4). Es wurde die maximal erlaubte Dauer einer Eculizumab-Infusion angegeben (Abschnitt 9.1.4). *Klinische Untersuchungen* Es wurde verdeutlicht, dass Patienten, die während der EP Heimuntersuchungen hatten, für alle Untersuchungen, die eine verkürzte körperliche Untersuchung erfordern, wie im Untersuchungsplan spezifiziert zum Studienort zurückkehren müssen (Abschnitt 9.10). *Studienendpunkte* Um den mit der Datensammlung verbundenen Aufwand für die Patienten zu minimieren, wurden die explorativen Studienendpunkte „Patienten-berichtete PNH-Symptome“ und „Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen“ (Abschnitt 6.25), ihre Beschreibung (Abschnitt 10.4) sowie die entsprechenden Fragebögen (Appendix C und D) entfernt. Eine Inkonsistenz im Protokoll hinsichtlich der vom Prüfarzt bewerteten PNH-Symptome wurde korrigiert. „Anämie“ wurde mit „Brustschmerz“ und/oder dem Zusatz „Hämoglobinurie“ ersetzt, um identische Beschreibungen zu erhalten. Es wurde verdeutlicht, dass Transfusionen, die stationär oder ambulant verabreicht werden, nicht als UE oder SUE dokumentiert werden sollen, sofern sie nicht vom Prüfarzt alles solches identifiziert werden (Abschnitt 11.7). *Statistische Analyse*

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Beschreibung der statistischen Analyse in Abschnitt 14.8 hinsichtlich der Kontrolle des Fehlers erster Art bei der Überprüfung von Nicht-Unterlegenheit und Überlegenheit der primären und sekundären Endpunkte wurde überarbeitet.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien** • Mindestalter von 18 Jahren zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung • Behandlung mit Eculizumab gemäß der empfohlenen Dosierung laut Fachinformation für PNH für mindestens sechs Monate vor Tag 1 der Studie • Laktatdehydrogenase (LDH)-Spiegel von ≤1,5-fach der Obergrenze des Normalbereichs bei Screening. Die Probe muss am Tag einer planmäßigen Eculizumab-Gabe vor Verabreichung der Dosis (d.h. bei minimaler Eculizumab-Serumkonzentration) genommen werden und vom Zentrallabor analysiert werden • Klinische Diagnose von PNH, bestätigt anhand von durchflusszytometrischer Analyse von Erythrozyten und Leukozyten, bei einer Klongröße von ≥5 % in Granulozyten oder Monozyten • Impfung gegen Meningokokken-Infektion, entweder innerhalb der vergangenen drei Jahre vor oder unmittelbar zu Behandlungsbeginn. Patienten, die die Einnahme der Studienmedikation innerhalb von weniger als zwei Wochen nach Meningokokken-Impfung begannen, erhielten bis zwei Wochen nach Erhalt der Impfung prophylaktisch entsprechende Antibiotika • Patientinnen im gebärfähigen Alter und männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen einer protokollarisch spezifizierten Anleitung folgen, um eine Schwangerschaft während der Behandlung und bis acht Monate nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation zu vermeiden • Bereitschaft und Fähigkeit zu schriftlichem Einverständnis und dem Nachkommen aller Studienvisiten und -prozeduren, einschließlich der Verwendung von Geräten zur direkten Aufnahme der Patientendaten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Ausschlusskriterien - LDH-Spiegel >2-fach der Obergrenze des Normalbereichs innerhalb der letzten sechs Monate vor Tag 1 - MAVE innerhalb der letzten sechs Monate vor Tag 1 - Thrombozytenzahl < 30.000/mm³ (30 x 109/L) bei Screening - Absolute Zahl neutrophiler Granulozyten < 500/µL (0,5 x 109/L) bei Screening - Erfolgte/zurückliegende Knochenmarkstransplantation - Körpergewicht von < 40 kg bei Screening - Zurückliegende *N. meningitidis*-Infektion - Zurückliegende unerklärte, wiederkehrende Infektion - Aktive systemische bakterielle, virale oder Pilzinfektion innerhalb der letzten 14 Tage vor Verabreichung der Studienmedikation an Tag 1 - Vorliegen von Fieber ≥ 38 °C innerhalb der letzten 7 Tage vor Verabreichung der Studienmedikation an Tag 1 - Infektion mit dem humanen Immunodefizienzvirus (HIV), nachgewiesen durch den Antikörper-Titer von HIV-1 oder HIV-2 - Immunisierung mit einem Lebendimpfstoff innerhalb eines Monats vor Studienverabreichung an Tag 1 - Maligne Erkrankung innerhalb der letzten 5 Jahre vor Screening mit der Ausnahme von nicht-melanomem Hautkrebs sowie In-situ-Karzinom des Cervix, der ohne Rezidivhinweise behandelt wurde - Vorgeschichte oder anhaltendes Vorliegen von schwerwiegenden kardiologischen, pulmonalen, renalen, endokrinen oder hepatischen Krankheiten (z.B. aktive Hepatitis), welche die Teilnahme des Patienten an der klinischen Studie nach Ansicht des Prüfarztes oder Alexion ausschließen - Instabiler medizinischer Zustand (z.B. myokardiale Ischämie, aktive gastrointestinale Blutungen, schwerwiegende kongestive Herzinsuffizienz, voraussichtlich innerhalb der kommenden sechs Monate nach Randomisierung erforderlicher größerer chirurgischer Eingriff,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		koexistente chronische Anämie ohne Verbindung zur PNH), aufgrund dessen der Patient die Anforderungen des Studienprotokolls voraussichtlich nicht toleriert hätte (z.B. Transfusionsrichtlinien) - Gleichzeitiger Einsatz von Antikoagulanzien war nicht erlaubt, falls der Patient nicht mindestens zwei Wochen vor Tag 1 der Studie eine stabile Dosierung erreicht hatte - Zurückliegende Hypersensitivität/Allergie gegen einen in der Studienmedikation enthaltenen Inhaltsstoffe, einschließlich einer Hypersensitivität gegen murine Proteine - Patientinnen, die eine Schwangerschaften planten oder aktuell schwanger oder in der Stillzeit waren - Patientinnen, die bei Screening oder an Tag 1 einen positiven Schwangerschaftstest hatten - Teilnahme an einer anderen interventionellen Behandlungsstudie oder experimentellen Therapie entweder innerhalb der letzten 30 Tage vor Beginn der Therapie mit dem Behandlungspräparat an Tag 1 der hier vorliegenden Studie oder innerhalb von 5 Halbwertszeiten der anderen experimentellen Studienmedikation, je nachdem, welcher dieser Zeiträume länger war - Bekannter oder mutmaßlicher Medikamenten- oder Alkoholmissbrauch oder -abhängigkeit innerhalb eines Jahres vor Screening - Bekannte medizinische oder psychologische Beschwerden oder Risikofaktoren, die nach Meinung des Prüfarztes die volle Mitwirkung des Patienten in der Studie beeinträchtigen, ein zusätzliches Risiko für den Patienten darstellen oder die klinische Beurteilung des Patienten oder das klinische Ergebnis verzerren könnten
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sponsor war Alexion Pharmaceuticals Inc., 100 College Street, New Haven CT 06510, USA. Die Studie wurde weltweit in 70 Zentren initiiert, ein Patientenscreening wurde in 52

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Zentren durchgeführt. Der Studieneinschluss erfolgte in 49 Zentren in 11 Ländern (Australien**,** Deutschland**,** Frankreich**,** Italien**,** Japan**,** Kanada**,** Niederlande**,** Spanien**,** Südkorea**,** USA, Vereinigtes Königreich). Der koordinierende Prüfarzt dieser Studie ist Dr. Austin Kulasekararaj (Vereinigtes Königreich). Die Sicherheitsdaten dieser Studie wurden durch ein Alexion Sicherheits-Management-Team (*Alexion Safety Management Team*) und ein Sicherheitsüberwachsungsboard (*Safety Review Board*) überwacht. Zusätzlich überwachte ein externer Datenüberwachungsausschuss (*Data Monitoring Committee*) die Daten für Fälle von Meningokokken-Infektionen. In der Studie wurde zusätzlich zu analytischen Laboren ein klinisches Zentrallabor genutzt. **Zentrallabor** • ACM Medical Laboratory (Hauptsitz), 160 Elmgrove Park Rochester NY 14624, USA • ACM Global Central Laboratory, 23 Hospital Fields Road, York YO10 4DZ, UK • ACM Global Central Laboratory, 11 Changi North St 1, #04-05/08, Singapore 498823 **Analytische Labore** • *D-Dimer-Analyse*: ACM Medical Laboratory, 1555 Long Pond Road, Rochester NY 14626, USA • *Freies Plasmahämoglobin (Photometrie, ELISA) und Plasma-Kalium*: Doctor's Laboratory, PLC, 60 Whitfield Street, London W1T 4EU, UK • *PNH-Klongröße*: Dahl Chase, 417 State Street. Suite 540, Bangor ME 04401, USA • *Bioanalytik*: Smithers Avanza, 11 Firstfield Road, Suite C, Gaithersburg MD 20878, USA; MPI Research, 54943 North Main Street,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Mattawan MI 49071, USA; PPD Bioanalytical Lab, 2244 Dabney Road, Richmond VA 23230-3323, USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	**Randomisierte Behandlungsphase** *Prüfintervention* Ravulizumab (Ultomiris®), verdünnt in 0,9 % NaCl, als intravenöse Infusion mit körpergewichtsabhängiger Dosierung. Induktionsdosis an Tag 1: ≥ 40 bis < 60 kg: 2400 mg über mindestens 114 min ≥ 60 bis < 100 kg: 2700 mg über mindestens 102 min ≥ 100kg: 3000 mg über mindestens 108 min Erhaltungsdosis an Tag 15 und anschließend alle acht an Tagen 71 und 127 bis zum Ende der primären Behandlungsphase: ≥ 40 bis < 60 kg: 3000 mg über mindestens 140 min ≥ 60 bis < 100 kg: 3300 mg über mindestens 120 min ≥ 100kg: 3600 mg über mindestens 132 min *Vergleichsintervention* Eculizumab (Soliris®), verdünnt in 0,9 % NaCl, verabreicht als intravenöse Infusion über 25 – 45 min mit körpergewichtsunabhängiger Dosierung. Erhaltungsdosis an Tag 1 und anschließend alle 2 Wochen an Tagen 5, 29, 43, 57, 71, 85, 99, 113, 127, 141, 155, und 169 bis zum Ende der 26-wöchigen primären Evaluationsphase: Körpergewichtsunabhängig: 900 mg **Extensionsphase (aktuell fortlaufend, voraussichtliche Dauer von zwei Jahren)** Behandlung aller Patienten mit Ravulizumab (siehe Prüfintervention). Falls zuvor eine Behandlung mit der Prüfintervention Ravulizumab erfolgte: Fortführung des Dosierungsschemas (mit Erhaltungsdosen) Falls zuvor eine Behandlung mit der Vergleichsintervention Eculizumab erfolgte: Induktionsdosis Ravulizumab (siehe oben) an

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Tag 183. Erhaltungsdosis Ravulizumab (siehe oben) an Tag 197 und anschließend alle acht Wochen bis zum Ende der EP.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäre Endpunkte** Hämolyse • Prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels von Baseline bis Tag 183 **Sekundäre Endpunkte** Hämolyse • Patientenanteil mit normalisiertem LDH-Spiegel ≤ 1-fach ULN, d.h. ≤ 246 U/L (LDH-Normalisierung, LDH-N) von Tag 29 (erster geplanter Bewertungsstatus nach Beginn der Vergabe von Erhaltungsdosen) bis Tag 183 Durchbruchhämolyse • Patientenanteil mit Durchbruchhämolyse, definiert als ein Hinzukommen oder eine Verschlimmerung von mindestens einem Symptom oder Anzeichen von intravaskulärer Hämolyse (Fatigue, Hämoglobinurie, abdominelle Schmerzen, Kurzatmigkeit [Dyspnoe], Anämie [Hämoglobin < 10 g/dL], schweres unerwünschtes vaskuläres Ereignis [MAVE] einschließlich Thrombose, Dysphagie oder erektile Dysfunktion) und einem LDH-Spiegel ≥ 2-fach ULN (LDH-ULN: 246 U/L) Transfusionsvermeidung • Patientenanteil, der transfusionsfrei blieb und bis Tag 183 gemäß der im Studienprotokoll spezifizierten Richtlinien keine Transfusion benötigte • EK-Einheiten, die bis Tag 183 transfundiert wurden Klinische Manifestationen der PNH • Veränderung klinischer Manifestationen der PNH (Fatigue, Hämoglobinurie, abdominelle Schmerzen, Kurzatmigkeit [Dyspnoe], Brustschmerzen, Dysphagie und erektile Dysfunktion) von Baseline

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		bis Tag 183 c) Vom Patienten berichtet (anhand des PNH-Symptomfragebogens) d) Einschätzung durch den Prüfarzt Hämoglobin-Stabilisierung • Patientenanteil mit stabilisiertem Hämoglobin [Hb]-spiegel, definiert als ein kein Absinken des Hämoglobin-Spiegels von ≥ 2 g/dL relativ zur Baseline bei gleichzeitiger Transfusionsfreiheit bis Tag 183 Schwere Vaskuläre Ereignisse (MAVE) • Veränderung der Häufigkeit von MAVE relativ zur Baseline Fatigue • FACIT-Fatigue Skala: Veränderung der Lebensqualität, bewertet auf Basis der Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue-Skala, Version 4, von Baseline bis Tag 183 Gesundheitsbezogene Lebensqualität • EORTC QLQ-C30: Veränderung in der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire-Core 30-Skala (QLQ-C30), Version 3.0, von Baseline bis Tag 183 Sicherheit • Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE) und schweren unerwünschten Ereignissen (SUE) und Immunogenität (*anti drug antibodie*s, gegen den Wirkstoff oder das Arzneimittel gerichtete Antikörper, ADA)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Um den mit der Datensammlung verbundenen Aufwand für die Patienten zu minimieren, wurden die explorativen Studienendpunkte „Patienten-berichtete PNH-Symptome“ und „Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen“ mit Inkrafttreten von Amendment 1 (23. Oktober 2017) nicht weiter erhoben.
7	Fallzahl	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Geplant war es, 192 Patienten in einem Verhältnis von 1:1 für eine Behandlung mit Ravulizumab (N = 96) oder Eculizumab (N = 96) zu randomisieren, um eine Auswertung der Daten von mindestens 172 Patienten gewährleisten zu können (unter Annahme einer Therapieabbruchrate von maximal 10 %). Diese Fallzahlplanung basierte auf einem Nicht-Unterlegenheitsdesign zum Vergleich von mit Ravulizumab behandelten Patienten mit Patienten, die mit Eculizumab behandelt werden. Zur Beurteilung der Nicht-Unterlegenheit wurde der primäre Endpunkt Hämolyse, gemessen anhand der prozentualen Veränderung des LDH-Spiegels von Baseline bis Tag 183, herangezogen. Um eine Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab mit einer Teststärke von 90 % demonstrieren zu können, war für den primären Endpunkt Hämolyse, gemessen anhand der prozentualen Veränderung des LDH-Spiegels von Baseline bis Tag 183, bei einer NIM von 15 % und einem einseitigen Fehler erster Art von 2,5 % sowie einer Standardabweichung von 30 % voraussichtlich eine Mindestanzahl von 172 Patienten erforderlich. Die NIM basierte auf Daten aus dem PNH-Register. Bei Patienten, die die Behandlung mit Eculizumab abbrachen, betrug die mittlere Veränderung des LDH-Spiegels +134 %. Diese repräsentierte den Nutzenverlust im Vergleich zu Patienten, die weiter mit Eculizumab behandelt wurden und deren Veränderung des LDH-Spiegels erwartungsgemäß stabil bleibt. Ein Erhalt von 50 % dieses Nutzens würde zu einer NIM von 67 % führen, jedoch wurde die konservativere und klinisch angemessene NIM von 15 % gewählt, um einen solideren Behandlungseffekt (89 %) abbilden zu können. Nach Anpassung der Zahl an eine mögliche Abbruchrate von 10 %, war es geplant, etwa 192 Patienten in die Studie einzuschließen. Weitere Informationen zur Fallzahlplanung finden sich im Abschnitt 9.7.2 des Studienberichts (13). Von 208 tatsächlich gescreenten Patienten erfüllten 11 Patienten (5,3 %) nicht die Kriterien zur Studienteilnahme. Es wurden insgesamt 197 Patienten in die Studie

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		eingeschlossen und randomisiert. Hiervon zogen 2 Patienten die Einwilligung vor Behandlungsbeginn zurück, sodass 195 Patienten mit der Studienmedikation behandelt und für die Wirksamkeitsanalyse berücksichtigt wurden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für die Analyse der Studie ALXN1210-PNH-302 sind insgesamt 3 Datenschnitte vorgesehen. Die Studie befindet sich aktuell in der EP. Der zweite Datenschnitt wurde nach 26-wöchiger Behandlung in der EP durchgeführt. Alexion oder eine Gesundheitsbehörde konnten die Studie in begründetem Fall abbrechen. Gründe, die einen Studienabbruch gerechtfertigt hätten, waren u.a.: • Feststellung eines unerwarteten, ernsthaften, schweren oder nicht akzeptierbaren Risikos für die Studienteilnehmer • Entscheidung des Sponsors, die weitere Testung, Bewertung oder Entwicklung der Studienmedikation zu unterbrechen oder abzubrechen • Unvermögen des Prüfarztes, das bewilligte Protokoll, einschlägige Richtlinien oder Regulationen zu befolgen • Einreichen von wissentlich falscher Information durch den Prüfarzt an Alexion und/oder eine Gesundheitsbehörde Im Falle eines vorzeitigen Studienabbruchs würde Alexion die Gesundheitsbehörde sowie die institutionelle Prüfungsbehörde (*Institutional Review Board*, IRB) und die unabhängige Ethik-Kommission (*Independent Ethics Committee*, IEC) gemäß den lokalen Anforderungen informieren.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Patienten, die alle Kriterien für einen Studieneinschluss erfüllten, wurden randomisiert in einem Verhältnis von 1:1 einer Behandlung mit Ravulizumab oder Eculizumab zugewiesen. Die Randomisierung war stratifiziert und erfolgte auf Basis einer computergenerierten Zufallssequenz und mittels Sprachdialogsystem bzw. interaktivem Web-basierten Dialogsystem (*Interactive Voice/Web Response System*, IxRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung war stratifiziert. Die Studienteilnehmer wurden auf Basis der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		medizinischen Vorgeschichte in Bezug auf erhaltene Transfusionen (Erhalt einer Transfusion von Erythrozytenkonzentrat innerhalb von 12 Monaten vor Tag 1, ja oder nein) in zwei Gruppen stratifiziert. Die Patienten innerhalb einer jeden der zwei Gruppen wurden dann in einem Verhältnis von 1:1 den Behandlungsarmen zugeteilt.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte auf Basis einer computergenerierten Zufallssequenz mittels Sprachdialogsystem bzw. interaktivem Web-basierten Dialogsystem (*Interactive Voice/Web Response System*, IxRS). Dies gewährleistete, dass weder behandelnde Personen noch Studienteilnehmer vorab von der Zuteilung wussten und somit eine Geheimhaltung der Behandlungsfolge bis zur Zuteilung gegeben war.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte auf Basis einer computergenerierten Zufallssequenz mittels Sprachdialogsystem bzw. interaktivem Web-basierten Dialogsystem (*Interactive Voice/Web Response System*, IxRS). Das Dialogsystem wurde von einem unabhängigen Anbieter (Almac Clinical Technologies) zur Verfügung gestellt. Dies gewährleistete, dass weder behandelnde Personen noch Studienteilnehmer vorab von der Zuteilung wussten und somit eine Geheimhaltung der Behandlungsfolge bis zur Zuteilung gegeben war.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Bei ALXN1210-PNH-302 handelt es sich um eine offene Studie. Patienten, behandelnde Personen und an den Analysen beteiligte Personen waren nicht verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Allgemeine Darstellung** Für kategoriale Variablen wurden Häufigkeiten und prozentuale Anteile jeweils für die unterschiedlichen Behandlungsgruppen sowie für die Gesamtpopulation angegeben. Für kontinuierliche Variablen erfolgte die Analyse in Form von deskriptiver Statistik (n, Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum), ebenfalls jeweils für die unterschiedlichen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlungsgruppen sowie für die Gesamtpopulation. Bei allen Analysen und Zusammenfassungen bezieht sich die Randomisierungs-Stratifizierungs-Variable auf die beobachtete Transfusionsvorgeschichte. **Wirksamkeitsanalysen** Die Wirksamkeitsanalysen wurden auf Basis des FAS durchgeführt. Die Wirksamkeitsanalysen für den primären Endpunkt sowie für die wichtigen sekundären Endpunkte wurden zusätzlich für das PP-Sets durchgeführt. **Sicherheitsanalysen** Sicherheitsanalysen schlossen Exposition, alle UE, Elektrokardiogramme, klinische Labordaten, physikalische Untersuchungen und Vitalzeichen ein und wurden unter Verwendung deskriptiver Statistik für jede Behandlungsgruppe durchgeführt. Es wurde keine formale Hypothesentestung für die Sicherheitsparameter durchgeführt. Für alle Sicherheitsparameter war die Baseline die letzte Bewertung vor Verabreichung der ersten Dosis der randomisierten Studienmedikation. **Immunogenitätsanalysen** Die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten, die ADA oder neutralisierende ADA entwickelten, wurden nach Behandlungsgruppe zusammengefasst. Die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit ADA mit Kreuzreaktivität mit Eculizumab wurden zusätzlich ermittelt. **Wirksamkeitsanalyse des primären Zielkriteriums** Der primäre Endpunkt zur Untersuchung der Wirksamkeit war die prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels von der Baseline bis Tag 183. Die Baseline war definiert als der Durchschnitt aller Untersuchungen, die durch das Zentrallabor vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation analysiert wurden. Die prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels wurde anhand eines gemischten Modells für wiederholte Messungen (MMRM) mit den fixen, kategorialen Effekten der Behandlung, der Studienvisite

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		und der Interaktion von Behandlung mit Studienvisite sowie den kontinuierlichen, fixen Kovariaten LDH-Spiegel zur Baseline und Transfusionsvorgeschichte (Erhalt mindestens einer Transfusion innerhalb der letzten 12 Monate vor Tag 1, ja oder nein) analysiert. **Wirksamkeitsanalyse der wichtigen sekundären Zielkriterien** Die wichtigen sekundären Endpunkte (Patientenanteil mit Durchbruchhämolyse, Veränderung im FACIT-Fatigue relativ zur Baseline, Patientenanteil mit Transfusionsvermeidung und Patientenanteil mit Hämoglobin-Stabilisierung) wurden nach Behandlungsgruppe zusammengefasst. Die Differenz im prozentualen Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurde berechnet und das 95 %-KI der Differenz wurde mithilfe der stratifizierten Newcombe-Methode ermittelt. War die Schätzung des KI anhand der stratifizierten Newcombe-Methode nicht möglich, wurde die exakte Common-Risk-Difference-Methode zur Berechnung des KI verwendet. Die Differenz wurde als gewichtete Kombination der Differenzen zwischen den Behandlungsgruppen innerhalb des Stratifizierungsfaktors Transfusionsvorgeschichte unter der Verwendung der Gewichtung nach Mantel-Haenszel berechnet. Das gleiche Vorgehen wurde für die Endpunkte Transfusionsvermeidung und Hämoglobin-Stabilisierung angewendet. Für die Veränderung im FACIT-Fatigue relativ zur Baseline wurde das gleiche Vorgehen wie für den primären Endpunkt angewendet. Die wichtigen sekundären Endpunkte wurden unter der Voraussetzung, dass für den primären Endpunkt Nicht-Unterlegenheit von Ravulizumab demonstriert werden konnte, hierarchisch nach einer Closed-Testing-Prozedur getestet, sodass das Fehlen eines signifikanten Testergebnisses eine weitere Prüfung anhand darauffolgender Signifikanztests ausschloss. Schätzer und KI wurden für alle wichtigen sekundären Wirksamkeitsendpunkte unabhängig davon, ob ein Fehlen eines signifikanten Testergebnisses die Prüfung durch darauffolgende Tests ausschloss,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		berechnet. 1. Falls die Obergrenze des 95 %-KI der Differenz des Patientenanteils mit Durchbruchhämolyse zwischen der Ravulizumab-Behandlung und der Eculizumab-Behandlung niedriger als die präspezifizierte NIM von 20 % war, wurde Ravulizumab für diesen Parameter als nichtunterlegen erklärt und der nächste Parameter wurde getestet. 2. Falls die Untergrenze des 95 %-KI der Differenz der Veränderung des FACIT-Fatigue-Skalenwertes zwischen der Ravulizumab-Behandlung und der Eculizumab-Behandlung größer als die präspezifizierte NIM von –3 war, wurde Ravulizumab für diesen Parameter als nichtunterlegen erklärt und der nächste Parameter wurde getestet. 3. Falls die Untergrenze des 95 %-KI der Differenz des Patientenanteils mit Transfusionsvermeidung zwischen der Ravulizumab-Behandlung und der Eculizumab-Behandlung größer als die präspezifizierte NIM von –20 % war, wurde Ravulizumab für diesen Parameter als nichtunterlegen erklärt und der nächste Parameter wurde getestet. 4. Falls die Untergrenze des 95 %-KI der Differenz des Patientenanteils mit Hämoglobin-Stabilisierung zwischen der Ravulizumab-Behandlung und der Eculizumab-Behandlung größer als die präspezifizierte NIM von –20 % war, wurde Ravulizumab für diesen Parameter als nichtunterlegen erklärt. Falls Nicht-Unterlegenheit für alle wichtigen sekundären Endpunkte gezeigt und ein größerer Effekt für Ravulizumab beobachtet wurde, wurde die Überlegenheit von Ravulizumab nach einer Closed-Testing-Prozedur getestet, für die folgende Reihenfolge und ein zweiseitiger Test mit einer Signifikanzniveau von 0,05 für jeden Parameter genutzt wurden: 5. Prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels von der Baseline bis Tag 183 (Woche 26) 6. Veränderung von der Baseline bis Tag 183 (Woche 26) im FACIT-Fatigue 7. Patientenanteil mit Durchbruchhämolyse bis Tag 183 (Woche 26) 8. Patientenanteil mit Hämoglobin-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Stabilisierung bis Tag 183 (Woche 26) 9. Transfusionsvermeidung Aufgrund der präspezifizierten hierarchischen Testreihenfolge war keine Adjustierung des Fehlers erster Art notwendig. Andere Wirksamkeitsanalysen sekundärer Zielkriterien wurden ausschließlich auf Basis deskriptiver Statistik zusammengefasst.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Deskriptive Subgruppenanalysen waren für den primären Endpunkt und für die wichtigen sekundären Endpunkte für die beobachtete Randomisierungs-Stratifikationsfaktor Transfusionsvorgeschichte und für die Merkmale Geschlecht, Rasse, Region und Alter a priori geplant. Im Rahmen der Nutzenbewertung wurden zusätzlich für alle weiteren Endpunkte die oben beschriebenen Subgruppenanalysen post-hoc durchgeführt. Außerdem wurde eine potentielle Effektmodifikation durch eines der oben genannten Merkmale jeweils statistisch getestet.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 4-52.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Die Patienten wurden auf zwei Behandlungsgruppen aufgeteilt. In die Ravulizumab-Behandlungsgruppe wurden 98 Patienten randomisiert. In die Eculizumab-Behandlungsgruppe wurden 99 Patienten randomisiert. b) 195 Patienten haben die geplante Behandlung erhalten (97 Patienten in der Ravulizumab-Gruppe, 98 Patienten in der Eculizumab-Gruppe). c) In der Analyse des primären Zielkriteriums für die PEP (1. Datenschnitt) wurden 195 Patienten (97 Patienten in der Ravulizumab-Gruppe, 98 Patienten in der Eculizumab-Gruppe) untersucht. In der Analyse des primären Zielkriteriums für die ersten 26 Wochen der EP (2. Datenschnitt) wurden 191 Patienten (96 Patienten in der Ravulizumab-Gruppe, 95 Patienten in der Eculizumab-Gruppe) untersucht.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Ravulizumab** Einer der Patienten, die einer Behandlung mit Ravulizumab randomisiert zugeteilt wurden (1 von 98 Patienten, 1,0 %), brach die Studie vor Behandlungsbeginn vorzeitig ab. Grund

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		hierfür war die Rücknahme der Einwilligung. Einer der behandelten Patienten (1 von 97 Patienten, 1,0 %) brach die Therapie mit Ravulizumab vor Ende der PEP vorzeitig ab. Grund hierfür war die Rücknahme der Einwilligung. **Eculizumab** Einer der Patienten, die einer Behandlung mit Eculizumab randomisiert zugeteilt wurden (1 von 99 Patienten, 1,0 %), brach die Studie vor Behandlungsbeginn vorzeitig ab. Grund hierfür war die Rücknahme der Einwilligung. Drei der behandelten Patienten (3 von 98 Patienten, 3,1 %) brachen die Therapie mit Eculizumab vor Ende der PEP vorzeitig ab. Grund hierfür waren die Rücknahme der Einwilligung, fehlende Wirksamkeit sowie Schwangerschaft (jeweils ein Patient).
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Behandlung des ersten Patienten erfolgte am 05. Juni 2017. Der letzte Patient schloss die PEP am 08. März 2018 ab. Die Studie befindet sich aktuell in der EP.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Fortlaufende Studie (EP).
a: nach CONSORT 2010.		

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

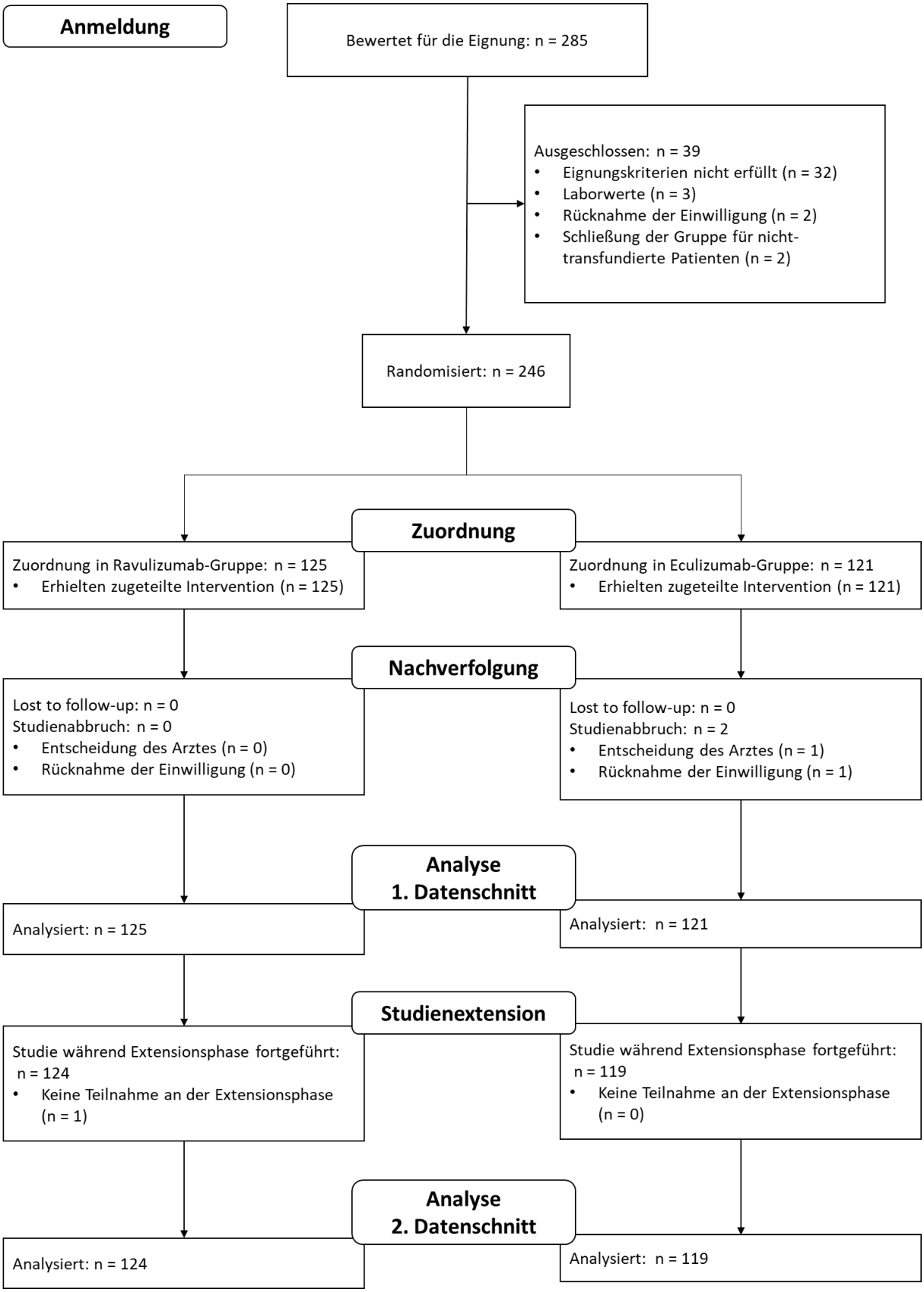


Abbildung 4-51: Flow-Chart zum Patientenfluss in Studie ALXN1210-PNH-301

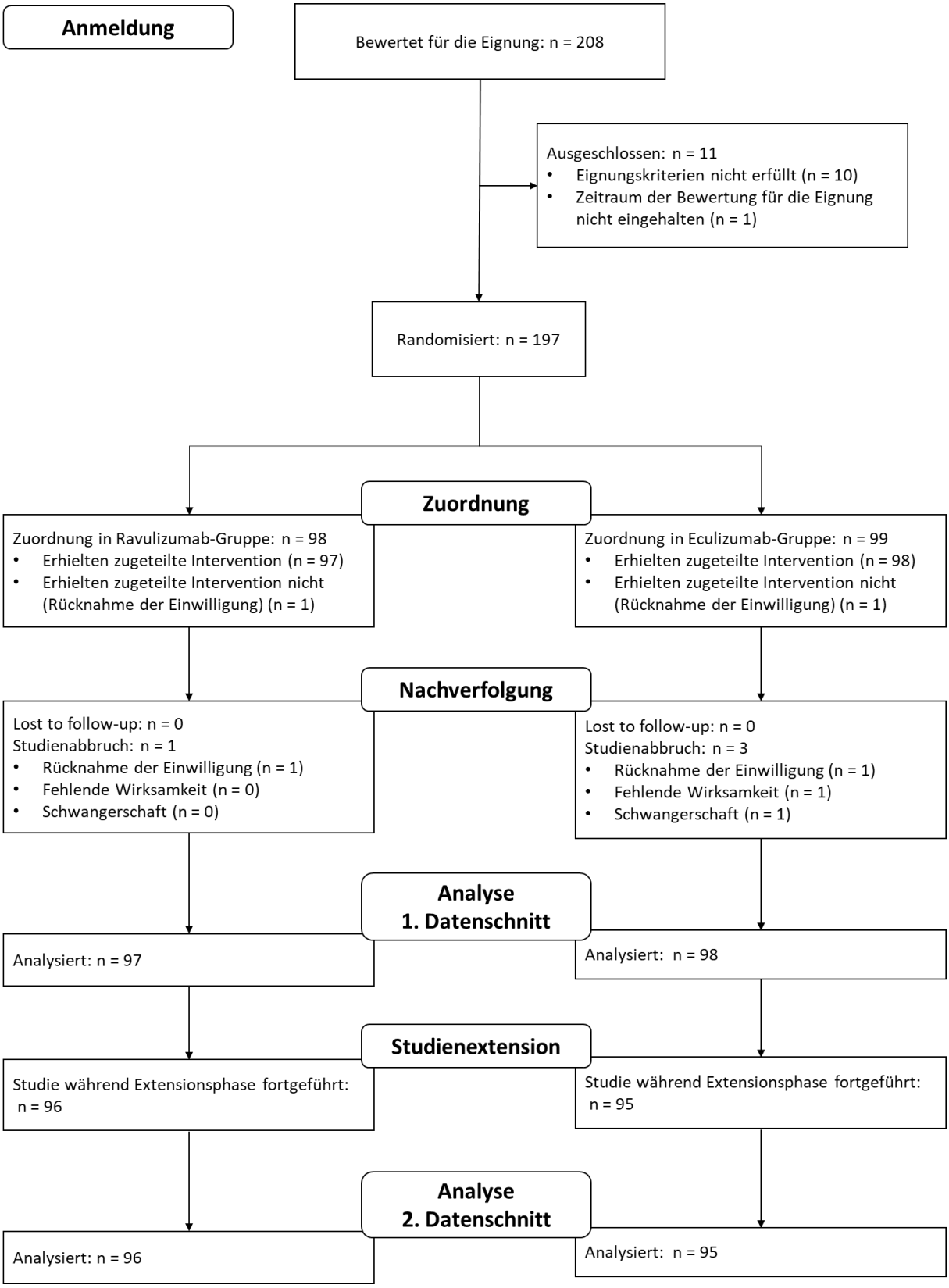


Abbildung 4-52: Flow-Chart zum Patientenfluss in Studie ALXN1210-PNH-302

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-365 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ALXN1210-PNH-301

Studie: ALXN1210-PNH-301

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Alexion Pharmaceuticals, Inc. ALXN1210-PNH-301: A phase 3, randomized, open-label, active-controlled study of ALXN1210 versus eculizumab in complement inhibitor-naïve adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). Clinical Study Report (Primary Evaluation Period). 2018.	A (13)

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei ALXN1210-PNH-301 (primäre Evaluationsphase) handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene, aktiv-kontrollierte Phase-3-Studie zur Überprüfung der Nichtunterlegenheit von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab bei erwachsenen Patienten mit PNH, die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren therapiert wurden.

Während der Extensionsphase wurden alle Patienten mit Ravulizumab behandelt (multizentrische, offene, einarmige Phase-3-Studie).

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

PEP:

Patienten, die alle Kriterien für einen Studieneinschluss erfüllten, wurden randomisiert einer Behandlung mit Ravulizumab oder Eculizumab zugewiesen. Die Randomisierung war stratifiziert. Die Studienteilnehmer wurden auf Basis der medizinischen Vorgeschichte in Bezug auf erhaltene Transfusionen (0, 1 bis 14, > 14 erhaltene Einheiten an Erythrozytenkonzentraten innerhalb eines Jahres vor Verabreichung der ersten Dosis des Studienpräparats) sowie des LDH-Spiegels zum Zeitpunkt des Screenings (1,5 bis < 3-fach ULN, oder ≥ 3-fach ULN) in sechs Gruppen stratifiziert. Die Patienten innerhalb einer jeden der sechs Gruppen wurden dann in einem Verhältnis von 1:1 randomisiert den Behandlungsarmen zugeteilt. Die Randomisierung

erfolgte auf Basis einer computergenerierten Zufallssequenz und mittels Sprachdialogsystem bzw. interaktivem Web-basierten Dialogsystem (*Interactive Voice/Web Response System*, IxRS).

EP:
Nicht zutreffend, alle Patienten wurden mit Ravulizumab behandelt.

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

PEP:
Die Randomisierung erfolgte auf Basis einer computergenerierten Zufallssequenz mittels Sprachdialogsystem bzw. interaktivem Web-basierten Dialogsystem (Interactive Voice/Web Response System, IxRS). Dies gewährleistete, dass weder behandelnde Personen noch Studienteilnehmer vorab von der Zuteilung wussten.
Somit sind keine Anzeichen für eine Verzerrung durch Auswahl, welche eine zufällige Verteilung auf die Vergleichsgruppen beeinflusst hätte, erkennbar.

EP:
Nicht zutreffend, alle Patienten wurden mit Ravulizumab behandelt.

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Bei ALXN1210-PNH-301 handelt es sich um eine offene Phase-3-Studie. Weder Patienten noch behandelnde Personen waren hinsichtlich der zugeteilten Behandlung verblindet.

Das offene Studiendesign begründet sich auf den Unterschieden in der Infusionshäufigkeit zwischen den beiden Behandlungen. Eine Verblindung von Patienten und behandelnden Personen hätte eine unnötige Verabreichung von Placebo-Infusionen erfordert und war nicht im Interesse der Patienten. Außerdem wurde in der vorliegenden Studie der Einfluss einer Behandlung auf das alltägliche Leben und die Lebensqualität untersucht. Eine Erhöhung der Infusionsfrequenz hätte daher die Behandlungscharakteristika von Ravulizumab und Studienergebnisse verzerrt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder Patienten noch behandelnde Personen waren hinsichtlich der zugeteilten Behandlung verblindet (siehe oben).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

PEP:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

EP:

Alle Patienten wurden mit Ravulizumab behandelt. Somit war kein Kontrollarm gegeben.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt ist für die Studie ALXN1210-PNH-301 (primäre Evaluationsphase) von einer adäquaten Randomisierung mit angemessen erzeugter Randomisierungssequenz und zuverlässiger Verdeckung der Gruppenzuteilung auszugehen. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflusst hätten, vor. Da weder Patienten noch behandelnde Personen hinsichtlich der zugeteilten Behandlung verblindet waren, ist auf Studienebene insgesamt von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Hämolyse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Open-Label-Studie. Da es sich bei der Messung des LDH-Spiegels um einen objektiven, im einem Zentrallabor ausgewerteten Parameter handelt, kann die Erhebung des Endpunktes Hämolyse trotz des Open-Label-Studiendesigns unter Verblindung der Endpunkterheber erfolgt sein.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Fehlende Werte einzelner Patienten zu einzelnen Studienvisiten wurden nicht imputiert.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die PEP konnten keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, identifiziert werden. Während der EP wurden alle Patienten mit Ravulizumab behandelt, sodass für diese Phase kein Kontrollarm mehr gegeben war.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Open-Label-Studie. Da es sich bei der Messung des LDH-Spiegels um einen objektiven, im einem Zentrallabor ausgewerteten Parameter handelt, kann die Erhebung des Endpunktes Hämolyse trotz des Open-Label-Studiendesigns unter Verblindung der Endpunkterheber erfolgt sein. Fehlende Werte einzelner Patienten zu einzelnen Studienvisiten wurden nicht imputiert. Es wurden alle a priori definierten Analysen durchgeführt und berichtet. Daher kann eine ergebnisabhängige Berichterstattung ausgeschlossen werden. Für die PEP konnten keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, identifiziert werden. Während der EP wurden alle Patienten mit Ravulizumab behandelt, sodass für diese Phase kein Kontrollarm mehr gegeben war.

Endpunkt: Durchbruchhämolyse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Open-Label-Studie. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die PEP konnten keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, identifiziert werden. Während der EP wurden alle Patienten mit Ravulizumab behandelt, sodass für diese Phase kein Kontrollarm mehr gegeben war.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Open-Label-Studie. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. In der Analyse wurden die Daten aller in der Studie eingeschlossenen Patienten berücksichtigt, auch wenn diese vorzeitig aus der Studie ausschieden. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es wurden alle a priori definierten Analysen durchgeführt und berichtet. Daher kann eine ergebnisabhängige Berichterstattung ausgeschlossen werden. Für die PEP konnten keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, identifiziert werden. Während der EP wurden alle Patienten mit Ravulizumab behandelt, sodass für diese Phase kein Kontrollarm mehr gegeben war.

Endpunkt: Transfusionsvermeidung

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Open-Label-Studie. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die PEP konnten keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, identifiziert werden. Während der EP wurden alle Patienten mit Ravulizumab behandelt, sodass für diese Phase kein Kontrollarm mehr gegeben war.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Open-Label-Studie. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. In der Analyse wurden die Daten aller in den Studien eingeschlossenen Patienten berücksichtigt, auch wenn diese vorzeitig aus der jeweiligen Studie ausschieden. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es wurden alle a priori definierten Analysen durchgeführt und berichtet. Daher kann eine ergebnisabhängige Berichterstattung ausgeschlossen werden. Für die PEP konnten keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, identifiziert werden. Während der EP wurden alle Patienten mit Ravulizumab behandelt, sodass für diese Phase kein Kontrollarm mehr gegeben war.

Endpunkt: Klinische Manifestationen der PNH

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Open-Label-Studie. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Einschätzung der klinischen Manifestationen der PNH durch den Prüfarzt wurde für alle a priori definierten Zeitpunkte vorgenommen. Fehlende Werte einzelner Patienten zu einzelnen Studienvisiten wurden nicht imputiert. Um den durch die Datensammlung entstehenden Aufwand für die Patienten zu reduzieren, wurde der PNH-Symptomfragebogen zur Erfassung der von den Patienten berichteten Symptome im Zuge von Protokolländerungen ab dem 23. Oktober 2017 nicht mehr erhoben. Die bis zu diesem Zeitpunkt gesammelten Daten wurden jedoch für die Erstellung des Nutzendossiers post-hoc analysiert. Somit konnte das ITT-Prinzip nicht vollständig umgesetzt werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die PEP konnten keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, identifiziert werden. Während der EP wurden alle Patienten mit Ravulizumab behandelt, sodass für diese Phase kein Kontrollarm mehr gegeben war.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Open-Label-Studie. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Die Einschätzung der klinischen Manifestationen der PNH durch den Prüfarzt wurde für alle a priori definierten Zeitpunkte vorgenommen. Fehlende Werte einzelner Patienten zu einzelnen Studienvisiten wurden nicht imputiert. Um den durch die Datensammlung entstehenden Aufwand für die Patienten zu reduzieren, wurde der PNH-Symptomfragebogen zur Erfassung der von den Patienten berichteten Symptome im Zuge von Protokolländerungen ab dem 23. Oktober 2017 nicht mehr erhoben. Die bis zu diesem Zeitpunkt gesammelten Daten wurden jedoch für die Erstellung des Nutzendossiers post-hoc analysiert. Somit konnte das ITT-Prinzip nicht vollständig umgesetzt werden. Es wurden alle a priori definierten Analysen durchgeführt und berichtet. Daher kann eine ergebnisabhängige Berichterstattung ausgeschlossen werden. Für die PEP konnten keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, identifiziert werden. Während der EP wurden alle Patienten mit Ravulizumab behandelt, sodass für diese Phase kein Kontrollarm mehr gegeben war.

Endpunkt: Fatigue

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Open-Label-Studie. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Fehlende Werte einzelner Patienten zu einzelnen Studienvisiten wurden nicht imputiert.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die PEP konnten keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, identifiziert werden. Während der EP wurden alle Patienten mit Ravulizumab behandelt, sodass für diese Phase kein Kontrollarm mehr gegeben war.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Open-Label-Studie. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Fehlende Werte einzelner Patienten zu einzelnen Studienvisiten wurden nicht imputiert. Somit wurde das ITT-Prinzip verletzt. Es wurden alle a priori definierten Analysen durchgeführt und berichtet. Daher kann eine ergebnisabhängige Berichterstattung ausgeschlossen werden. Für die PEP konnten keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, identifiziert werden. Während der EP wurden alle Patienten mit Ravulizumab behandelt, sodass für diese Phase kein Kontrollarm mehr gegeben war.

Endpunkt: Hämoglobin-Stabilisierung

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Open-Label-Studie. Da es sich bei der Messung des Hämoglobin-Spiegels um einen objektiven, im einem Zentrallabor ausgewerteten Parameter handelt, kann die Erhebung des Endpunktes Hämoglobin-Stabilisierung trotz des Open-Label-Studiendesigns unter Verblindung der Endpunkterheber erfolgt sein.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die PEP konnten keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, identifiziert werden. Während der EP wurden alle Patienten mit Ravulizumab behandelt, sodass für diese Phase kein Kontrollarm mehr gegeben war.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Open-Label-Studie. Da es sich bei der Messung des Hämoglobin-Spiegels um einen objektiven, im einem Zentrallabor ausgewerteten Parameter handelt, kann die Erhebung des Endpunktes Hämoglobin-Stabilisierung trotz des Open-Label-Studiendesigns unter Verblindung der Endpunkterheber erfolgt sein. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es wurden alle a priori definierten Analysen durchgeführt und berichtet. Daher kann eine ergebnisabhängige Berichterstattung ausgeschlossen werden. Für die PEP konnten keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, identifiziert werden. Während der EP wurden alle Patienten mit Ravulizumab behandelt, sodass für diese Phase kein Kontrollarm mehr gegeben war.

Endpunkt: Schwere vaskuläre Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Open-Label-Studie. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die PEP konnten keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, identifiziert werden. Während der EP wurden alle Patienten mit Ravulizumab behandelt, sodass für diese Phase kein Kontrollarm mehr gegeben war.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Open-Label-Studie. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Für die Erfassung von MAVE wurden alle Studienteilnehmer berücksichtigt. Es wurden alle a priori definierten Analysen durchgeführt und berichtet. Daher kann eine ergebnisabhängige Berichterstattung ausgeschlossen werden. Für die PEP konnten keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, identifiziert werden. Während der EP wurden alle Patienten mit Ravulizumab behandelt, sodass für diese Phase kein Kontrollarm mehr gegeben war.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Open-Label-Studie. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die PEP konnten keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, identifiziert werden. Während der EP wurden alle Patienten mit Ravulizumab behandelt, sodass für diese Phase kein Kontrollarm mehr gegeben war.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Open-Label-Studie. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Fehlende Werte des EORTC QLQ-C30 wurden gemäß Testmanual berücksichtigt und das ITT-Prinzip somit adäquat umgesetzt. Es wurden alle a priori definierten Analysen durchgeführt und berichtet. Daher kann eine ergebnisabhängige Berichterstattung ausgeschlossen werden. Für die PEP konnten keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, identifiziert werden. Während der EP wurden alle Patienten mit Ravulizumab behandelt, sodass für diese Phase kein Kontrollarm mehr gegeben war.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Open-Label-Studie. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die PEP konnten keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, identifiziert werden. Während der EP wurden alle Patienten mit Ravulizumab behandelt, sodass für diese Phase kein Kontrollarm mehr gegeben war.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Open-Label-Studie. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. In der Auswertung wurden alle Patienten des Safety Set berücksichtigt. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es wurden alle a priori definierten Analysen durchgeführt und berichtet. Daher kann eine ergebnisabhängige Berichterstattung ausgeschlossen werden. Für die PEP konnten keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, identifiziert werden. Während der EP wurden alle Patienten mit Ravulizumab behandelt, sodass für diese Phase kein Kontrollarm mehr gegeben war.

Tabelle 4-366 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ALXN1210-PNH-302

Studie: ALXN1210-PNH-302

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Alexion Pharmaceuticals, Inc. ALXN1210-PNH-302: A Phase 3, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of ALXN1210 Versus Eculizumab in Adult Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Currently Treated With Eculizumab. Clinical Study Report. 2018.	A (14)

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei ALXN1210-PNH-302 (primäre Evaluationsphase) handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene, aktiv-kontrollierte Phase-3-Studie zur Überprüfung der Nichtunterlegenheit von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab bei erwachsenen Patienten mit PNH, die bis unmittelbar vor Studienbeginn mindestens sechs Monate mit Eculizumab behandelt worden waren und sich klinisch stabil zeigten.

Während der Extensionsphase wurden alle Patienten mit Ravulizumab behandelt (multizentrische, offene, einarmige Phase-3-Studie bzw. Studienphase).

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

PEP:

Patienten, die alle Kriterien für einen Studieneinschluss erfüllten, wurden randomisiert einer Behandlung mit Ravulizumab oder Eculizumab zugewiesen. Die Randomisierung war stratifiziert. Die Studienteilnehmer wurden auf Basis der medizinischen Vorgeschichte in Bezug auf erhaltene Transfusionen (Erhalt von Transfusionen mit Erythrozytenkonzentrat innerhalb der letzten 12 Monate vor Tag 1, ja oder nein) in zwei Gruppen stratifiziert. Die Patienten innerhalb einer jeden der zwei Gruppen wurden dann in einem Verhältnis von 1:1 randomisiert den Behandlungsarmen zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte auf Basis einer computergenerierten Zufallssequenz und mittels Sprachdialogsystem bzw. interaktivem Web-basierten Dialogsystem (*Interactive Voice/Web Response System*, IxRS).

EP:
Nicht zutreffend, alle Patienten wurden mit Ravulizumab behandelt.

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment")

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

PEP:
Die Randomisierung erfolgte auf Basis einer computergenerierten Zufallssequenz mittels Sprachdialogsystem bzw. interaktivem Web-basierten Dialogsystem (*Interactive Voice/Web Response System*, IxRS). Dies gewährleistete, dass weder behandelnde Personen noch Studienteilnehmer vorab von der Zuteilung wussten.

Somit sind keine Anzeichen für eine Verzerrung durch Auswahl, welche eine zufällige Verteilung auf die Vergleichsgruppen beeinflusst hätte, erkennbar.

EP:
Nicht zutreffend, alle Patienten wurden mit Ravulizumab behandelt.

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Bei ALXN1210-PNH-302 handelt es sich um eine offene Phase-3-Studie. Weder Patienten noch behandelnde Personen waren hinsichtlich der zugeteilten Behandlung verblindet.

Das offene Studiendesign begründet sich auf den Unterschieden in der Infusionshäufigkeit zwischen den beiden Behandlungen. Eine Verblindung von Patienten und behandelnden Personen hätte eine unnötige Verabreichung von Placebo-Infusionen erfordert und war nicht im Interesse der Patienten. Außerdem wurde in der vorliegenden Studie der Einfluss einer Behandlung auf das alltägliche Leben und die Lebensqualität untersucht. Eine Erhöhung der Infusionsfrequenz hätte daher die Behandlungscharakteristika von Ravulizumab und Studienergebnisse verzerrt.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Weder Patienten noch behandelnde Personen waren hinsichtlich der zugeteilten Behandlung verblindet (siehe oben).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

PEP:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

EP:

Alle Patienten wurden mit Ravulizumab behandelt. Da es sich somit um eine einarmige Studie (bzw. Studienphase) handelt, ist eine Verzerrung denkbar.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt ist für die Studie ALXN1210-PNH-302 (primäre Evaluationsphase) von einer adäquaten Randomisierung mit angemessen erzeugter Randomisierungssequenz und zuverlässiger Verdeckung der Gruppenzuteilung auszugehen. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflusst hätten, vor. Da weder Patienten noch behandelnde Personen hinsichtlich der zugeteilten Behandlung verblindet waren, ist auf Studienebene insgesamt von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Hämolyse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Open-Label-Studie. Da es sich bei der Messung des LDH-Spiegels um einen objektiven, im einem Zentrallabor ausgewerteten Parameter handelt, kann die Erhebung des Endpunktes Hämolyse trotz des Open-Label-Studiendesigns unter Verblindung der Endpunkterheber erfolgt sein.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Fehlende Werte einzelner Patienten zu einzelnen Studienvisiten wurden nicht imputiert.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die PEP konnten keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, identifiziert werden. Während der EP wurden alle Patienten mit Ravulizumab behandelt, sodass für diese Phase kein Kontrollarm mehr gegeben war.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Open-Label-Studie. Da es sich bei der Messung des LDH-Spiegels um einen objektiven, im einem Zentrallabor ausgewerteten Parameter handelt, kann die Erhebung des Endpunktes Hämolyse trotz des Open-Label-Studiendesigns unter Verblindung der Endpunkterheber erfolgt sein. Fehlende Werte einzelner Patienten zu einzelnen Studienvisiten wurden nicht imputiert. Es wurden alle a priori definierten Analysen durchgeführt und berichtet. Daher kann eine ergebnisabhängige Berichterstattung ausgeschlossen werden. Für die PEP konnten keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, identifiziert werden. Während der EP wurden alle Patienten mit Ravulizumab behandelt, sodass für diese Phase kein Kontrollarm mehr gegeben war.

Endpunkt: Durchbruchhämolyse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Open-Label-Studie. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Open-Label-Studie. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. In der Analyse wurden die Daten aller in der Studie eingeschlossenen Patienten berücksichtigt, auch wenn diese vorzeitig aus der Studie ausschieden. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es wurden alle a priori definierten Analysen durchgeführt und berichtet. Daher kann eine ergebnisabhängige Berichterstattung ausgeschlossen werden. Es konnten keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, identifiziert werden.

Endpunkt: Transfusionsvermeidung

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Open-Label-Studie. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die PEP konnten keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, identifiziert werden. Während der EP wurden alle Patienten mit Ravulizumab behandelt, sodass für diese Phase kein Kontrollarm mehr gegeben war.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Open-Label-Studie. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. In der Analyse wurden die Daten aller in den Studien eingeschlossenen Patienten berücksichtigt, auch wenn diese vorzeitig aus der jeweiligen Studie ausschieden. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es wurden alle a priori definierten Analysen durchgeführt und berichtet. Daher kann eine ergebnisabhängige Berichterstattung ausgeschlossen werden. Für die PEP konnten keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, identifiziert werden. Während der EP wurden alle Patienten mit Ravulizumab behandelt, sodass für diese Phase kein Kontrollarm mehr gegeben war.

Endpunkt: Klinische Manifestationen der PNH

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Open-Label-Studie. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Einschätzung der klinischen Manifestationen der PNH durch den Prüfarzt wurde für alle a priori definierten Zeitpunkte vorgenommen. Fehlende Werte einzelner Patienten zu einzelnen Studienvisiten wurden nicht imputiert. Um den durch die Datensammlung entstehenden Aufwand für die Patienten zu reduzieren, wurde der PNH-Symptomfragebogen zur Erfassung der von den Patienten berichteten Symptome im Zuge von Protokolländerungen ab dem 23. Oktober 2017 nicht mehr erhoben. Die bis zu diesem Zeitpunkt gesammelten Daten wurden jedoch für die Erstellung des Nutzendossiers post-hoc analysiert. Somit konnte das ITT-Prinzip nicht vollständig umgesetzt werden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die PEP konnten keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, identifiziert werden. Während der EP wurden alle Patienten mit Ravulizumab behandelt, sodass für diese Phase kein Kontrollarm mehr gegeben war.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Open-Label-Studie. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Die Einschätzung der klinischen Manifestationen der PNH durch den Prüfarzt wurde für alle a priori definierten Zeitpunkte vorgenommen. Fehlende Werte einzelner Patienten zu einzelnen Studienvisiten wurden nicht imputiert. Um den durch die Datensammlung entstehenden Aufwand für die Patienten zu reduzieren, wurde der PNH-Symptomfragebogen zur Erfassung der von den Patienten berichteten Symptome im Zuge von Protokolländerungen ab dem 23. Oktober 2017 nicht mehr erhoben. Die bis zu diesem Zeitpunkt gesammelten Daten wurden jedoch für die Erstellung des Nutzendossiers post-hoc analysiert. Somit konnte das ITT-Prinzip nicht vollständig umgesetzt werden. Es wurden alle a priori definierten Analysen durchgeführt und berichtet. Daher kann eine ergebnisabhängige Berichterstattung ausgeschlossen werden. Für die PEP konnten keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, identifiziert werden. Während der EP wurden alle Patienten mit Ravulizumab behandelt, sodass für diese Phase kein Kontrollarm mehr gegeben war.

Endpunkt: Fatigue

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Open-Label-Studie. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Fehlende Werte einzelner Patienten zu einzelnen Studienvisiten wurden nicht imputiert.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die PEP konnten keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, identifiziert werden. Während der EP wurden alle Patienten mit Ravulizumab behandelt, sodass für diese Phase kein Kontrollarm mehr gegeben war.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Open-Label-Studie. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Fehlende Werte einzelner Patienten zu einzelnen Studienvisiten wurden nicht imputiert. Somit wurde das ITT-Prinzip verletzt. Es wurden alle a priori definierten Analysen durchgeführt und berichtet. Daher kann eine ergebnisabhängige Berichterstattung ausgeschlossen werden. Für die PEP konnten keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, identifiziert werden. Während der EP wurden alle Patienten mit Ravulizumab behandelt, sodass für diese Phase kein Kontrollarm mehr gegeben war.

Endpunkt: Hämoglobin-Stabilisierung

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☒ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Open-Label-Studie. Da es sich bei der Messung des Hämoglobin-Spiegels um einen objektiven, im einem Zentrallabor ausgewerteten Parameter handelt, kann die Erhebung des Endpunktes Hämoglobin-Stabilisierung trotz des Open-Label-Studiendesigns unter Verblindung der Endpunkterheber erfolgt sein.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die PEP konnten keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, identifiziert werden. Während der EP wurden alle Patienten mit Ravulizumab behandelt, sodass für diese Phase kein Kontrollarm mehr gegeben war.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Open-Label-Studie. Da es sich bei der Messung des Hämoglobin-Spiegels um einen objektiven, im einem Zentrallabor ausgewerteten Parameter handelt, kann die Erhebung des Endpunktes Hämoglobin-Stabilisierung trotz des Open-Label-Studiendesigns unter Verblindung der Endpunkterheber erfolgt sein. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es wurden alle a priori definierten Analysen durchgeführt und berichtet. Daher kann eine ergebnisabhängige Berichterstattung ausgeschlossen werden. Für die PEP konnten keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, identifiziert werden. Während der EP wurden alle Patienten mit Ravulizumab behandelt, sodass für diese Phase kein Kontrollarm mehr gegeben war.

Endpunkt: Schwere vaskuläre Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Open-Label-Studie. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die PEP konnten keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, identifiziert werden. Während der EP wurden alle Patienten mit Ravulizumab behandelt, sodass für diese Phase kein Kontrollarm mehr gegeben war.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Open-Label-Studie. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. Für die Erfassung von MAVE wurden alle Studienteilnehmer berücksichtigt. Es wurden alle a priori definierten Analysen durchgeführt und berichtet. Daher kann eine ergebnisabhängige Berichterstattung ausgeschlossen werden. Für die PEP konnten keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, identifiziert werden. Während der EP wurden alle Patienten mit Ravulizumab behandelt, sodass für diese Phase kein Kontrollarm mehr gegeben war.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Open-Label-Studie. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die PEP konnten keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, identifiziert werden. Während der EP wurden alle Patienten mit Ravulizumab behandelt, sodass für diese Phase kein Kontrollarm mehr gegeben war.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Open-Label-Studie. Die Endpunkterheber waren nicht verblindet. In der Auswertung wurden alle Patienten des Safety Set berücksichtigt. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es wurden alle a priori definierten Analysen durchgeführt und berichtet. Daher kann eine ergebnisabhängige Berichterstattung ausgeschlossen werden. Für die PEP konnten keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, identifiziert werden. Während der EP wurden alle Patienten mit Ravulizumab behandelt, sodass für diese Phase kein Kontrollarm mehr gegeben war.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.
für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung: