Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ravulizumab (Ultomiris®)

Alexion Pharma Germany GmbH

Modul 4 A

Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie in pädiatrischen Patienten (< 18 Jahre)

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 28.09.2021

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 10
Abkürzungsverzeichnis ... 11
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 14
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 15
4.2 Methodik ... 42
4.2.1 Fragestellung ... 42
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 49
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 52
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 52
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 52
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 53
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA ... 55
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien ... 56
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 57
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 59
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 59
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 59
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 79
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 80
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 81
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 82
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 85
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 85
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 85
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 85
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 86
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 89
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 90
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 91
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 92
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 92
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 94
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 95
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT ... 95
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 99
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT ... 102

4.3.2 Weitere Unterlagen ... 102
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 102
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 102
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 102
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 103
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 103
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 105
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 105
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 106
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 106
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 106
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 107
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 107
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 108
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 109
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 109
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 109
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 118
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 157
4.3.2.3.3.1 Hämolyse – weitere Untersuchungen ... 158
4.3.2.3.3.2 Durchbruchhämolyse – weitere Untersuchungen ... 175
4.3.2.3.3.3 Transfusionsvermeidung – weitere Untersuchungen ... 178
4.3.2.3.3.4 Hämoglobin-Stabilisierung – weitere Untersuchungen ... 182
4.3.2.3.3.5 Fatigue – weitere Untersuchungen ... 189
4.3.2.3.3.6 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen ... 197
4.3.2.3.3.7 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 225
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 225
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 225
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 225
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 231
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 268
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 269
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 269
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 269
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 270
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 270
4.6 Referenzliste ... 272
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 281
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 289

Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 292
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) 300
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 321
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 324

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 16

Tabelle 4-2: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte mit Ravulizumab und Eculizumab (zweckmäßige Vergleichstherapie) aus weiteren Untersuchungen 18

Tabelle 4-3: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt Hämolyse der Kategorie Morbidität der Studien ALXN1210-PNH -304 (Ravulizumab) und M07-005 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) 21

Tabelle 4-4: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt Durchbruchhämolyse der Kategorie Morbidität der Studien ALXN1210-PNH-304 (Ravulizumab) und M07-005 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) 25

Tabelle 4-5: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt Transfusionsvermeidung der Kategorie Morbidität der Studien ALXN1210-PNH -304 (Ravulizumab) und M07-005 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) 26

Tabelle 4-6: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt Hämoglobin-Stabilisierung der Kategorie Morbidität der Studie ALXN1210-PNH -304 (Ravulizumab) 30

Tabelle 4-7: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Fatigue“ der Kategorie Morbidität der Studie ALXN1210-PNH-304 (Ravulizumab) 32

Tabelle 4-8: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für die Inzidenz unerwünschter Ereignisse und Immunogenität während der Gesamtdauer der Studien ALXN1210-PNH-304 bis Woche 26 (Tag 183) mit Ravulizumab und M07-005 bis Woche 12 (Tag 84) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab 35

Tabelle 4-9: Körpergewichtsabhängiges Dosierungsschema von Ravulizumab bei der Initial- sowie der Erhaltungsdosis 45

Tabelle 4-10: Dosierungsschema von Eculizumab bei der Initial- sowie der Erhaltungsdosis zur Behandlung der PNH 46

Tabelle 4-11: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 50

Tabelle 4-12: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte mit Ravulizumab und Eculizumab (zweckmäßige Vergleichstherapie) aus weiteren Untersuchungen 62

Tabelle 4-13: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 86

Tabelle 4-14: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 86

Tabelle 4-15: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 90

Tabelle 4-16: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 91
Tabelle 4-17: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 92
Tabelle 4-18: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 93
Tabelle 4-19: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 94
Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 94
Tabelle 4-21: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 95
Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 95
Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 98
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 98
Tabelle 4-25: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 99
Tabelle 4-26: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen 101
Tabelle 4-27: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator> 101
Tabelle 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 103
Tabelle 4-29: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 103
Tabelle 4-30: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 104
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 104
Tabelle 4-32: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 104
Tabelle 4-33: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 107
Tabelle 4-34: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 107
Tabelle 4-35: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 107
Tabelle 4-36: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 108
Tabelle 4-37: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 110
Tabelle 4-38: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie 111

Tabelle 4-39: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit Ravulizumab (zu bewertendes Arzneimittel) bzw. Eculizumab (zweckmäßige Vergleichstherapie) 115

Tabelle 4-40: Studienpool – Weitere Untersuchungen 117

Tabelle 4-41: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab 119

Tabelle 4-42: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 122

Tabelle 4-43: Charakterisierung der Studienpopulationen (demografische Charakteristika) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 124

Tabelle 4-44: Charakterisierung der Studienpopulationen (krankheitsbezogene Charakteristika) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 126

Tabelle 4-45: Charakterisierung der Studienpopulationen (Behandlungscharakteristika) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 132

Tabelle 4-46: Begleitmedikation (ATC-Klassen) in der Studie ALXN1210-PNH-304 (Safety Set) 139

Tabelle 4-47: Begleitende nicht-pharmakologische Therapien in der Studie ALXN1210-PNH-304 (Safety Set) 142

Tabelle 4-48: Begleitmedikation (ATC-Klassen) in der Studie M07-005 (ITT-Population) 151

Tabelle 4-49: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen 157

Tabelle 4-50: Operationalisierung von Hämolyse – weitere Untersuchungen 158

Tabelle 4-51: Beobachtete Werte, absolute und prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183, Woche 26) im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-PNH-304 (FAS) mit Ravulizumab bzw. bis Woche 12 (Tag 84) im zeitlichen Verlauf der Studie M07-005 (ITT-Population) mit Eculizumab 160

Tabelle 4-52: Beobachtete Werte, absolute und prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-PNH-304 (FAS) mit Ravulizumab, LOCF 167

Tabelle 4-53: Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten, die bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) eine Normalisierung des LDH-Spiegels auf ≤ ULN erreichten, im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-PNH-304 (FAS) mit Ravulizumab 172

Tabelle 4-54: Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten, die bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) eine annähernde Normalisierung des LDH-Spiegels auf ≤ 1,5fach ULN erreichten, im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-PNH-304 (FAS) mit Ravulizumab 173

Tabelle 4-55: Operationalisierung von Durchbruchhämolyse – weitere Untersuchungen 175

Tabelle 4-56: Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183, Woche 26) in der Studie

ALXN1210-PNH-304 (FAS) mit Ravulizumab bzw. bis Woche 12 (Tag 84) in der Studie M07-005 (ITT-Population) mit Eculizumab 177

Tabelle 4-57: Operationalisierung von Transfusionsvermeidung – weitere Untersuchungen 178

Tabelle 4-58: Anzahl der Patienten mit Transfusion und Anzahl transfundierter Erythrozytenkonzentrate (EK) bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183, Woche 26) der Studie ALXN1210-PNH-304 (FAS) mit Ravulizumab bzw. bis Woche 12 (Tag 84) der Studie M07-005 (ITT-Population) mit Eculizumab 179

Tabelle 4-59: Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode(Tag 183) der Studie ALXN1210-PNH-304 (FAS) mit Ravulizumab 181

Tabelle 4-60: Operationalisierung von Hämoglobin-Stabilisierung – weitere Untersuchungen 182

Tabelle 4-61: Beobachtete Werte und absolute Veränderung des Hämoglobin-Spiegels relativ zur Baseline bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode(Tag 183) im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-PNH-304 (Safety Set) mit Ravulizumab 184

Tabelle 4-62: Anteil der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) in der Studie ALXN1210-PNH-304 (FAS) mit Ravulizumab 187

Tabelle 4-63: Operationalisierung von Fatigue – weitere Untersuchungen 189

Tabelle 4-64: Beobachtete Werte, absolute und prozentuale Veränderung im Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert relativ zur Baseline bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-PNH-304 (FAS) mit Ravulizumab 190

Tabelle 4-65: Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert um mindestens 3 Punkte, um mindestens 4,7 Punkte oder um mindestens 7,8 Punkte relativ zur Baseline bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-PNH-304 (FAS) mit Ravulizumab 195

Tabelle 4-66: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen – weitere Untersuchungen 197

Tabelle 4-67: Auftreten unerwünschter Ereignisse bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183, Woche 26) der Studie ALXN1210-PNH-304 (Safety Set) mit Ravulizumab bzw. bis Woche 12 (Tag 84) der Studie M07-005 (ITT-Population) mit Eculizumab 203

Tabelle 4-68: Auftreten unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183, Woche 26) der Studie ALXN1210-PNH-304 (Safety Set) mit Ravulizumab bzw. bis Woche 12 (Tag 84) der Studie M07-005 (ITT-Population) mit Eculizumab 208

Tabelle 4-69: Auftreten schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE ≥ 3) nach SOC und PT bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) der Studie ALXN1210-PNH-304 (Safety Set) mit Ravulizumab 214

Tabelle 4-70: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183, Woche 26) der Studie ALXN1210-PNH-304 (Safety Set) mit Ravulizumab bzw. bis Woche 12 (Tag 84) der Studie M07-005 (ITT-Population) mit Eculizumab 216

Tabelle 4-71: Auftreten von Infektionen der oberen Atemwege bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183, Woche 26) der Studie ALXN1210-PNH-304 (Safety Set) mit Ravulizumab bzw. bis Woche 12 (Tag 84) der Studie M07-005 (ITT-Population) mit Eculizumab 220

Tabelle 4-72: Auftreten von schweren unerwünschten vaskulären Ereignissen (MAVE) nach SOC und PT bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183, Woche 26) der Studie ALXN1210-PNH-304 (Safety Set) mit Ravulizumab bzw. bis Woche 12 (Tag 84) der Studie M07-005 (ITT-Population) mit Eculizumab 222

Tabelle 4-73: Immunogenität bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183, Woche 26) der Studie ALXN1210-PNH-304 (Safety Set) mit Ravulizumab bzw. bis Woche 12 (Tag 84) der Studie M07-005 (ITT-Population) mit Eculizumab 223

Tabelle 4-74: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte mit Ravulizumab und Eculizumab (zweckmäßige Vergleichstherapie) aus weiteren Untersuchungen 232

Tabelle 4-75: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt Hämolyse der Kategorie Morbidität der Studien ALXN1210-PNH -304 (Ravulizumab) und M07-005 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) 233

Tabelle 4-76: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt Durchbruchhämolyse der Kategorie Morbidität der Studien ALXN1210-PNH-304 (Ravulizumab) und M07-005 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) 237

Tabelle 4-77: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt Transfusionsvermeidung der Kategorie Morbidität der Studien ALXN1210-PNH -304 (Ravulizumab) und M07-005 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) ... 239

Tabelle 4-78: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt Hämoglobin-Stabilisierung der Kategorie Morbidität der Studie ALXN1210-PNH -304 (Ravulizumab) 242

Tabelle 4-79: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Fatigue“ der Kategorie Morbidität der Studie ALXN1210-PNH-304 (Ravulizumab) 244

Tabelle 4-80: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für die Inzidenz unerwünschter Ereignisse und Immunogenität während der Gesamtdauer der Studien ALXN1210-PNH-304 bis Woche 26 (Tag 183) mit Ravulizumab und M07-005 bis Woche 12 (Tag 84) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab 248

Tabelle 4-81: Auftreten unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183, Woche 26) der Studie ALXN1210-PNH-304 (Safety Set) mit Ravulizumab bzw. bis Woche 12 (Tag 84) der Studie M07-005 (ITT-Population) mit Eculizumab 254

Tabelle 4-82: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183, Woche 26) der Studie ALXN1210-PNH-304

(Safety Set) mit Ravulizumab bzw. bis Woche 12 (Tag 84) der Studie M07-005 (ITT-Population) mit Eculizumab 262

Tabelle 4-83: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 269

Tabelle 4-84 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> ... 322

Tabelle 4-85 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung> 325

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab .. 88

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab 89

Abbildung 4-3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> 99

Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab 113

Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab 114

Abbildung 4-6: Mittlere prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels (U/L) und 95 %-KI bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-PNH-304 171

Abbildung 4-7: Hämoglobin-Spiegel bei Komplementinhibitor-naiven Patienten (Kohorte 1, rot) und bei mit Eculizumab vorbehandelten Patienten (Kohorte 2, blau) ermittelt in der Studie ALXN1210-PNH-304 187

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	Anti-drug Antikörper
AESI	UE (unerwünschte Ereignisse) von besonderem Interesse
AICC	Akaike Informationskriterium, (engl.) corrected Akaike‘s information criteria
AIDS	Erworbenes Immunschwächesyndrom, (engl.) acquired immune deficiency syndrome
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
AR(I)	Autoregressives Modell erster Ordnung
AUC	(engl.) area under the curve
BMI	Body Mass Index
BL	Baseline
BMT	Knochenmarktransplantation, (engl.) bone marrow transplant
eCRF	(engl.) electronic case report form
CENTRAL	(engl.) cochrane central register of controlled trials
CONSORT	(engl.) consolidated standards of reporting trials
cRBC	(engl.) chicken red blood cell
CS	zusammengesetzte Symmetrie, (engl.) compound symmetry
CTCAE	(engl.) common terminology criteria for adverse events
DBH	Durchbruchhämolyse
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMC	(engl.) data monitoring committee
EG	Europäische Gemeinschaft
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur, (engl.) European Medicines Agency
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FAS, FA-Set	(engl.) full analysis set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

gMG	Refraktäre generalisierte Myasthenia gravis
GPV	(engl.) global pharmacovigilance
HAHA	Human anti-human Antikörper
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HI	Hämolytischer Index
Hib	Haemophilus influenzae Typ b
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HSCT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation, (engl.) hematopoietic stem cell transplant
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
ID	Identifikation
ITT	(engl.) intention to treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LAL	Lysosomale saure Lipase, (engl.) lysosomal acid lipase
LDH	Laktatdehydrogenase
LLN	Untergrenzen des Normalbereichs, (engl.) lower limit of normal
LOCF	(engl.) last observation carried forward
MAC	Membranangriffskomplex, (engl.) membrane attack complex
MAVE	Schweres unerwünschtes vaskuläres Ereignis, (engl.) major adverse vascular event
Max	Maximum
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MedDRA	(engl.) medical dictionary for regulatory activities
MM	Gemischtes Modell, (engl.) mixed model
MTC	(engl.) mixed treatment comparison
NAB	Neutralisierende Antikörper, (engl.) neutralizing antibodies
NMOSD	Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen
OC	Beobachtete Fälle, (engl.) observed case
PD	Pharmakodynamik
Peds-FACIT-F	(engl.) pediatric functional assessment of chronic illness therapy-fatigue
pedsFIB	(engl.) pediatric fatigue item bank

PIGA	Phosphatidylinositol-Glykan Klasse A
PK	Pharmakokinetik
PNH	Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie
PP	(engl.) per-protocol
PROMIS	(engl.) patient-reported outcomes measurement information system
PT	Bevorzugter Begriff (engl.) preferred term nach MedDRA
RBC	Erythrozyten, (engl.) red blood cell
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie, (engl.) randomized controlled trial
SD	Standarabweichung, (engl.) standard deviation
SGB	Sozialgesetzbuch
SGH	Schweizerische Gesellschaft für Hämatologie
SGMO	Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Onkologie
SMQs	(engl.) standardised MedDRA queries
SOC	Systemorganklasse, (engl.) system organ class nach MedDRA
SSLR	Serumskrankheitsartige Reaktion, (engl.) serum sickness-like reaction
STE	(engl.) surrogate threshold effects
STROBE	(engl.) strengthening the reporting of observational studies in epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TOEP	Toeplitz
TREND	(engl.) transparent reporting of evaluations with non-randomized design
TTH	(engl.) table top hemolysis
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Obergrenze des Normalbereiches, (engl.) upper limit of normal
URTI	Infektionen der oberen Atemwege, (engl.) upper respiratory tract infection
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation, (engl.) World Health Organization
ZNS	Zentralnervensystem

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

Ravulizumab ist zur Therapie erwachsener und pädiatrischer Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) indiziert, die entweder (i) eine Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität zeigen, oder (ii) die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden (1). Ravulizumab ist bereits seit 2019 zur Behandlung von Erwachsenen mit PNH zugelassen. Im Rahmen der dieser Nutzenbewertung zugrundeliegenden Indikationserweiterung findet es nun ebenfalls Anwendung zur Therapie von pädiatrischen PNH-Patienten (< 18 Jahre), was das vorliegende Anwendungsgebiet darstellt.

Die Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie (PNH) oder auch Marchiafava-Micheli-Syndrom ist eine erworbene, sehr seltene und potenziell lebensbedrohliche Erkrankung. Sie äußert sich in einer chronisch verlaufenden hämolytischen Anämie, die durch eine anhaltende intravaskuläre Hämolyse mit wiederkehrenden Exazerbationen charakterisiert ist. In Ergänzung zu der Hämolyse kann eine ausgeprägte Tendenz zur Ausbildung venöser und arterieller Thrombosen auftreten (2, 3) und unbehandelt führt dies zu einer signifikant erhöhten Morbidität und Mortalität der betroffenen Patienten (4, 5).

Ziel der vorliegenden Identifikation und Aufarbeitung von Unterlagen ist es, das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Ravulizumab (Ultomiris®) als langfristige Therapie für pädiatrische Patienten mit PNH (< 18 Jahre) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab (Soliris®) zu bewerten. Eculizumab ist die zusammen mit Ravulizumab einzige zugelassene medikamentöse Behandlungsmöglichkeit im hier vorliegenden Anwendungsgebiet PNH. Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Ravulizumab basiert auf der Auswertung des therapeutischen Effektes von Ravulizumab auf a priori definierte, patientenrelevante Endpunkte.

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ravulizumab basiert auf der einarmigen, offenen klinischen Phase 3-Studie ALXN1210-PNH-304, in der pädiatrische PNH-Patienten mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab behandelt wurden, sowie der einarmigen, offenen klinischen Phase 1/2-Studie M07-005, in der pädiatrische PNH-Patienten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab therapiert wurden. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab wurde in einem deskriptiven Vergleich mit Eculizumab bewertet. Dafür wurden die Ergebnisse der Studien ALXN1210-PNH-304 und M07-005 gegenübergestellt. Neben der zu Studienbeginn Komplementinhibitor-naiven Kohorte 1 der Studie ALXN1210-PNH-304 und der Komplementinhibitor-naiven Studienpopulation der Studie M07-005, gab es in der Studie ALXN1210-PNH-304 eine zweite Kohorte pädiatrischer Patienten, welche zuvor für mindestens sechs Monate mit Eculizumab behandelt worden war. Anhand dieser Kohorte 2 wurde zusätzliche Evidenz der Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab generiert und daher ebenfalls deskriptiv vergleichend zu den zuvor benannten

Studienpopulationen dargestellt. Der medizinische Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber Eculizumab wurde schließlich auf Basis des deskriptiven Vergleichs der Studien ALXN1210-PNH-304 und M07-005 abgeleitet.

Datenquellen

Um zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Ravulizumab zur Behandlung der insbesondere bei pädiatrischen Patienten sehr seltenen Erkrankung PNH im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab jegliche verfügbare Evidenz zu berücksichtigen, erfolgte in Ergänzung zur Übersicht der Studien des pharmazeutischen Unternehmers jeweils eine bibliografische Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel Ravulizumab und die zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Zudem wurde jeweils eine umfassende Recherche in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal) sowie im Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency und dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) durchgeführt. Es erfolgte eine detaillierte Prüfung aller als potenziell relevant für eine Nutzenbewertung identifizierten Studien. Im Rahmen dieser Recherche wurden die Phase 3-Studie ALXN1210-PNH-304 mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab und die Phase 1/2-Studie M07-005 mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab identifiziert.

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Ravulizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab basiert auf einem deskriptiven Vergleich der Ravulizumab-Studie ALXN1210-PNH-304 mit der im Rahmen der Informationsbeschaffung identifizierten Eculizumab-Studie M07-005. Da Eculizumab vom pharmazeutischen Unternehmer selbst entwickelt wurde, lagen der Alexion Pharma Germany GmbH die jeweiligen Studienprotokolle und vollständigen Studienberichte sowohl der Ravulizumab-Studie als auch der Eculizumab-Studie sowie die Ergebnisse von zusätzlichen post-hoc Analysen vor, welche als Datenquellen zur Darstellung deskriptiver Vergleiche herangezogen wurden.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Kürzel	Kriterium	Einschlussgrund	Ausschlussgrund
A1	Studienpopulation	Pädiatrische Patienten (< 18 Jahre) mit (behandlungsbedürftiger hämolytischer) PNH, mindestens 80 % der Studienpopulation entsprechen der Zulassungspopulation von Ravulizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet Mindestens ein Teil der Studienpopulation wurde in einem mit dem deutschen	Andere Patientenpopulation

Kürzel	Kriterium	Einschlussgrund	Ausschlussgrund
		Versorgungskontext vergleichbaren Gesundheitssystem untersucht und behandelt Die in Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab untersuchten Patienten weisen basierend auf den Ein- und Ausschlusskriterien eine ausreichende Vergleichbarkeit mit mindestens einer der in den Ravulizumab-Studien untersuchten Populationen auf	
A2	Prüfintervention	Intravenöse Gabe von Ravulizumab (zu bewertendes Arzneimittel) oder Eculizumab (zweckmäßige Vergleichstherapie) nach aktuell gültiger Produktinformation	Andere Prüfintervention oder Applikationsform
A3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung	
A4	Endpunkte	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes der Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Sicherheit/ Verträglichkeit	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
A5	Studientyp	Klinische Studien mit PNH-Patienten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab müssen eine ausreichende Vergleichbarkeit mit mindestens einer der eingeschlossenen Ravulizumab-Studien hinsichtlich Studienqualität und Studiendesign aufweisen	Tierexperimentelle Studien, *in vitro* Studien, Fallstudie, nicht systematische Reviews, Beobachtungsstudien, klinische Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab ohne ausreichende Vergleichbarkeit mit mindestens einer der eingeschlossenen Ravulizumab-Studien
A6	Studiendauer	Keine Einschränkungen	
A7	Sprache	Englische oder deutsche Sprache	Andere Sprachen
A8	Publikationstyp	Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführlicher	Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten, keine Studienberichte oder kein

Kürzel	Kriterium	Einschlussgrund	Ausschlussgrund
		Ergebnisbericht aus einem Studienregister verfügbar	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

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.

Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der für die Nutzenbewertung relevanten weiteren Untersuchungen (ALXN1210-PNH-304 und M07-005) erfolgte nach dem TREND-Statement.

Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Tabelle 4-2: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte mit Ravulizumab und Eculizumab (zweckmäßige Vergleichstherapie) aus weiteren Untersuchungen

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	ALXN1210-PNH-304	M07-005
Mortalität	Tod	Inzidenz von Tod	X	X
Morbidität	Hämolyse	Veränderung des LDH-Spiegels	X[2]	X[2]
		Patientenanteil mit LDH-Normalisierung	X[2]	–
	Durchbruchhämolyse	Inzidenz von Durchbruchhämolysen	X[2]	X[V]
	Transfusionsvermeidung	Gesamtzahl transfundierter EK	X[2]	X[V]
		Patientenanteil mit Transfusionsvermeidung	X[2]	–
	Hämoglobin-Stabilisierung	Veränderung des Hämoglobin-Spiegels	X[2]	–
		Patientenanteil mit Hämoglobin-Stabilisierung	X[2]	–

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	ALXN1210-PNH-304	M07-005
	Fatigue	Veränderung des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes	X^2	–
		Patientenanteil mit einer klinisch relevanten Verbesserung im Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert	X^2	–
Lebensqualität	–	–	–	–
Sicherheit	UE und SUE	Inzidenz von UE und SUE	X	X
	Immunogenität	ADA/HAHA	X	X
PK/ PD Parameter [a]	PK Parameter	Maximale Serumkonzentration und Serumkonzentration von Ravulizumab am Ende eines Dosierungsintervalls	X^1	X^1
	PD Parameter	Serumkonzentration von freiem Komplementfaktor C5	X^1	–

X: Endpunkt wurde erhoben; X^1: primärer Endpunkt; X^2: sekundärer Endpunkt; X^V: andere Variable.

a: Die Ergebnisse zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik sind in Modul 2 dargestellt.

ADA: Anti-drug Antikörper; EK: Erythrozytenkonzentrate; UE: Unerwünschtes Ereignis; HAHA: Human anti-human Antikörper; LDH: Laktatdehydrogenase; PK: Pharmakokinetik; PD: Pharmakodynamik; SUE: Schwerwiegendes UE.

Tabelle 4-2 gibt einen Überblick über alle im Dossier eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkte aus der Studie ALXN1210-PNH-304 mit Ravulizumab bzw. aus der Studie M07-005 mit Eculizumab. Für den deskriptiven Vergleich wurden die Endpunkte herangezogen, die sowohl in der Ravulizumab-Studie als auch in der Eculizumab-Studie erhoben wurden. Endpunkte, welche nur in der Studie ALXN1210-PNH-304 erhoben wurden, wurden ergänzend zur Beschreibung der Wirksamkeit von Ravulizumab dargestellt.

Für die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Ravulizumab zur Behandlung von PNH bei Kindern (< 18 Jahre) werden folgende patientenrelevante Endpunkte herangezogen:

Mortalität

Die Mortalität wurde in den Studien als Gesamtmortalität im Rahmen der Erfassung von unerwünschten Ereignissen untersucht.

Morbidität

Es wurden folgende Endpunkte der Kategorie Morbidität erhoben und in diesem Nutzendossier dargestellt:

- Hämolyse: Hämolytische Aktivität bestimmt anhand der Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline (erhoben in beiden Studien) und des Patientenanteils mit LDH-Normalisierung bzw. annähernder LDH-Normalisierung (beides nur erhoben in Studie ALXN1210-PNH-304)

- Patientenanteil mit Durchbruchhämolysen (erhoben in beiden Studien)

- Transfusionsvermeidung: Gesamtzahl transfundierter Erythrozytenkonzentrate (EK) (erhoben in beiden Studien) und Patientenanteil mit Transfusionsvermeidung (nur erhoben in Studie ALXN1210-PNH-304)

- Hämoglobin-Stabilisierung (nur erhoben in Studie ALXN1210-PNH-304): Veränderung des Hämoglobin-Spiegels relativ zur Baseline und Patientenanteil mit Hämoglobin-Stabilisierung

- Fatigue (nur erhoben in Studie ALXN1210-PNH-304): Veränderung des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert (engl. Pediatric Functional Assessment of Chronic Illness Therapy, subscale Fatigue) relativ zur Baseline und Patientenanteil mit einer klinisch relevanten Verbesserung im Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert

Lebensqualität

In der Studie ALXN1210-PNH-304 wurde die Fatigue-Subskala des FACIT erhoben. Diese Ergebnisse wurden bei dem Endpunkt Fatigue der Kategorie Morbidität dargestellt.

Sicherheit

- Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE) und schweren unerwünschten Ereignissen (SUE), inklusive der Inzidenz schwerer unerwünschter vaskulärer Ereignisse (MAVE) (erhoben in beiden Studien)

- Immunogenität von gegen den Wirkstoff oder das Arzneimittel gerichteten Antikörpern (engl. anti drug antibodies, ADA bzw. human anti-human antibodies, HAHA) (erhoben in beiden Studien)

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Ravulizumab basiert auf der einarmigen, offenen klinischen Phase 3-Studie ALXN1210-PNH-304, in der pädiatrische PNH-Patienten mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab behandelt wurden, sowie der einarmigen, offenen klinischen Phase 1/2-Studie M07-005, in der pädiatrische PNH-Patienten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab therapiert wurden.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab wurde in einem deskriptiven Vergleich mit Eculizumab bewertet. Dafür wurden die Ergebnisse der Studien ALXN1210-PNH-304 und M07-005 gegenübergestellt. Neben der zu Studienbeginn Komplementinhibitor-naiven Kohorte 1 der Studie ALXN1210-PNH-304 und der Komplementinhibitor-naiven Studienpopulation der Studie M07-005, gab es in der Studie ALXN1210-PNH-304 eine zweite

Kohorte pädiatrischer Patienten, welche zuvor für mindestens sechs Monate mit Eculizumab behandelt worden war. Anhand dieser Kohorte 2 wurde zusätzliche Evidenz der Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab generiert und daher ebenfalls deskriptiv vergleichend zu den zuvor benannten Studienpopulationen dargestellt. Der medizinische Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber Eculizumab wurde schließlich auf Basis des deskriptiven Vergleichs der Studien ALXN1210-PNH-304 und M07-005 abgeleitet.

Morbidität

Hämolyse

Tabelle 4-3: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt Hämolyse der Kategorie Morbidität der Studien ALXN1210-PNH -304 (Ravulizumab) und M07-005 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab)

Vergleichsart der Studien	**Ravulizumab ALXN1210-PNH -304** [a]		**Eculizumab M07-005** [b] **(N = 7)**	**Behandlungs-effekt**	**Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene**
	Kohorte 1 (N = 4)	**Kohorte 2 (N = 8)**			
Hämolyse (Kategorie Morbidität)					
Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline					
LDH-Spiegel zur Baseline (U/L)					Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	n = 4 Mittelwert = 961,4 SD = 874,3 Median = 565,9 Min; Max = 444; 2269,7	n = 8 Mittelwert = 262,8 SD = 106,0 Median = 251,5 Min; Max = 140,5; 487	n = 7 Mittelwert = 1019,6 SD = 967,3 Median = 651,0 Min; Max = 308; 3144	–	
Absolute Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline an Tag 99 / Tag 84 (U/L) [c]					
Deskriptiver Vergleich	n = 2 Mittelwert = -320,4 SD = 53,6 Median = -320,4 Min; Max = -358,3; -282,5 95 %-KI = [-802,0; 161,2]	n = 8 Mittelwert = -31,9 SD = 72,9 Median = -3,8 Min; Max = -202; 13 95 %-KI = [-92,8; 29,1]	n = 7 Mittelwert = -771,1 SD = 914,2 Median = -467,0 Min; Max = -2768; -103 95 %-KI = [-1602,7; 60,4] p-Wert: 0,0638	–	
Prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline an Tag 99 / Tag 84 [c]					

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-PNH -304 [a]		Eculizumab M07-005 [b] (N = 7)	Behandlungs-effekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	Kohorte 1 (N = 4)	Kohorte 2 (N = 8)			
Hämolyse (Kategorie Morbidität)					
Deskriptiver Vergleich	n = 2 Mittelwert = -57,0 SD = 12,7 Median = -57,0 Min; Max = -65,9; -48,0 95 %-KI = [-171,0; 57,0]	n = 8 Mittelwert = -7,3 SD = 16,2 Median = -2,0 Min; Max = -41,5; 4,7 95 %-KI = [-20,8; 6,3]	n = 7 Mittelwert = -64,7 SD = 19,3 Median = -66,7 Min; Max = -88,0; -33,4	–	Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline an Tag 183 (U/L)					
Deskriptiver Vergleich	n = 4 Mittelwert = -640,4 SD = 988,7 Median = -339,9 Min; Max =-2074,7; 193 95 %-KI = [-2213,6; 932,8]	n = 7 Mittelwert = 5,1 SD = 150,7 Median = -9,5 Min; Max = -201; 306,5 95 %-KI = [-134,2; 144,5]	–	–	
Prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline an Tag 183					
Deskriptiver Vergleich	n = 4 Mittelwert = -42,1 SD = 59,0 Median = -60,2 Min; Max = -91,4; 43,5 95 %-KI = [-136,0; 51,8]	n = 7 Mittelwert = 4,7 SD = 44,7 Median = -4,6 Min; Max = -41,3; 100,7 95 %-KI = [-36,7; 46,0]	–	–	
Patientenanteil mit LDH-Normalisierung [d]					
Anteil der Patienten mit LDH-Normalisierung zur Baseline (LDH ≤ 1,5-fach ULN)					Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	0 % (0/4 Patienten)	87,5 % (7/8 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit LDH-Normalisierung an Tag 183 (LDH ≤ 1,5-fach ULN)					
Deskriptiver Vergleich	75 % (3/4 Patienten)	85,7 % (6/7 Patienten)	–	–	

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-PNH -304 [a]		Eculizumab M07-005 [b] (N = 7)	Behandlungs-effekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	Kohorte 1 (N = 4)	Kohorte 2 (N = 8)			
Hämolyse (Kategorie Morbidität)					
Die absolute und prozentuale Veränderung zur Baseline ist nur für Patienten dargestellt, von denen zur Baseline und zur jeweiligen Studienvisite Daten vorlagen. a: Die Baseline war definiert als der Mittelwert aller verfügbaren Messungen vor der ersten Dosis Ravulizumab. Exakte 95 %-Konfidenzintervalle (KI) wurden mittels unbedingter Methode berechnet. Der Tag der ersten Dosis Ravulizumab markierte den Tag 1. b: Baseline-Werte wurden an dem Tag der ersten Infusion (Tag 0) vor Gabe der ersten Dosis Eculizumab erhoben. Die Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline wurde durch ein gemischtes Modell (engl. mixed model, MM) mit der Zeit als festem Effekt und dem Patienten als zufälligem Effekt analysiert, auf dessen Basis das 95 %-KI und der p-Wert berechnet wurden. Der Tag der ersten Dosis Eculizumab markierte den Tag 0. c: Die absolute und prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline an Tag 99 (Studie ALXN1210-PNH-304/Ravulizumab) bzw. Tag 84 (Studie M07-005/Eculizumab) werden miteinander verglichen. Tag 84 ist die letzte Visite der Behandlungsphase in der Studie M07-005. d: Die ULN der LDH-Konzentration wurde in Abhängigkeit von Parametern wie Alter und Geschlecht des Patienten individuell festgelegt. Die Baseline war definiert als der Mittelwert aller verfügbaren Messungen vor der ersten Dosis Ravulizumab. Der prozentuale Anteil der Patienten basiert auf der Gesamtzahl der zur Visite verfügbaren Patienten jeder Gruppe.					

Für den Endpunkt Hämolyse wurde die hämolytische Aktivität eines Patienten in den Studien ALXN1210-PNH-304 (Ravulizumab) und M07-005 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) anhand der Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline sowie in der Studie ALXN1210-PNH-304 weiterhin anhand des Patientenanteils mit einer klinisch relevanten annähernden LDH-Normalisierung (LDH ≤ 1,5-fach ULN, engl. upper limit of normal, Obergrenze des Normalbereichs) bestimmt (Tabelle 4-3). Mit dem Unterschreiten dieser Schwelle des LDH-Spiegels besteht für die Patienten keine klinisch relevante hämolytische Aktivität mehr. Die Erhebungen wurden in der Ravulizumab-Studie ALXN1210-PNH-304 für Komplementinhibitor-naive Patienten (Kohorte 1) und mit Eculizumab vorbehandelte Patienten (Kohorte 2) durchgeführt.

Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline

Im deskriptiven Vergleich wiesen die Patienten der Kohorte 1 und Kohorte 2 der Ravulizumab-Studie ALXN1210-PNH-304 eine durchschnittliche LDH-Konzentration zur Baseline von 961,4 U/L (SD = 874,3 U/L) bzw. von 262,8 U/L (SD = 106,0 U/L) und die Patienten der Eculizumab-Studie M07-005 von 1019,6 U/L (SD = 967,3) auf. Zum Ende der Studie M07-005 in Woche 12 (Tag 84) wurde unter der Behandlung mit Eculizumab eine durchschnittliche Veränderung der LDH-Konzentration von -771,1 U/L (SD = 914,2 U/L; KI = [-1602,7; 60,4]) bzw. -64,7 % (SD = 19,3 %; Median = -66,7 %) relativ zur Baseline festgestellt. Die Visite der Studie ALXN1210-PNH-304 an Tag 99 (Woche 14) war der zur letzten durchgeführten Visite der Studie M07-005 an Tag 84 (Woche 12) nächstgelegene Zeitpunkt der Datenerhebung. An Tag 99 wurde in der Studie ALXN1210-PNH-304 für die Kohorte 1 eine durchschnittliche

Veränderung des LDH-Spiegels von -320,4 U/L (SD = 53,6 U/L; KI = [-802,0; 161,2]) bzw. -57,0 % (SD = 12,7 %; KI = [-171,0; 57,0]) relativ zur Baseline beobachtet. Zum Ende der initialen Evaluationsperiode der Studie ALXN1210-PNH-304 betrug die mittlere Veränderung des LDH-Spiegels unter der Therapie mit Ravulizumab im Vergleich zur Baseline bei Komplementinhibitor-naiven Patienten -640,4 U/L (SD = 988,7 U/L; KI = [-2213,6; 932,8]) bzw. -42,1 % (SD = 59,0 %; KI = [-136,0; 51,8]). Im deskriptiven Vergleich erreichten die Komplementinhibitor-naiven Patienten der Studie ALXN1210-PNH-304 unter der Behandlung mit Ravulizumab damit eine erhebliche sowie ähnliche Reduktion des LDH-Spiegels wie Patienten der Studie M07-005 unter Eculizumab-Therapie. Für mit Eculizumab vorbehandelte Patienten der Studie ALXN1210-PNH-304 lag die Veränderung des LDH-Spiegels an Tag 183 unter Ravulizumab-Therapie bei 5,1 U/L (SD = 150,7 U/L; KI = [-134,2; 144,5]) bzw. 4,7 % (SD = 44,7 %; KI = [-36,7; 46,0]) relativ zur Baseline. Somit konnte der LDH-Spiegel in der Kohorte 2 nach der Umstellung von Eculizumab auf Ravulizumab stabil gehalten werden. Ein Zusatznutzen von Ravulizumab für pädiatrische PNH-Patienten gegenüber Eculizumab ist somit nicht belegt, da die Reduktion des LDH-Spiegels relativ zur Baseline in vergleichbarem Ausmaß erfolgte wie unter Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab.

Patientenanteil mit LDH-Normalisierung

Unter Behandlung mit Ravulizumab wurde bei der Mehrzahl der Patienten der Studie ALXN1210-PNH-304 eine deutliche Reduktion bzw. Stabilisierung der Hämolyse erreicht: Zur Baseline war noch bei keinem der Komplementinhibitor-naiven Patienten (Kohorte 1) ein annähernd normalisierter LDH-Spiegel (LDH ≤ 1,5-fach ULN) beobachtet worden. Zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) erreichten in der Kohorte 1 75 % der Patienten (3/4 Patienten) eine annähernde Normalisierung der LDH-Konzentration und zeigten somit klinisch keine hämolytische Aktivität mehr, was einer deutlichen Verbesserung gegenüber der Baseline entspricht. In der Kohorte der mit Eculizumab vorbehandelten Patienten (Kohorte 2), in welcher zu Beginn der Studie 87,5 % der Patienten (7/8 Patienten) bereits eine annähernde Normalisierung der LDH-Konzentration aufwiesen, lag an Tag 183 der Studie bei 85,7 % der Patienten (6/7 Patienten) und somit in vergleichbarem Maß eine annähernde Normalisierung des LDH-Spiegels vor. Der Anteil an Patienten mit annähernder Normalisierung des LDH-Spiegels und somit ohne klinisch relevante hämolytische Aktivität konnte nach der Umstellung von Eculizumab auf Ravulizumab stabil gehalten werden. Diese Responderanalyse wurde in der Studie M07-005 nicht durchgeführt. Somit sind für den Patientenanteil mit LDH-Normalisierung keine Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab vorhanden und ein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber Eculizumab ist nicht belegt.

Zusammenfassend dargelegt, wurde bei der Mehrzahl der Komplementinhibitor-naiven Patienten der Studie ALXN1210-PNH-304 unter der Behandlung mit Ravulizumab eine klinisch relevante Hämolyse verhindert. Währenddessen konnte für Patienten, welche mit Eculizumab vorbehandelt worden waren, nach Umstellung auf Ravulizumab entsprechend weiterhin eine stabile Inhibition der Hämolyse erreicht werden. In der Zusammenschau der Ergebnisse ist für den Endpunkt Hämolyse somit ein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber Eculizumab nicht belegbar, da die Reduktion einer klinisch relevanten Hämolyse ebenso

erfolgreich und umfänglich bei pädiatrischen PNH-Patienten verläuft wie unter Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab.

Durchbruchhämolyse

Tabelle 4-4: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt Durchbruchhämolyse der Kategorie Morbidität der Studien ALXN1210-PNH-304 (Ravulizumab) und M07-005 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab)

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-PNH -304		Eculizumab M07-005 [c] (N = 7)	Behandlungs-effekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	Kohorte 1 [a] (N = 4)	Kohorte 2 [b] (N = 8)			
Durchbruchhämolyse (Kategorie Morbidität)					
Inzidenz von Durchbruchhämolysen					
Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse bis Ende der initialen Evaluationsperiode [d]					Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	0 % (0/4 Patienten)	0 % (0/8 Patienten)	0 % (0/7 Patienten)	–	

a: Durchbruchhämolyse wurde für Kohorte 1 definiert als mindestens ein neu auftretendes oder sich verschlechterndes Symptom oder Anzeichen einer intravaskulären Hämolyse (Fatigue, Hämoglobinurie, abdomineller Schmerz, Kurzatmigkeit (Dyspnoe), Anämie (Hämoglobinkonzentration < 10 g/dL), ein schweres unerwünschtes vaskuläres Ereignis (inkl. Thrombose), Dysphagie oder erektile Dysfunktion) bei Vorliegen eines um das ≥ 2-fache der ULN erhöhten LDH-Spiegels nach vorheriger LDH-Reduktion auf < 1,5-fach ULN unter Therapie.

b: Durchbruchhämolyse wurde für Kohorte 2 definiert als mindestens eines dieser neu auftretenden oder sich verschlechternden Symptome oder Anzeichen einer intravaskulären Hämolyse bei Vorliegen eines um das ≥ 2-fache der ULN erhöhten LDH-Spiegels.

c: Das Auftreten von Durchbruchhämolysen wurde mithilfe der LDH-Konzentration (LDH > ULN) und/oder PNH-assoziierten Symptomen im Ermessen des behandelnden Prüfarztes festgestellt.

Die ULN der LDH-Konzentration wurde jeweils in Abhängigkeit von Parametern wie Alter und Geschlecht des Patienten individuell festgelegt.

d: Die initiale Evaluationsphase endete in der Studie ALXN1210-PNH-304 an Tag 183 (Woche 26) und in Studie M07-005 endete die Behandlungsphase an Tag 84 (Woche 12).

In der Ravulizumab-Studie ALXN1210-PNH-304 wurde Durchbruchhämolyse als mindestens ein neu auftretendes oder sich verschlechterndes Symptom oder Anzeichen einer intravaskulären Hämolyse definiert. 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 Komplementinhibitor-naiven Patienten der Kohorte 1 ein um das ≥ 2-fache der oberen Normgrenze erhöhter LDH-Spiegel vorliegen, nachdem unter der Therapie zuvor eine Reduktion auf das < 1,5-fache der oberen Normgrenze zu beobachten war. Bei den mit Eculizumab vorbehandelten Patienten der Kohorte 2, mit bereits zum Studieneinschluss stabilisiertem LDH-Spiegel, musste ebenfalls zusätzlich zu dem Neuauftreten oder Verschlechtern eines der oben benannten Symptome ein um das ≥ 2-fache der oberen Normgrenze erhöhter LDH-Spiegel vorliegen. In der Studie M07-005 mit der

zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab wurden Durchbruchhämolysen mithilfe einer Überschreitung des Normbereichs des LDH-Spiegels (engl. upper limit of normal, ULN) und/oder anhand des Auftretens PNH-assoziierter Symptome im Ermessen des behandelten Prüfarztes festgestellt.

Inzidenz von Durchbruchhämolysen

Im deskriptiven Vergleich sind die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten, die im Verlauf der Studie ALXN1210-PNH-304 bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) bzw. der Studie M07-005 bis Woche 12 (Tag 84) eine Durchbruchhämolyse erfuhren, in Tabelle 4-4 dargestellt. In der Studie ALXN1210-PNH-304 zeigte kein Komplementinhibitor-naiver Patient (Kohorte 1; 0/4 Patienten; 0 %) unter der Therapie mit Ravulizumab eine Durchbruchhämolyse. Gleichermaßen wurde auch bei den mit Eculizumab vorbehandelten Patienten der Kohorte 2 dieser Studie keine Durchbruchhämolyse festgestellt (0/8 Patienten; 0 %). In der Studie M07-005 wurde unter der Behandlung mit Eculizumab ebenfalls bei keinem Patienten (0/7 Patienten; 0 %) eine Durchbruchhämolyse beobachtet.

Durchbruchhämolysen können einen lebensbedrohlichen Zustand des Patienten hervorrufen. Zusammenfassend betrachtet zeigte kein Patient innerhalb der initialen Evaluationsperiode bis Tag 183 (Woche 26) der Studie ALXN1210-PNH-304 bzw. bis Tag 84 (Woche 12) der Studie M07-005 eine Durchbruchhämolyse. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt, da die Wirksamkeit des zu bewertenden Arzneimittels Ravulizumab sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab in gleicher Weise hoch und vollumfänglich beständig ist. Die Operationalisierung von Durchbruchhämolysen erfolgte in der Ravulizumab-Studie ALXN1210-PNH-304 wie zuvor beschrieben anhand einer nach Konsultation von Experten erarbeiteten und in der publizierten Fachliteratur dargelegten, konkreten Definition. Dadurch besitzt die Erhebung von Durchbruchhämolysen in der Studie ALXN1210-PNH-304 eine hohe Validität. Im Gegensatz hierzu wurden Durchbruchhämolysen in der Eculizumab-Studie M07-005 nach Ermessen des behandelnden Prüfarztes ohne genaue Definition festgehalten. Hierdurch weist die Ravulizumab-Studie ALXN1210-PNH-304 eine höhere Reliabilität in Bezug auf die Erfassung von Durchbruchhämolysen auf.

Transfusionsvermeidung

Tabelle 4-5: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt Transfusionsvermeidung der Kategorie Morbidität der Studien ALXN1210-PNH -304 (Ravulizumab) und M07-005 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab)

Vergleichsart der Studien	**Ravulizumab ALXN1210-PNH -304**			**Eculizumab M07-005 (N = 7)**	**Behand-lungs-effekt**	**Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunkt-ebene**
	Kohorte 1 (N = 4)	**Kohorte 2 (N = 8)**	**Gesamt (N = 12)**			
Transfusionsvermeidung (Kategorie Morbidität)						
Gesamtzahl transfundierter EK						
Anzahl der Patienten, die EK-Transfusionen erhielten [a]						

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-PNH -304			Eculizumab M07-005 (N = 7)	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	Kohorte 1 (N = 4)	Kohorte 2 (N = 8)	Gesamt (N = 12)			
Transfusionsvermeidung (Kategorie Morbidität)						
Deskriptiver Vergleich	50 % (2/4 Patienten)	0 % (0/8 Patienten)	16,7 % (2/12 Patienten)	14,3 % (1/7 Patienten)	–	Zusatznutzen nicht belegt
Anzahl der EK-Transfusionen						
Deskriptiver Vergleich	n, total = 4 Mittelwert [b] = 2,0 SD = 1,4 Median [b] = 2 Min; Max [b] = 1; 3	n, total = 0	n, total = 4 Mittelwert [b] = 2,0 SD = 1,4 Median [b] = 2 Min; Max [b] = 1; 3	–	–	
Anzahl transfundierter EK-Einheiten						
Deskriptiver Vergleich	n, total = 5 n, normiert [c]: 0,048/ Woche Mittelwert [b] = 2,5 SD = 0,7 Median [b] = 2,5 Min; Max [b] = 2; 3	n, total = 0	n, total = 5 n, normiert [c]: 0,016/ Woche Mittelwert [b] = 2,5 SD = 0,7 Median [b] = 2,5 Min; Max [b] = 2; 3	n, total = 9 n, normiert [c]: 0,107/ Woche	–	
Patientenanteil mit Transfusionsvermeidung						
Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung [d, e]						Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	50 % (2/4 Patienten) 95 %-KI = [6,8; 93,2]	100 % (8/8 Patienten) 95 %-KI = [63,1; 100,0]	–	–	–	

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-PNH -304			Eculizumab M07-005 (N = 7)	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	Kohorte 1 (N = 4)	Kohorte 2 (N = 8)	Gesamt (N = 12)			
Transfusionsvermeidung (Kategorie Morbidität)						
Der prozentuale Anteil der Patienten basiert auf der Gesamtzahl der Patienten in jeder Gruppe. a: Die jeweilige Anzahl wurde über eine Studiendauer von 26 Wochen für Ravulizumab (ALXN1210-PNH-304) bzw. 12 Wochen für Eculizumab (M07-005) erfasst. b: Der Parameter basiert auf der Gesamtzahl der Patienten in der jeweiligen Gruppe, die mindestens eine Erythrozytenkonzentrat (EK)-Transfusion erhielten. c: Eine theoretische Normierung der Anzahl an transfundierten EK-Einheiten pro Patientenbehandlungswoche wurde mittels Quotienten aus Gesamtzahl an transfundierten EK-Einheiten und der Summe der Patientenbehandlungswochen in der jeweiligen Studienpopulation (ALXN1210-PNH-304, Kohorte 1: 104 Wochen; ALXN1210-PNH-304, Kohorte 2: 208 Wochen; ALXN1210-PNH-304, Gesamtkohorte: 312 Wochen; M07-005: 84 Wochen) durchgeführt. d: Transfusionsvermeidung (nur erhoben in ALXN1210-PNH-304) wurde als der Patientenanteil definiert, welcher bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) keiner Transfusion bedurfte. Transfusionsvermeidung wurde somit nur von Patienten erreicht, die keine Transfusion bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) erhielten. Der prozentuale Anteil der Patienten basiert auf der Gesamtzahl der Patienten in jeder Gruppe. e: Exakte zweiseitige 95 %-Konfidenzintervalle (KI) wurden mittels unbedingter Methode berechnet.						

Der Endpunkt Transfusionsvermeidung wurde in den Studien ALXN1210-PNH-304 (Ravulizumab) und M07-005 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) anhand der Gesamtzahl transfundierter Erythrozytenkonzentrate (EK) sowie in der Studie ALXN1210-PNH-304 weiterhin anhand des Patientenanteils mit Transfusionsvermeidung operationalisiert (Tabelle 4-5). Die Erhebungen wurden in der Ravulizumab-Studie ALXN1210-PNH-304 für Komplementinhibitor-naive Patienten (Kohorte 1) und mit Eculizumab vorbehandelte Patienten (Kohorte 2) durchgeführt.

Gesamtzahl transfundierter EK

Im deskriptiven Vergleich zwischen der Studie ALXN1210-PNH-304 und der Studie M07-005, erhielten in der Studie ALXN1210-PNH-304 in der Kohorte 1 50 % der Patienten (2/4 Patienten) insgesamt 4 EK-Transfusionen. Dabei wurden insgesamt 5 EK-Einheiten bzw. pro transfundierten Patienten durchschnittlich 2,5 EK-Einheiten (SD = 0,7; Median = 2,5) verabreicht. Bei einer theoretischen Normierung wurden damit in Kohorte 1 0,048 EK-Einheiten pro Patientenbehandlungswoche appliziert. Dabei war ein Komplementinhibitor-naiver Patient (ID 1003-502) der Kohorte 1 ausschließlich zu Beginn der primären Evaluationsperiode an Tag 1 transfusionsbedürftig und wies einen Hämoglobin-Spiegel von 75 g/L vor Verabreichung der EK-Einheiten auf. In der Kohorte 2 der Studie ALXN1210-PNH-304 erhielt keiner der mit Eculizumab vorbehandelten Patienten (0/8 Patienten, 0 %) unter Behandlung mit Ravulizumab EK-Transfusionen. Resultierend aus den zwei Patienten der Kohorte 1 der Studie ALXN1210-PNH-304, welche EK-Transfusionen verabreicht bekamen, erhielten in der Gesamtkohorte dieser Studie 16,7 % (2/12 Patienten) über den Zeitraum von 26 Wochen unter der Behandlung mit Ravulizumab EK-Transfusionen. Nach theoretischer

Normierung der Gesamtkohorte wurden 0,016 EK-Einheiten pro Patientenbehandlungswoche appliziert.

Im Vergleich dazu erhielten in einem kürzeren Zeitraum von nur 12 Wochen unter der Behandlung mit Eculizumab 14,3 % der Patienten (1/7 Patienten) in der Studie M07-005 EK-Transfusionen. Dabei wurden insgesamt 9 EK-Einheiten transfundiert. Bei einer theoretischen Normierung entspricht dies 0,107 EK-Einheiten pro Patientenbehandlungswoche unter der Therapie mit Eculizumab. Es ergibt sich somit eine numerische Verbesserung bei der Gesamtzahl transfundierter EK-Einheiten bei der Behandlung von pädiatrischen PNH-Patienten mit Ravulizumab gegenüber der Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab. Beide Komplementinhibitoren zeigen eine sehr gute Wirksamkeit, da insgesamt ein nur geringes Aufkommen von verabreichten EK-Transfusionen beobachtet wurde. Ein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber Eculizumab ist somit nicht belegbar.

Patientenanteil mit Transfusionsvermeidung

Insgesamt erreichten bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) in der Studie ALXN1210-PNH-304 50 % der Komplementinhibitor-naiven Patienten (Kohorte 1; 2/4 Patienten; 95 %-KI = [6,8; 93,2]) und alle mit Eculizumab vorbehandelten Patienten (Kohorte 2; 8/8 Patienten; 95 %-KI = [63,1; 100,0]) während der 26-wöchigen Behandlung mit Ravulizumab Transfusionsvermeidung. Wie zuvor beschrieben, war dabei ein Komplementinhibitor-naiver Patient (ID 1003-502) ausschließlich zu Beginn der primären Evaluationsperiode an Tag 1 transfusionsbedürftig mit einem Hämoglobin-Spiegel von 75 g/L vor Verabreichung der EK-Einheiten. Diese Responderanalyse wurde in der Studie M07-005 nicht durchgeführt. Somit sind für den Patientenanteil mit Transfusionsvermeidung keine Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab vorhanden. Trotz der hohen Wirksamkeit von Ravulizumab ist ein Zusatznutzen gegenüber Eculizumab nicht belegt.

Zusammenfassend zeigt die Betrachtung der Transfusionsvermeidung unter der Behandlung mit Ravulizumab einen Transfusionsbedarf von 50 % der Komplementinhibitor-naiven Patienten sowie eine Transfusionsfreiheit aller mit Eculizumab vorbehandelten Patienten. Trotz des längeren Beobachtungszeitraums von 26 Wochen in der Studie ALXN1210-PNH-304 gegenüber der Beobachtungsdauer von 12 Wochen in der Studie M07-005 wurden in der Ravulizumab-Studie absolut betrachtet weniger EK-Einheiten verabreicht (ALXN1210-PNH-304: 5 EK-Einheiten; M07-005: 9 EK-Einheiten). Zudem wurden nach theoretischer Normierung bei den Komplementinhibitor-naiven Patienten sowie auch bei der Gesamtkohorte unter Ravulizumab-Therapie deutlich weniger EK-Einheiten pro Patientenbehandlungswoche transfundiert als unter der Behandlung mit Eculizumab. Es zeigt sich daher ein numerischer Vorteil der Behandlung mit Ravulizumab gegenüber der Eculizumab-Therapie im Endpunkt Transfusionsvermeidung. Durch das insgesamt sehr geringe Aufkommen von verabreichten EK-Transfusionen bei Behandlung pädiatrischer PNH-Patienten sowohl mit Ravulizumab als auch Eculizumab in den Studien ALXN1210-PNH-304 bzw. M07-005 und der in der Studie M07-005 nicht durchgeführten Responderanalyse zum Patientenanteil mit

Transfusionsvermeidung, lässt sich insgesamt kein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber Eculizumab belegen.

Hämoglobin-Stabilisierung

Tabelle 4-6: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt Hämoglobin-Stabilisierung der Kategorie Morbidität der Studie ALXN1210-PNH -304 (Ravulizumab)

Vergleichsart der Studien	**Ravulizumab ALXN1210-PNH -304** [a]		**Behandlungs-effekt**	**Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene**
	Kohorte 1 (N = 4)	**Kohorte 2 (N = 8)**		
Hämolyse (Kategorie Morbidität)				
Veränderung des Hämoglobin-Spiegels relativ zur Baseline [a]				
Hämoglobin-Spiegel zur Baseline (g/L)				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	n = 4 Mittelwert =108,3 SD = 27,9 Median = 103,0 Min; Max = 82; 145	n = 8 Mittelwert =102,4 SD = 15,8 Median = 103,0 Min; Max = 71; 119	–	
Absolute Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline an Tag 183 (g/L)				
Deskriptiver Vergleich	n = 4 Mittelwert = 11,8 SD = 19,5 Median = 12,5 Min; Max = -8; 30	n = 5 Mittelwert = 9,0 SD = 17,6 Median = 5,0 Min; Max = -5; 39	–	
Patientenanteil mit Hämoglobin-Stabilisierung [b]				
Anteil der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung [a]				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	50 % (2/4 Patienten) 95 %-KI = [6,8; 93,2]	75 % (6/8 Patienten) 95 %-KI = [34,9; 96,8]	–	

a: Die absolute Veränderung zur Baseline ist nur für Patienten dargestellt, von denen zur Baseline und zur jeweiligen Studienvisite Daten vorlagen. Die Baseline war definiert als der letzte vorliegende Wert vor der ersten Anwendung der Studienmedikation.

b: Hämoglobin-Stabilisierung war definiert als das Vermeiden eines Absinkens der Hämoglobinkonzentration von ≥ 2 g/dL (bzw. ≥ 20 g/L) relativ zur Baseline bei ausbleibender Transfusion bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183). Der prozentuale Anteil basiert auf der Gesamtzahl der Patienten der entsprechenden Kohorte. Exakte zweiseitige 95 %-Konfidenzintervalle (KI) wurden mittels unbedingter Methode berechnet.

In der Ravulizumab-Studie ALXN1210-PNH-304 wurde der Endpunkt Hämoglobin-Stabilisierung anhand der absoluten Veränderung des Hämoglobin-Spiegels relativ zur Baseline sowie anhand des Patientenanteils mit Hämoglobin-Stabilisierung bestimmt (Tabelle 4-6). Hämoglobin-Stabilisierung wurde definiert als das Vermeiden eines Absinkens des Hämoglobin-Spiegels um ≥ 2 g/dL relativ zur Baseline bei gleichzeitigem Fehlen von Transfusionen bis zum Studienende. Die Erhebungen wurden in der Studie ALXN1210-PNH-304 für Komplementinhibitor-naive Patienten (Kohorte 1) und mit Eculizumab vorbehandelte Patienten (Kohorte 2) durchgeführt. Der Endpunkt Hämoglobin-Stabilisierung wurde in der Eculizumab-Studie M07-005 nicht erhoben.

Veränderung des Hämoglobin-Spiegels relativ zur Baseline

Unter Behandlung mit Ravulizumab wurde bei der Mehrzahl der Patienten der Studie ALXN1210-PNH-304 numerisch eine Verbesserung des Hämoglobin-Spiegels verzeichnet. Die Kohorte der Komplementinhibitor-naiven Patienten (Kohorte 1) zeigte zur Baseline eine durchschnittliche Hämoglobinkonzentration von 108,3 g/L (SD = 27,9; Median = 103,0). Bis Tag 183 stieg der mittlere Hämoglobin-Spiegel um 11,8 g/L (SD = 19,5; Median = 12,5) relativ zur Baseline auf 120,0 g/L (SD = 16,8; Median = 115,5) an.

In der Kohorte 2 der mit Eculizumab vorbehandelten Patienten konnte im Vergleich zur Baseline mit durchschnittlich 102,4 g/L (SD = 15,8; Median = 103,0) ebenfalls ein Anstieg des Hämoglobin-Spiegels beobachtet werden. Im Mittel stieg die Hämoglobinkonzentration bis Tag 183 um 9,0 g/L (SD = 17,6; Median = 5,0) relativ zur Baseline an und erreichte somit einen durchschnittlichen Wert von 112,0 g/L (SD = 21,3; Median = 116,0). Für die Veränderung des Hämoglobin-Spiegels sind keine entsprechenden Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab vorhanden und ein Zusatznutzen von Ravulizumab ist nicht belegt.

Patientenanteil mit Hämoglobin-Stabilisierung

Die Hälfte der Patienten der Kohorte 1 (2/4 Patienten; 50 %; 95 %-KI = [6,8; 93,2]) erreichte bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) eine Hämoglobin-Stabilisierung ohne weiteren Transfusionsbedarf. Zudem konnte zum Ende der initialen Evaluationsperiode bei 75 % (6/8 Patienten; 95 %-KI = [34,9; 96,8]) der Patienten der Kohorte 2 eine Hämoglobin-Stabilisierung ohne weiteren Transfusionsbedarf festgestellt werden. Diese Responderanalyse wurde in der Studie M07-005 nicht durchgeführt und ein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber Eculizumab ist trotz der hohen Wirksamkeit nicht belegt.

Insgesamt war in beiden Kohorten der Studie ALXN1210-PNH-304 unter Behandlung mit Ravulizumab eine numerische Verbesserung des Hämoglobin-Spiegels zu beobachten. Zudem konnte unter der Behandlung mit Ravulizumab bei der Mehrheit der Patienten eine Hämoglobin-Stabilisierung erreicht bzw. aufrechterhalten werden. Somit bestanden in beiden Kohorten unter der Behandlung mit Ravulizumab keine Anzeichen für eine Hämolyse-bedingte Anämie. Die erreichte Hämoglobin-Stabilisierung zeigt daher eine klinisch relevante Verbesserung bzw. Stabilisierung des Gesundheitszustands der Patienten. Für den Endpunkt Hämoglobin-Stabilisierung sind keine Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Eculizumab für pädiatrische PNH-Patienten vorhanden und es kann insgesamt kein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber Eculizumab belegt werden.

Fatigue

Tabelle 4-7: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Fatigue“ der Kategorie Morbidität der Studie ALXN1210-PNH-304 (Ravulizumab)

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-PNH -304		Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	Kohorte 1 (N = 4)	Kohorte 2 (N = 8)		
Fatigue (Kategorie Morbidität)				
Fatigue (Peds-FACIT-F) [a]				
Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert zur Baseline				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	n = 4 Mittelwert = 44,0 SD = 6,1 Median = 43,5 Min; Max = 38; 51	n = 8 Mittelwert = 40,7 SD = 8,2 Median = 42,0 Min; Max = 28; 50	–	
Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert an Tag 183				
Deskriptiver Vergleich	n = 4 Mittelwert = 47,0 SD = 2,9 Median = 46,5 Min; Max = 44; 51	n = 8 Mittelwert = 42,0 SD = 5,8 Median = 41,0 Min; Max = 33; 51	–	
Absolute Veränderung des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes an Tag 183 relativ zur Baseline				
Deskriptiver Vergleich	n = 4 Mittelwert = 3,0 SD = 7,0 Median = 3,0 Min; Max =-5; 11 95 %-KI = [-8,1; 14,1]	n = 8 Mittelwert = 1,3 SD = 5,3 Median = 0,0 Min; Max =-4; 12 95 %-KI = [-3,1; 5,7]	–	
Prozentuale Veränderung des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes an Tag 183 relativ zur Baseline				
Deskriptiver Vergleich	n = 4 Mittelwert = 8,4 SD = 16,5 Median = 7,9 Min; Max	n = 8 Mittelwert = 5,2 SD = 16,0 Median = 0,0 Min; Max	–	

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-PNH -304		Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	Kohorte 1 (N = 4)	Kohorte 2 (N = 8)		
Fatigue (Kategorie Morbidität)				
	= -9,8; 27,5 95 %-KI = [-18,0; 34,7]	= -8,7; 38,7 95 %-KI = [-8,1; 18,6]		
Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes um mindestens 3 Punkte an Tag 183 relativ zur Baseline				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	50 % (2/4 Patienten) 95 %-KI = [6,8; 93,2]	25 % (2/8 Patienten) 95 %-KI = [3,2; 65,1]	– –	
Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes um mindestens 4,7 Punkte an Tag 183 relativ zur Baseline				
Deskriptiver Vergleich	50 % (2/4 Patienten) 95 %-KI = [6,8; 93,2]	25 % (2/8 Patienten) 95 %-KI = [3,2; 65,1]	–	

a: Die Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwerte reichen von 0 bis 52 Punkte, wobei höhere Werte eine geringere Ausprägung der Fatigue und ein höheres Funktionsniveau anzeigen. Die absolute Veränderung relativ zur Baseline ist nur für Patienten dargestellt, von denen zur Baseline und zur jeweiligen Studienvisite Daten vorlagen. Die Baseline war definiert als die letzte Auswertung vor der ersten Anwendung der Studienmedikation. Exakte 95 %-Konfidenzintervalle (KI) wurden mittels unbedingter Methode berechnet.

Fatigue wurde in der Studie ALXN1210-PNH-304 (Ravulizumab) anhand des Peds-FACIT-F erfasst (Tabelle 4-7). Es ist der mittlere beobachtete Gesamtskalenwert zur Baseline bzw. an Tag 183, die mittlere absolute bzw. prozentuale Veränderung des Gesamtskalenwertes relativ zur Baseline und der Anteil an Respondern mit einer Verbesserung des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes um mindestens 3 Punkte bzw. um mindestens 4,7 Punkte an Tag 183 relativ zur Baseline dargestellt. Die Werte der Peds-FACIT-F-Skala reichen von 0 bis 52, wobei höhere Werte geringere Fatigue und somit ein erhöhtes Funktionsniveau anzeigen. In der Eculizumab-Studie M07-005 wurde Fatigue nicht anhand des Peds-FACIT-F erfasst.

Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwerte

Fatigue ist ein typisches Symptom der PNH, welches zu einer großen Belastung der Patienten führt. Zusammenfassend zeigte sich bei den pädiatrischen PNH-Patienten beider Kohorten der Studie ALXN1210-PNH-304 bereits zur Baseline eine geringe Ausprägung der Fatigue. Die Kohorte der Komplementinhibitor-naiven Patienten (Kohorte 1) zeigte zur Baseline einen durchschnittlichen Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert von 44,0 Punkten (SD = 6,1; Median = 43,5). Unter Behandlung mit Ravulizumab wurde bei Komplementinhibitor-naiven Patienten (Kohorte 1) dennoch eine numerische Verbesserung der Fatigue im Vergleich zur Baseline beobachtet. Zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) wurde für den Peds-

FACIT-F-Gesamtskalenwert der Kohorte 1 eine Verbesserung von durchschnittlich 3,0 Punkten (SD = 7,0; 95 %-KI = [-8,1; 14,1]) bzw. 8,4 % (SD = 16,5 %; 95 %-KI = [-18,0; 34,7]) relativ zur Baseline beobachtet. Die Kohorte der mit Eculizumab vorbehandelten Patienten (Kohorte 2) zeigte zur Baseline einen durchschnittlichen Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert von 40,7 Punkten (SD = 8,2; Median = 42,0). Für die mit Eculizumab vorbehandelten Patienten (Kohorte 2) wurde eine Verbesserung des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes von durchschnittlich 1,3 Punkten (SD = 5,3; 95 %-KI = [-3,1; 5,7]) bzw. 5,2 % (SD = 16,0 %; 95 %-KI = [-8,1; 18,6]) relativ zur Baseline festgestellt, was einer stabilen und weiterhin geringfügigen Ausprägung der Fatigue entspricht. Das Instrument Peds-FACIT-F wurde in der Studie M07-005 mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab nicht erhoben und ein Zusatznutzen von Ravulizumab ist trotz der guten Wirksamkeit nicht belegt.

Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes um mindestens 3 Punkte bzw. um mindestens 4,7 Punkte

Ab der Studienvisite an Tag 15 bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) zeigten unter der Behandlung mit Ravulizumab 50 % der Patienten der Kohorte 1 (2/4 Patienten; 95 %-KI = [6,8; 93,2]) eine klinisch relevante Verbesserung ihrer Fatigue, gemessen anhand einer Verbesserung des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes um mindestens 3 Punkte im Vergleich zur Baseline. Diese Patienten besaßen somit eine spürbare Linderung ihrer Fatigue unter der Behandlung mit Ravulizumab. Zudem wurde ebenfalls die Verbesserung des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes um mindestens 4,7 Punkte relativ zur Baseline ermittelt, wobei zu allen Visiten von 50 % der Komplementinhibitor-naiven Patienten (2/4 Patienten; 95 %-KI = [6,8; 93,2]) eine entsprechende Verbesserung erreicht wurde. In Kohorte 2 wiesen ab Tag 127 bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode 25 % der mit Eculizumab vorbehandelten Patienten (2/8 Patienten; 95 %-KI = [3,2; 65,1]) eine klinisch relevante Verbesserung im Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert um mindestens 3 Punkte relativ zur Baseline auf. Der gleiche Anteil der Patienten aus Kohorte 2 zeigte ab Tag 127 zudem eine Verbesserung des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes um mindestens 4,7 Punkte relativ zur Baseline (2/8 Patienten; 95 %-KI = [3,2; 65,1]). Für den Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes um mindestens 3 Punkte sind keine Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab vorhanden, sodass ein Zusatznutzen von Ravulizumab nicht belegbar ist.

Zusammenfassend zeigte sich allerdings in der Ravulizumab-Studie trotz der bereits zur Baseline geringen Ausprägung von Fatigue beider Kohorten, sowohl Komplementinhibitor-naiver als auch mit Eculizumab vorbehandelter Patienten, eine weitere effektive Verbesserung von Fatigue. Da Fatigue in der Eculizumab-Studie M07-005 nicht anhand der Peds-FACIT-F-Skala operationalisiert wurde, ist der Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber Eculizumab in diesem Endpunkt insgesamt allerdings nicht belegbar.

Sicherheit

Tabelle 4-8: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für die Inzidenz unerwünschter Ereignisse und Immunogenität während der Gesamtdauer der Studien ALXN1210-PNH-304 bis Woche 26 (Tag 183) mit Ravulizumab und M07-005 bis Woche 12 (Tag 84) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab

Inzidenz unerwünschtes Ereignis	**ALXN1210-PNH-304 [a]**						**M07-005 [b] (N = 7)**		**Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene**
	Kohorte 1: (N = 4)		**Kohorte 2: (N = 8)**		**Gesamt (N = 12)**				
	E	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	
Unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (UE / SUE)									
Unerwünschte Ereignisse (UE)	13	3 (75,0)	34	7 (87,5)	47	10 (83,3)	69	7 (100,0)	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	5	1 (25,0)	2	2 (25,0)	7	3 (25,0)	12	2 (28,6)	
UE, die zum Tod führten	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)	
SUE, die zum Behandlungsabbruch führten	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	
UE nach Kausalität [c]									
Therapieassoziiert	1	1 (25,0)	5	3 (37,5)	6	4 (33,3)	–	–	
Definitiver Zusammenhang	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	–	–	
Zusammenhang wahrscheinlich	1	1 (25,0)	0	0 (0,0)	1	1 (8,3)	–	–	
Möglicherweise Zusammenhang	0	0 (0,0)	5	3 (37,5)	5	3 (25,0)	–	–	
Nicht therapieassoziiert	12	3 (75,0)	29	7 (87,5)	41	10 (83,3)	–	–	
Zusammenhang unwahrscheinlich	5	1 (25,0)	14	4 (50,0)	19	5 (41,7)	–	–	
Kein Zusammenhang	7	3 (75,0)	15	7 (87,5)	22	10 (83,3)	–	–	
Definitiv	–	–	–	–	–	–	–	0 (0,0)	

Inzidenz unerwünschtes Ereignis	ALXN1210-PNH-304 [a]						M07-005 [b] (N = 7)		Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	Kohorte 1: (N = 4)		Kohorte 2: (N = 8)		Gesamt (N = 12)				
	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	
Wahrscheinlich	–	–	–	–	–	–	–	2 (28,6)	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglich	–	–	–	–	–	–	–	3 (42,9)	
Ohne Zusammenhang	–	–	–	–	–	–	–	2 (28,6)	
UE nach Schweregrad [d]									
Grad 1	5	2 (50,0)	23	7 (87,5)	28	9 (75,0)	–	–	
Grad 2	3	3 (75,0)	9	6 (75,0)	12	9 (75,0)	–	–	
Grad 3	2	1 (25,0)	2	2 (25,0)	4	3 (25,0)	–	–	
Grad 4	3	1 (25,0)	0	0 (0,0)	3	1 (8,3)	–	–	
Grad 5	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	–	–	
Mild	–	–	–	–	–	–	–	4 (57,1)	
Moderat	–	–	–	–	–	–	–	1 (14,3)	
Schwer	–	–	–	–	–	–	–	2 (28,6)	
SUE nach Kausalität									
Therapieassoziiert	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	–	–	
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	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	–	–	
Nicht therapieassoziiert	5	1 (25,0)	2	2 (25,0)	7	3 (25,0)	–	–	
Zusammenhang unwahrscheinlich	5	1 (25,0)	2	2 (5,0)	7	3 (25,0)	–	–	
Kein Zusammenhang	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	–	–	

Inzidenz unerwünschtes Ereignis	ALXN1210-PNH-304 [a]						M07-005 [b] (N = 7)		Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	Kohorte 1: (N = 4)		Kohorte 2: (N = 8)		Gesamt (N = 12)				
	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	
UE von besonderem Interesse									Zusatznutzen nicht belegt
Meningokokken-Infektionen	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	
Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (MAVE) [e]									Zusatznutzen nicht belegt
MAVE	1	1 (25,0)	0	0 (0,0)	1	1 (8,3)	0	0 (0,0)	
Gerätebezogene Thrombose	1	1 (25,0)	0	0 (0,0)	1	1 (8,3)	–	–	
Immunogenität [f]									
ADA- bzw. HAHA-positive Patienten [a]	Baseline: 0,0 % (0/4 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/4 Patienten)		Baseline: 0,0 % (0/8 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/8 Patienten)		Baseline: 0,0 % (0/12 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/12 Patienten)		Baseline: 0,0 % (0/7 Patienten) Tag 84: 0,0 % (0/7 Patienten)		Zusatznutzen nicht belegt

a: Patienten mit mehreren Ereignissen pro Kategorie wurden in der betreffenden Kategorie nur einmal gezählt. Für jeden Patienten wurde für jede Kategorie der jeweils höchste Schweregrad und der jeweils größte Zusammenhang gezählt. Alle UE wurden anhand der MedDRA Version 23.0 kodiert.

b: Nur ein Ereignis wurde pro Patienten für jede Kategorie gezählt. Für jeden Patienten wurde für jede Kategorie der jeweils höchste Schweregrad und der jeweils größte Zusammenhang gezählt. Alle UE wurden anhand der MedDRA Version 13.0 kodiert.

c: In der Studie ALXN1210-PNH-304 wurden UE als im Zusammenhang stehend klassifiziert, die möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv im Zusammenhang mit der Studienmedikation standen. Als kein Zusammenhang wurden UE klassifiziert, für die der Zusammenhang mit der Studienmedikation unwahrscheinlich war oder kein Zusammenhang bestand. In der Studie M07-005 wurde der Zusammenhang der UE mit der Studienmedikation als definitiv, wahrscheinlich, möglich oder ohne Zusammenhang mit der Therapie eingeschätzt.

d: In der Studie ALXN1210-PNH-304 wurde der Schweregrad der UE nach CTCAE Version 4.03 folgendermaßen klassifiziert: Grad 1: mild, Grad 2: moderat, Grad 3: schwer, Grad 4: lebensbedrohlich, Grad 5: Tod. In der Studie M07-005 war der Schweregrad unterteilt in mild, moderat und schwer.

e: Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (engl. major adverse vascular event, MAVE) wurden in der Studie ALXN1210-PNH-304 gemäß MedDRA Terminologie in Systemorganklasse (SOC) und bevorzugten Term (PT) kodiert. Patienten mit mehreren Ereignissen pro Kategorie (SOC, PT) wurden in der betreffenden Kategorie nur einmal gezählt. Es wurde die MedDRA Terminologie Version 23.0 verwendet. In Studie M07-005 wurde nur ein Ereignis pro Patienten für jede Kategorie gezählt. Für jeden Patienten wurde für jede Kategorie der jeweils höchste Schweregrad und der jeweils größte Zusammenhang gezählt. Alle UE wurden anhand der MedDRA Version 13.0 kodiert.

f: Das Vorhandensein von gegen die Studienmedikation gerichteten Antikörpern (engl. anti-drug antibodies, ADA) bzw. gegen die Studienmedikation gerichteten neutralisierenden Antikörpern (engl. human anti-human antibodies, HAHA) wurde im Serum bestimmt.

E: Anzahl der Ereignisse.

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Die Sicherheit und Verträglichkeit von Ravulizumab und Eculizumab wurden in den Studien ALXN1210-PNH-304 (Ravulizumab) und M07-005 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) anhand des Auftretens, der Häufigkeit und des Schweregrads von unerwünschten Ereignissen (UE) und schweren unerwünschten Ereignissen (SUE) erfasst (siehe Tabelle 4-8). Ein UE wurde definiert als jegliches unerwünschte medizinische Zeichen bei einem Patienten, der in die Studie eingeschlossen war, unabhängig davon, ob das Ereignis in kausalem Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation stand. Das Auftreten unerwünschter Ereignisse wurde gemäß MedDRA kodiert. Der Prüfarzt beurteilte für jedes Ereignis die Schwere und den Zusammenhang mit der Studienmedikation.

Im deskriptiven Vergleich berichteten Patienten sowohl in der 26-wöchigen initialen Evaluationsperiode der Studie ALXN1210-PNH-304 als auch in der 12-wöchigen Behandlungsphase der Studie M07-005 von aufgetretenen UE. In der initialen Evaluationsperiode der Studie ALXN1210-PNH-304 traten dabei bis zum Tag 183 bei 83,3 % der Patienten der Gesamtpopulation (10/12 Patienten) insgesamt 47 unerwünschte Ereignisse (UE) auf. Darüber hinaus wurden 7 schwerwiegende UE (SUE) bei insgesamt 25 % der Patienten (3/12 Patienten) der Studie dokumentiert. Keines der SUE wurde als mit der Ravulizumab-Therapie in Zusammenhang stehend eingeschätzt. Bei 75 % der Komplementinhibitor-naiven Patienten (3/4 Patienten) der Kohorte 1 wurde unter Behandlung mit Ravulizumab mindestens ein UE beobachtet. Lediglich eines dieser Ereignisse wurde als wahrscheinlich therapieassoziiert eingeschätzt (1/4 Patienten; 25 %), während 12 Ereignisse (3/4 Patienten; 75 %) als nicht therapieassoziiert eingeschätzt wurden. Bei 87,5 % der mit Eculizumab vorbehandelten Patienten (7/8 Patienten) der Kohorte 2 traten insgesamt 34 UE auf. Nur 5 dieser Ereignisse (3/8 Patienten; 37,5 %) standen laut Einschätzung des Prüfarztes möglicherweise im Zusammenhang mit der Therapie unter Ravulizumab. Insgesamt wurden 29 UE in Kohorte 2 (7/8 Patienten; 87,5 %) als nicht therapieassoziiert eingeschätzt.

Im Vergleich dazu traten bei allen Patienten (7/7 Patienten; 100 %) der Studie M07-005 über die 12-wöchige Behandlungsphase insgesamt 69 UE auf. Ein Zusammenhang mit der Therapie unter Eculizumab wurde bei 28,6 % der Patienten (2/7 Patienten) als wahrscheinlich eingeschätzt, bei 42,9 % der Patienten (3/7 Patienten) lag laut Einschätzung des Prüfarztes ein möglicher Zusammenhang vor. Darüber hinaus wurden unter der Behandlung mit Eculizumab bei 28,6 % der Patienten (2/7 Patienten) insgesamt 12 SUE beobachtet. Hiervon wurden die SUE eines Patienten (1/7 Patienten; 14,3 %) als mit der Therapie in Zusammenhang stehend eingeschätzt.

Damit traten über die 26 Wochen der initialen Evaluationsperiode der Studie ALXN1210-PNH-304 unter Ravulizumab-Therapie deutlich weniger UE und SUE auf als in den 12 Wochen der Behandlungsphase der Studie M07-005 unter der Behandlung mit Eculizumab. Die häufigsten UE bei Behandlung mit einem der beiden Komplementinhibitoren waren Kopfschmerzen, abdominelle Schmerzen, Nasopharyngitis, Fieber, Infektion der oberen Atemwege und Husten.

Sowohl unter der Behandlung mit Ravulizumab wie auch unter der Therapie mit Eculizumab traten keine als mit der Therapie in Zusammenhang stehend eingeschätzten schweren unerwünschten vaskulären Ereignisse (engl. major adverse vascular events, MAVE) auf. Es kam lediglich bei einem Komplementinhibitor-naiven Patienten der Kohorte 1 (1/4 Patienten; 25 %) in der Studie ALXN1210-PNH-304 unter Behandlung mit Ravulizumab zu einer gerätebezogenen Thrombose, die den Kriterien eines MAVE entsprach. Dieser Patient erlitt einen Tag zuvor eine gerätebezogene Sepsis sowie eine Staphylokokken-Infektion.

Immunogenität

Sowohl in der Kohorte 1 als auch in der Kohorte 2 der Studie ALXN1210-PNH-304 unter der Behandlung mit Ravulizumab konnten bei keinem Patienten Antikörper gegen die Studienmedikation nachgewiesen werden. Auch in der Studie M07-005 wurden unter der Therapie mit Eculizumab bei keinem Patienten Antikörper gegen die Studienmedikation beobachtet.

Zusammenfassend kam es in keiner der beiden Studien zu Meningokokken-Infektionen, welche im Zusammenhang mit der Behandlung eines Komplementinhibitors aufgrund eines erhöhten Risikos als ein UE von besonderem Interesse gewertet wurden. Ebenso kam es in keiner der beiden Studien zu Todesfällen oder dem Auftreten von als mit der Therapie in Zusammenhang stehend eingeschätzten MAVE. Auch traten in keiner der beiden Studien Antikörper gegen die Studienmedikation auf. In diesen bedeutsamen Sicherheitsaspekten zeigt sich somit eine ebenso hohe Sicherheit unter Behandlung mit Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab. Jedoch traten über die 12 Wochen der Behandlungsphase der Studie M07-005 unter der Therapie mit Eculizumab insgesamt deutlich mehr UE und SUE auf als in den 26 Wochen der initialen Evaluationsperiode der Studie ALXN1210-PNH-304 unter der Behandlung mit Ravulizumab. Zudem wurden unter der Behandlung mit Eculizumab bei deutlich mehr Patienten UE als im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend gewertet. Unter Berücksichtigung der besonderen Seltenheit der Erkrankung PNH bei Kindern und der hohen Patientenrelevanz von UE und SUE sieht die Alexion Pharma Germany GmbH für die Inzidenz unerwünschter Ereignisse einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen bei pädiatrischen PNH-Patienten. Trotz der numerischen Vorteile von Ravulizumab gegenüber Eculizumab in einzelnen Operationalisierungen der Sicherheitsendpunkte, ist aufgrund der geringen Studienpopulationsgröße gefolgt von einer fehlenden statistischen Testung sowie des gleichermaßen guten Sicherheitsprofils bezüglich anderer Sicherheitsendpunkte wie Meningokokken-Infektionen (UE von besonderem Interesse) oder MAVE insgesamt ein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab für die Kategorie Sicherheit nicht belegt.

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 langanhaltende C5-Komplementinhibition für den Behandlungsverlauf ein wesentlicher

Bestandteil, um Durchbruchhämolysen vorzubeugen und eine dauerhafte Symptomkontrolle zu erzielen sowie Komplikationen und Folgeschäden zu verhindern. In der Erhaltungstherapie erlaubt die Behandlung mit Ravulizumab eine jährliche Reduktion der Anzahl der nötigen Infusionen um etwa 77 % gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab. Ein Patient bekommt in der Erhaltungstherapie statt alle 2 Wochen eine Infusion mit Eculizumab (bei einem Körpergewicht ab 10 kg) nur noch alle 8 Wochen (bzw. mit 10 kg bis < 20 kg Körpergewicht alle 4 Wochen) eine Infusion mit Ravulizumab.

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung PNH und der noch deutlich geringeren Inzidenz bei pädiatrischen Patienten und der damit einhergehenden stark limitierten Patientenzahl, wurde zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab eine einarmige, offene, multizentrische Phase 3-Studie (ALXN1210-PNH-304) mit pädiatrischen PNH-Patienten (< 18 Jahre, N = 12) über die initiale Evaluationsperiode von 26 Wochen durchgeführt. Die Behandlungsdauer von 26 Wochen wurde auch vom G-BA im Rahmen des Beratungsgespräches gemäß § 8 AM-NutzenV vom 22. Februar 2019 (Beratungsanforderung 2018-B-223) in der Indikation PNH bei adulten Patienten als angemessen erachtet (6). Es kann daher davon ausgegangen werden, dass der Behandlungszeitraum von 26 Wochen auch für pädiatrische Patienten mit einer chronischen Erkrankung wie PNH angemessen ist. Die Patientenpopulation der Studie ALXN1210-PNH-304 bestand aus zwei Kohorten, in denen sowohl Komplementinhibitor-naive Patienten (Kohorte 1) als auch mit Eculizumab vorbehandelte Patienten (Kohorte 2) untersucht wurden. Da auf Basis der vorliegenden klinischen Studie keine Aussage über den medizinischen Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab getroffen werden kann, wurde im Nutzendossier ein deskriptiver Vergleich mit der Eculizumab-Studie M07-005 durchgeführt.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab stand lediglich die ebenfalls einarmige, offene, multizentrische Phase 1/2-Studie M07-005 mit pädiatrischen PNH-Patienten (N = 7) zur Verfügung. Die Ravulizumab-Studie ALXN1210-PNH-304 wurde in einem deskriptiven Vergleich der Eculizumab-Studie M07-005, die eine Behandlungsphase von 12 Wochen aufweist, gegenübergestellt. Trotz dieser Abweichung im Studiendesign besteht zwischen den Studien ALXN1210-PNH-304 und M07-005 dennoch eine ausreichende Vergleichbarkeit hinsichtlich ihrer generell hohen Studienqualität, des Therapieregimes (Intervention), der Ein- und Ausschusskriterien und der verglichenen validen und patientenrelevanten Endpunkte. Bei der Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ravulizumab ist zu berücksichtigen, dass die Generierung klinischer Evidenz aufgrund der Seltenheit der Erkrankung PNH, insbesondere bei pädiatrischen Patienten, deutlich erschwert ist. Somit stellt der deskriptive Vergleich der beiden einzigen verfügbaren Studien mit pädiatrischen PNH-Patienten unter Behandlung mit einem Komplementinhibitor, wie in Abschnitt 4.4.1 erläutert, die bestverfügbare Evidenz dar. Aufgrund der geringen Studienpopulationsgröße war kein weiterführender indirekter bzw. adjustierter Vergleich der Studienpopulationen möglich.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für pädiatrische PNH-Patienten

Im deskriptiven Vergleich der Studien ALXN1210-PNH-304, Kohorte 1 (Ravulizumab) und M07-005 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab), in denen jeweils Komplementinhibitor-naive, pädiatrische Patienten untersucht wurden, erwiesen sich die beiden Komplementinhibitoren Ravulizumab und Eculizumab im Hinblick auf die Endpunkte Hämolyse (Normalisierung des LDH-Spiegels), Durchbruchhämolysen und Transfusionsvermeidung sowie, ergänzend für die Ravulizumab-Studie dargestellt, die Hämoglobin-Stabilisierung und Fatigue (Instrument Peds-FACIT-F) als hoch wirksam.

In Kohorte 2 der Studie ALXN1210-PNH-304 wurden pädiatrische Patienten untersucht, welche zuvor mit Eculizumab behandelt worden waren. Wie durch die Vorbehandlung mit Eculizumab zu erwarten war, wiesen die Patienten dieser Kohorte bereits zur Baseline nur eine leichte Symptomatik auf. Auch unter der Behandlung mit Ravulizumab konnte bei allen erhobenen Endpunkten weiterhin eine stabile Kontrolle der Symptome oder aber sogar eine geringe numerische Verbesserung des jeweiligen Merkmals erreicht werden.

Insgesamt ist die Wirksamkeit von Ravulizumab und Eculizumab bei pädiatrischen PNH-Patienten gleichermaßen hoch. Außerdem wurde in den Studien ALXN1210-PNH-304 (Ravulizumab) und M07-005 (Eculizumab) für beide Komplementinhibitoren eine gutes Sicherheits- sowie Toleranzprofil gezeigt. Für Ravulizumab besteht dabei ein numerischer Vorteil für einzelne Sicherheitsendpunkte, da in einem längeren Beobachtungszeitraum von 26 Wochen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab mit einem Beobachtungszeitraum von 12 Wochen weniger unerwünschte Ereignisse (UE) und weniger schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) beobachtet wurden. Zudem wurden unter der Behandlung mit Eculizumab laut Einschätzung des Prüfarztes bei mehr Patienten UE als im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend gewertet. Es wurde aufgrund der geringen Studienpopulationsgröße jedoch weder für die Endpunkte der Morbidität noch der Sicherheit eine statistische Testung vorgenommen. Ein medizinischer Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab ist für die Population der pädiatrischen PNH-Patienten (< 18 Jahre) damit formal nicht belegt. Bei der Interpretation der Ergebnisse sind jedoch die durch die Seltenheit von PNH, insbesondere bei Kindern, bedingten geringen Patientenzahlen zu berücksichtigen. Zusammenfassend sieht die Alexion Pharma Germany GmbH somit einen Zusatznutzen von dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab als nicht belegt.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

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

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

Das vorliegende Nutzendossier stellt das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzen von Ravulizumab (Ultomiris®, Alexion Europe SAS) zur Behandlung von Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) bei Kindern (< 18 Jahren) dar.

Patientenpopulation

Ravulizumab ist zur Therapie erwachsener und pädiatrischer Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) indiziert, die entweder (i) eine Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität zeigen, oder (ii) die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden (1). Ravulizumab ist bereits seit 2019 zur Behandlung von Erwachsenen mit PNH zugelassen. Im Rahmen der dieser Nutzenbewertung zugrundeliegenden Indikationserweiterung findet es nun ebenfalls Anwendung zur Therapie von pädiatrischen PNH-Patienten (< 18 Jahren), was das vorliegende Anwendungsgebiet darstellt.

Die Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie (PNH) oder auch Marchiafava-Micheli-Syndrom ist eine erworbene, sehr seltene und potenziell lebensbedrohliche Erkrankung. Sie äußert sich

in einer chronisch verlaufenden hämolytischen Anämie, die durch eine anhaltende intravaskuläre Hämolyse mit wiederkehrenden Exazerbationen charakterisiert ist. In Ergänzung zu der Hämolyse kann eine ausgeprägte Tendenz zur Ausbildung venöser und arterieller Thrombosen auftreten (2, 3) und unbehandelt führt dies zu einer signifikant erhöhten Morbidität und Mortalität der betroffenen Patienten (4, 5).

Ursächlich für die PNH sind somatische Mutationen des *PIGA*-Gens (Phosphatidylinositol-Glykan Klasse A) auf Ebene der hämatopoetischen Stammzellen. Hierdurch kommt es zu einem Verlust des GPI-Ankerproteins, das u.a. wichtige Komplement-inhibierende Proteine an die Oberfläche von Zellen verankert, und dadurch zu einem unkontrollierten Angriff des Komplementsystems auf Blutzellen führt. Dies resultiert in den für PNH typischen Manifestationen wie u.a. einer chronischen Hämolyse (4, 7, 8).

Im natürlichen Krankheitsverlauf berichten etwa 93 % aller Patienten mit PNH von krankheitsbedingten Symptomen. Zu den häufigsten auftretenden Symptomen gehören dabei Fatigue (80 % bis 81 %), Dyspnoe (45 % bis 64 %), Kopfschmerzen (63 %), Hämoglobinurie (45 % bis 62 %), abdominelle Schmerzen (35 % bis 44 %) und Brustschmerzen (33 %) (5, 9). Weitere PNH-assoziierte Symptome sind Dysphagie (16 %) sowie Schwäche und Übelkeit. Zudem haben 13 % bis 16 % der Patienten mit PNH eine Vorgeschichte von Thrombosen und 14 % bis 42 % der Patienten sind von einer Nierenfunktionseinschränkung betroffen (5, 9, 10).

Laut Daten des internationalen PNH-Registers, zeigten pädiatrische Patienten (< 18 Jahre) vor Beginn ihrer Eculizumab-Behandlung im Mittel eine hohe hämolytische Aktivität mit einer zur zuvor beschriebenen Gesamtpopulation der PNH-Patienten vergleichbaren Häufigkeit krankheitsassoziierter Symptome: Unter den pädiatrischen Patienten waren vor Beginn ihrer Eculizumab-Behandlung Fatigue (78 %), Hämoglobinurie (56 %), eine Vorgeschichte von Thrombosen (9,1 %) und Dysphagie (11 %) ähnlich häufig anzutreffen wie in der beschriebenen Gesamtpopulation der PNH-Patienten. Die Belastung durch abdominelle Schmerzen ist bei pädiatrischen Patienten in ihrer Häufigkeit sehr ausgeprägt (56 %) (11). Somit kann eine zur Gesamtpopulation der PNH-Patienten vergleichbare Häufigkeit krankheitsassoziierter Symptome festgestellt werden, welche sich auf die Hämolyse zurückführen lassen (11).

Intervention

Bei Ravulizumab handelt es sich um einen humanisierten monoklonalen Antikörper, der wie die zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab (Soliris®) als C5-Komplementinhibitor wirkt (1). Ravulizumab gehört, wie Eculizumab, zur Antikörperklasse IgG und bindet spezifisch und mit hoher Affinität an den Komplementfaktor C5. Durch diese Bindung wird C5 inhibiert und Ravulizumab verhindert hierdurch 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 Membranangriffskomplexes (engl. membrane attack complex, MAC) mit der Komponente C5b entgegen. Die Komplement-vermittelte intravaskuläre Hämolyse von PNH-Zellen kann somit verhindert werden. Gleichzeitig bleibt durch die selektive Inhibition der Komplementkaskade auf Ebene von C5 die Aktivität der vorgeschalteten (proximalen) Komplementkaskade erhalten (1, 12, 13). 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 (14). Als Opsonisierung bezeichnet man einen Prozess, bei welchem eine Markierung der Zelloberfläche von Pathogenen erfolgt, sodass diese im Folgenden vom Immunsystem eliminiert werden.

Ravulizumab ist durch die Substitution von vier Aminosäuren eine gezielte Weiterentwicklung von Eculizumab, wodurch die Pharmakokinetik sowie die Pharmakodynamik des Moleküls erheblich verbessert wurden: Durch den Aminosäureaustausch besitzt Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab eine deutlich verlängerte Halbwertszeit von 49,7 ± 8,9 Tagen bei PNH-Patienten (Eculizumab: 11,3 ± 3,4 Tage) (13, 15, 16).

Die Verabreichung von Ravulizumab erfolgt intravenös als Infusionslösung. Das Dosierungsschema von Ravulizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet ist in Tabelle 4-9 dargestellt. Zu Behandlungsbeginn wird eine Initialdosis verabreicht. Zwei Wochen später folgt die erste Erhaltungsdosis, die anschließend alle acht Wochen weitergeführt wird (bzw. bei Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 10 kg bis < 20 kg alle vier Wochen). Die Infusionsintervalle unter Behandlung mit Ravulizumab sind somit bei gleichzeitig patientenindividueller, körpergewichtsabhängiger Dosierung gegenüber Eculizumab deutlich verlängert, während eine stabile C5-Komplementinhibition gewährleistet wird. Aufgrund der vollständigen C5-Inhibition sowie der erwarteten gesteigerten Adhärenz (engl. patienten compliance) vermag die Therapie mit Ravulizumab eine intravaskuläre Hämolyse bestmöglich zu verhindern.

Durch die Zulassung von Ravulizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet kann der therapeutische Bedarf nach einer patientenindividuellen Therapie, die durch eine optimale Wirkstoffkonzentration eine zuverlässige C5-Komplementinhibition und damit den Schutz vor einer erneuten Exazerbation der PNH-Erkrankung bei gleichzeitig längeren Dosierungsintervallen gewährleistet, nun auch für pädiatrische Patienten mit PNH gedeckt werden.

Tabelle 4-9: Körpergewichtsabhängiges Dosierungsschema von Ravulizumab bei der Initial- sowie der Erhaltungsdosis (1)

Körpergewicht	**Initialdosis [a]**	**Erhaltungsdosis [b]**	**Dosierungsintervall in der Erhaltungsphase**
≥ 10 kg bis < 20 kg	600 mg	600 mg	Alle 4 Wochen
≥ 20 kg bis < 30 kg	900 mg	2.100 mg	Alle 8 Wochen
≥ 30 kg bis < 40 kg	1.200 mg	2.700 mg	Alle 8 Wochen
≥ 40 kg bis < 60 kg	2.400 mg	3.000 mg	Alle 8 Wochen
≥ 60 kg bis < 100 kg	2.700 mg	3.300 mg	Alle 8 Wochen
≥ 100 kg	3.000 mg	3.600 mg	Alle 8 Wochen

a: Die Initialdosis wird einmalig verabreicht.
b: Die erste Erhaltungsdosis wird zwei Wochen nach der Initialdosis verabreicht.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Derzeit ist neben Ravulizumab der Komplementinhibitor Eculizumab (Soliris®, Alexion Europe SAS) die einzige andere in Deutschland zugelassene, zielgerichtete medikamentöse Behandlungsmöglichkeit im Anwendungsgebiet PNH (1, 17). Eculizumab wurde 2007 EU-weit als Arzneimittel für seltene Leiden („Orphan-Arzneimittel“) für die Behandlung von Erwachsenen mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) zugelassen. Im Jahr 2013 folgte die entsprechende EU-weite Zulassung von Eculizumab für Kinder und Jugendliche mit PNH (18). Der klinische Nutzen ist bei Patienten mit Hämolyse, zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität, nachgewiesen, unabhängig von der Transfusionshistorie (17).

Eculizumab wirkt als C5-Komplementinhibitor und wird gemäß der Zulassung außerdem zur Behandlung von Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen mit aHUS sowie zur Behandlung von refraktärer generalisierter Myasthenia gravis (gMG) bei Acetylcholinrezeptor (AChR)-Antikörper-positiven erwachsenen Patienten wie auch der Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) bei erwachsenen Patienten, die anti-Aquaporin-4 (AQP4)-Antikörper-positiv sind und einen schubförmigen Krankheitsverlauf zeigen, angewendet (17).

Der klinische Nutzen von Eculizumab bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit PNH wurde in verschiedenen Studien nachgewiesen (11, 17, 19-21). Zur Behandlung der PNH wird Eculizumab sowohl von deutschen als auch internationalen Experten empfohlen (22-25). Auch die aktuelle medizinische Leitlinie für PNH der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), der Österreichischen Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie (OeGHO), der Schweizerische Gesellschaft für Hämatologie (SGH) und der Schweizerischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (SGMO) empfiehlt Eculizumab oder Ravulizumab in Kombination mit supportiven Maßnahmen als Standardtherapie zur Behandlung aller symptomatischen hämolytischen PNH-Patienten,

insbesondere bei Komplikationen wie Hämolyse-bedingtem Transfusionsbedarf, nach stattgehabten thromboembolischen Ereignissen, PNH-assoziierter Niereninsuffizienz, abdominellen Schmerzkrisen oder anderen schwerwiegenden PNH-bedingten Symptomen (10).

Im Anwendungsgebiet der PNH bei erwachsenen Patienten fand bereits eine frühe Nutzenbewertung statt (Verfahrensnummer 476). Für dieses Verfahren erfolgte ein Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2018-B-223) nach § 8 AM-NutzenV, in welchem Eculizumab vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wurde (6).

Tabelle 4-10: Dosierungsschema von Eculizumab bei der Initial- sowie der Erhaltungsdosis zur Behandlung der PNH (17).

Körpergewicht	**Initialdosis [a]**	**Erhaltungsdosis**	**Dosierungsintervall in der Erhaltungsphase**
≥ 5 kg bis < 10 kg	300 mg [1x]	300 mg	Alle 3 Wochen (beginnend in Woche 2)
≥ 10 kg bis < 20 kg	600 mg [1x]	300 mg	Alle 2 Wochen (beginnend in Woche 2)
≥ 20 kg bis < 30 kg	600 mg [2x]	600 mg	Alle 2 Wochen (beginnend in Woche 3)
≥ 30 kg bis < 40 kg	600 mg [2x]	900 mg	Alle 2 Wochen (beginnend in Woche 3)
≥ 40 kg	600 mg [4x]	900 mg	Alle 2 Wochen (beginnend in Woche 5)
a: Die Initialdosis wird einmal wöchentlich verabreicht. Die Häufigkeit der Initialdosis ist abhängig vom Körpergewicht des Patienten [1x, 2x oder 4x].			

Auch die Verabreichung von Eculizumab erfolgt als intravenöse Infusion. Das Dosierungsschema von Eculizumab ist in Tabelle 4-10 dargestellt. Das Dosierungsschema besteht aus einer einwöchigen (bei Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 5 kg bis < 20 kg), zweiwöchigen (bei Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 20 kg bis < 40 kg) bzw. vierwöchigen Initialisierungsphase (bei Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg), wobei die Patienten jeweils wöchentlich eine Eculizumab-Infusion erhalten. Während der Initialisierungsphase werden pädiatrischen PNH-Patienten mit ≥ 5 kg bis < 10 kg Körpergewicht einmalig 300 mg Eculizumab pro Infusion verabreicht und Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 10 kg werden wöchentlich mit 600 mg Eculizumab pro Infusion behandelt.

Bedingt durch die terminale Halbwertszeit des Antikörpers von 11,3 ± 3,4 Tagen, sind in der anschließenden Erhaltungsphase für die meisten Patienten Dosierungsintervalle von zwei Wochen notwendig (13, 26, 27). In der Erhaltungsphase werden Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 5 kg bis < 10 kg ab Woche 2 dreiwöchentlich bzw. von ≥ 10 kg bis

< 20 kg ab Woche 2 zweiwöchentlich jeweils 300 mg Eculizumab verabreicht. Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 20 kg bis < 30 kg erhalten ab Woche 3 zweiwöchentlich jeweils 600 mg Eculizumab, während Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 30 kg bis < 40 kg ab Woche 3 zweiwöchentlich jeweils 900 mg Eculizumab bekommen. Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 40 kg werden ab Woche 4 zweiwöchentlich jeweils 900 mg verabreicht. Die Behandlung ist als lebenslange Behandlung empfohlen (17).

Endpunkte

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ravulizumab zur Behandlung von Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) bei Kindern (< 18 Jahren) werden folgende patientenrelevante Endpunkte herangezogen:

Mortalität

Die Mortalität wurde in den Studien als Gesamtmortalität im Rahmen der Erfassung von unerwünschten Ereignissen untersucht.

Morbidität

Es wurden folgende Endpunkte der Kategorie Morbidität erhoben und in diesem Nutzendossier dargestellt:

- Hämolyse: Hämolytische Aktivität bestimmt anhand der Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline (erhoben in beiden Studien) und des Patientenanteils mit LDH-Normalisierung bzw. annähernder LDH-Normalisierung (beides nur erhoben in Studie ALXN1210-PNH-304)

- Patientenanteil mit Durchbruchhämolysen (erhoben in beiden Studien)

- Transfusionsvermeidung: Gesamtzahl transfundierter Erythrozytenkonzentrate (EK) (erhoben in beiden Studien) und Patientenanteil mit Transfusionsvermeidung (nur erhoben in Studie ALXN1210-PNH-304)

- Hämoglobin-Stabilisierung (nur erhoben in Studie ALXN1210-PNH-304): Veränderung des Hämoglobin-Spiegels relativ zur Baseline und Patientenanteil mit Hämoglobin-Stabilisierung

- Fatigue (nur erhoben in Studie ALXN1210-PNH-304): Veränderung des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert (engl. Pediatric Functional Assessment of Chronic Illness Therapy, subscale Fatigue) relativ zur Baseline und Patientenanteil mit einer klinisch relevanten Verbesserung im Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert

Lebensqualität

In der Studie ALXN1210-PNH-304 wurde die Fatigue-Subskala des FACIT erhoben. Diese Ergebnisse wurden im Endpunkt Fatigue der Kategorie Morbidität dargestellt.

Sicherheit

- Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE) und schweren unerwünschten Ereignissen (SUE), inklusive der Inzidenz schwerer unerwünschter vaskulärer Ereignisse (MAVE) (erhoben in beiden Studien)

- Immunogenität von gegen den Wirkstoff oder das Arzneimittel gerichteten Antikörpern (engl. anti drug antibodies, ADA bzw. human anti-human antibodies, HAHA) (erhoben in beiden Studien)

Studientypen

ALXN1210-PNH-304 ist eine laufende, einarmige, offene, multizentrische Studie der Phase 3 zur Evaluation der Wirksamkeit, Sicherheit, Pharmakokinetik (PK) und Pharmakodynamik (PD) von Ravulizumab zur intravenösen Infusion bei pädiatrischen PNH-Patienten (< 18 Jahre). Die Studie besteht aus einer bis zu 28 Tage (4 Wochen) langen Screening-Phase, einer anschließenden 26-wöchigen initialen Evaluationsperiode und einer bis zu 4 Jahre langen Extensionsperiode. Insgesamt wurden 12 Patienten, wovon 4 Komplementinhibitor-naiv, d.h. zuvor nicht mit einem Komplementinhibitor therapiert worden waren (Kohorte 1) und 8 bereits für mindestens sechs Monate mit Eculizumab vorbehandelt worden waren (Kohorte 2) gescreent, in die Studie eingeschlossen und mit der Studienmedikation behandelt. Es gab keine Patienten, die im Screening oder während der 26-wöchigen primären Evaluationsperiode aus der Studie ausgeschlossen wurden. Alle 12 Patienten beendeten die 26-wöchige primäre Evaluationsperiode und setzten die Studie in der Extensionsperiode fort. Zum Zeitpunkt des verfügbaren Datenschnitts hatte noch kein Patient die Extensionsperiode abgeschlossen oder frühzeitig verlassen.

M07-005 ist eine abgeschlossene, einarmige, offene, multizentrische Studie der Phase 1/2 zur Evaluation der Wirksamkeit, Sicherheit, Pharmakokinetik (PK) und Pharmakodynamik (PD) der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab zur intravenösen Infusion bei pädiatrischen PNH-Patienten (2 Jahre bis < 18 Jahren). Die Studie bestand aus einer bis zu 14 Tage (2 Wochen) andauernden Screening-Phase und einer anschließenden 12-wöchigen Behandlungsperiode, die in eine Initialisierungs- sowie eine Erhaltungsphase unterteilt war. Nach der 12-wöchigen Behandlungsperiode konnten die Patienten im Ermessen des Prüfarztes oder des gesetzlichen Vertreters im Rahmen einer Follow-up Periode weiterhin Eculizumab (Soliris®) erhalten und wurden in diesem Fall in das internationale PNH-Register aufgenommen. Patienten, die mit Abschluss der Studie die Eculizumab-Behandlung nicht fortsetzten, wurden in vier Visiten über acht Wochen auf Anzeichen und Symptome einer schweren Hämolyse untersucht. Insgesamt wurden 7 Patienten in die Studie eingeschlossen und mit der Studienmedikation behandelt. Es gab keine Patienten, die während der 12-wöchigen Behandlungsperiode aus der Studie ausgeschlossen wurden. Alle 7 Patienten schlossen die Behandlungsperiode ab.

Dabei ist insbesondere die Kohorte 1 der Studie ALXN1210-PNH-304 vergleichbar mit der Gesamtpopulation der Studie M07-005, da es sich wie beschrieben jeweils um Komplementinhibitor-naive Patienten handelt, die somit durch ihre zur Baseline

behandlungsbedürftigen hämolytischen PNH vergleichbare klinische Baseline-Charakteristika aufwiesen. Für die Kohorte 2 liegen jedoch keine adäquaten Vergleichsdaten für die zweckmäßige Vergleichstherapie vor, sodass die Ergebnisse der Kohorte 2 im Nutzendossier ergänzend deskriptiv dargestellt wurden.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Im vorliegenden Dossier soll das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens für das Arzneimittel Ravulizumab zur Behandlung der sehr seltenen Erkrankung PNH bei Kindern (< 18 Jahren) auf Grundlage der zur Zulassung eingereichten Studie ALXN1210-PNH-304 beschrieben werden. Da zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit des zu bewertenden Arzneimittels Ravulizumab lediglich eine offene, einarmige klinische Studie vorlag und daher die Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab auf Basis von deskriptiven Vergleichen erfolgt, wurde jeweils eine systematische Literaturrecherche für Ravulizumab sowie die zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab durchgeführt. So wurde ein vollständiger Studienpool auch außerhalb der Zulassungsstudien bzw. der Studien des pharmazeutischen Unternehmers sichergestellt. Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion dieser Studien sind im Folgenden dargestellt. Es wurden nur Studien eingeschlossen, die alle Einschlusskriterien, aber keines der Ausschlusskriterien erfüllten.

Studienpopulation

Die Studienpopulation umfasst pädiatrische Patienten (< 18 Jahre) mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH). Mindestens 80 % der Studienpopulation sollte der Zulassungspopulation von Ravulizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet entsprechen und mindestens ein Teil der Studienpopulation sollte in einem Gesundheitssystem untersucht und behandelt worden sein, das mit dem deutschen Versorgungskontext vergleichbar ist.

Intervention

Die Intervention, für die das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens dargestellt werden soll, ist die intravenöse Gabe von Ravulizumab entsprechend der Produktinformation.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde die erste und einzige für Kinder mit PNH zugelassene medikamentöse Behandlung Eculizumab (Soliris®) bestimmt.

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

Aufgrund des offenen, einarmigen Designs der Zulassungsstudien mit Ravulizumab und der sich daraus ergebenden Notwendigkeit deskriptiver Vergleiche wurden keine Einschränkungen hinsichtlich des Studiendesigns vorgenommen. Im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche für Ravulizumab und die zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab wurde aufgrund der hohen initialen Trefferzahl eine Einschränkung auf klinische Studien vorgenommen (siehe Anhang 4-A). Für diese Einschränkung wurde der validierte Filter für kontrollierte nicht-randomisierte Studien nach Waffenschmidt (2020) mit einer Erweiterung zum Auffinden von nicht-kontrollierten Studien verwendet (28).

Ein- und Ausschlusskriterien

Tabelle 4-11: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Kürzel	Kriterium	Einschlussgrund	Ausschlussgrund
A1	Studienpopulation	Pädiatrische Patienten (< 18 Jahre) mit (behandlungsbedürftiger hämolytischer) PNH, mindestens 80 % der Studienpopulation entsprechen der Zulassungspopulation von Ravulizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet Mindestens ein Teil der Studienpopulation wurde in einem mit dem deutschen Versorgungskontext vergleichbaren Gesundheitssystem untersucht und behandelt Die in Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab untersuchten Patienten weisen basierend auf den Ein- und	Andere Patientenpopulation

Kürzel	Kriterium	Einschlussgrund	Ausschlussgrund
		Ausschlusskriterien eine ausreichende Vergleichbarkeit mit mindestens einer der in den Ravulizumab-Studien untersuchten Populationen auf	
A2	Prüfintervention	Intravenöse Gabe von Ravulizumab (zu bewertendes Arzneimittel) oder Eculizumab (zweckmäßige Vergleichstherapie) nach aktuell gültiger Produktinformation	Andere Prüfintervention oder Applikationsform
A3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung	
A4	Endpunkte	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes der Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Sicherheit/ Verträglichkeit	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
A5	Studientyp	Klinische Studien mit PNH-Patienten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab müssen eine ausreichende Vergleichbarkeit mit mindestens einer der eingeschlossenen Ravulizumab-Studien hinsichtlich Studienqualität und Studiendesign aufweisen	Tierexperimentelle Studien, *in vitro* Studien, Fallstudie, nicht systematische Reviews, Beobachtungsstudien, klinische Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab ohne ausreichende Vergleichbarkeit mit mindestens einer der eingeschlossenen Ravulizumab-Studien
A6	Studiendauer	Keine Einschränkungen	
A7	Sprache	Englische oder deutsche Sprache	Andere Sprachen
A8	Publikationstyp	Volltextpublikation mit primären Studiendaten, Studienberichte oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister verfügbar	Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten, keine Studienberichte oder kein 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 (inklusive „in-process & other non-indexed citations) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

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

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

Um zur Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab zur Behandlung der sehr seltenen Erkrankung PNH bei Kindern (< 18 Jahren) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab jegliche verfügbare Evidenz zu berücksichtigen, erfolgte am 12. August 2021 jeweils eine bibliografische Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel Ravulizumab und die zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE über die Suchoberfläche Dialog sowie im Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Für jede Datenbank wurden die Suchstrategien und Suchbegriffe angewendet, die in Anhang 4-A1 beschrieben sind.

Für die Suche in der Datenbank CENTRAL wurden keine Einschränkungen vorgenommen. Zur Identifikation von RCT in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurde jeweils der Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. (2006) eingesetzt (29). Alle nicht als RCT identifizierten Publikationen wurden als weitere Untersuchungen in Betracht gezogen. Im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche für Ravulizumab und die zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab wurde aufgrund der hohen initialen Trefferzahl eine Einschränkung auf klinische Studien vorgenommen (siehe Anhang 4-A1). Für diese Einschränkung wurde der validierte, vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) publizierte Filter für kontrollierte nicht-randomisierte Studien nach Waffenschmidt (2020) mit einer Erweiterung zum Auffinden von nicht-kontrollierten Studien verwendet (28). In den Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurde die Suche jeweils auf englisch- und deutschsprachige Publikationen bzw. in EMBASE zusätzlich auf Publikationen mit Ausnahme von Konferenz-Abstracts bis einschließlich 2017 eingeschränkt. Im Anschluss wurden die Treffer der Datenbanken MEDLINE und EMBASE händisch sortiert, um eine Unterteilung der Treffer nach RCT und weiteren Untersuchungen vorzunehmen. Dabei wurden RCT u.a. anhand der üblichen Suchbegriffe wie „placebo“, „blind“ und „random“ sowie anhand des in den Datenbanken hinterlegten Artikeltyps identifiziert. Die Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab und für RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab sind im Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt. Die entsprechenden Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche für weitere Untersuchungen mit Ravulizumab bzw. für weitere Untersuchungen mit Eculizumab sind im Abschnitt 4.3.2.3.1 gezeigt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern /

Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

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

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

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

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

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

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

Für die Identifikation von relevanten Studien wurde die Studiensuche in Studienregistern gemäß den Vorgaben zur Nutzendossiervorlage des G-BA durchgeführt. Die Recherche in Studienregistern erfolgte zwischen dem 25. und 28. August 2021 in den Studienregistern clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO, apps.who.int/trialsearch), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) sowie in dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html).

Die Suche erfolgte jeweils separat nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab (Ultomiris®) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab (Soliris®) zur Behandlung von 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 dargestellt. Die Recherchen in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU-CTR und ICTRP sind in Modul 5 dokumentiert.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

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

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

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

Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA (www.g-ba.de/sys/suche/?suchbegriff) wurde am 08. September 2021 nach den oben beschriebenen Vorgaben durchgeführt. Es wurde jeweils eine Suche nach dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab (verwendete Suchbegriffe: Ravulizumab, Ultomiris, ALXN1210) und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab (verwendete Suchbegriffe: Eculizumab, Soliris) vorgenommen. Dabei wurden alle Treffer im Suchbereich Nutzenbewertungsverfahren gesichtet. Unter der Vorgangsnummer 2019-08-01-D-463 wurden potenziell relevante Studien für die Nutzenbewertung von Ravulizumab in der Indikation PNH gefunden. Diese Studien beziehen sich jedoch auf die Therapie von erwachsenen PNH-Patienten mit Ravulizumab bzw. Eculizumab und sind somit für das vorliegende Anwendungsgebiet bei pädiatrischen Patienten (< 18 Jahre) nicht relevant. Keine der durch die zuvor erfolgte bibliographische Literaturrecherche und die Studienregistersuche zur Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet nach den Kriterien im Abschnitt 4.2.2 als relevant erachteten Studien ALXN1210-PNH-304 und M07-005 konnte auf der Internetseite des G-BA identifiziert werden.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Bibliografische Literaturrecherche

Die Selektion der im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen erfolgte in mehreren Schritten: Zunächst wurden alle Duplikate eliminiert. Anschließend wurden alle potenziell relevanten Studien anhand des Titels und Abstracts der Publikation identifiziert. Schließlich wurden die übrigen potenziell relevanten Studien anhand der Volltextpublikationen gesichtet. Dabei wurden die Studien auf ihre potenzielle Relevanz zur Beantwortung der Fragestellung unter Verwendung der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Abschnitt 4.2.2) von zwei Personen unabhängig voneinander bewertet. Eventuelle Abweichungen der Bewertungen wurden durch Diskussion beider Personen geklärt, es wurde ein Konsens gebildet und entsprechend dokumentiert. Nach der

Sichtung aller als potenziell relevant beurteilten Volltexte wurde schließlich eine vollständige Liste der relevanten eingeschlossenen Treffer/ Studien erstellt.

Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Die Ergebnisse der einzelnen Studienregister wurden zunächst anhand von bestimmten Identifizierungsmerkmalen (z.B. NCT-Nummer) identifiziert und bezeichnet. Im Anschluss wurden die Studien von zwei voneinander unabhängigen Personen anhand der oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien bewertet (vgl. Abschnitt 4.2.2). Diskrepanzen bei den Bewertungen der einzelnen Studien wurden im Konsens der beiden Personen gelöst.

Suche auf der Internetseite des G-BA

Alle Ergebnisse im Suchbereich Nutzenbewertungsverfahren wurden von zwei Personen unabhängig voneinander geprüft. Dabei wurden insbesondere das Module 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, IQWiG-Nutzenbewertungen sowie Beschlüsse des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentationen gesichtet und die darin dargestellten Studien unter Verwendung der festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Abschnitt 4.2.2) auf ihre potenzielle Relevanz zur Beantwortung der Fragestellung bewertet. Dabei kam es zu keinen Abweichungen zwischen den bewertenden Personen.

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.

Weitere Untersuchungen

Bei der Ravulizumab-Studie ALXN1210-PNH-304 sowie der Studie M07-005 mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab handelt es sich um offene, einarmige Interventionsstudien, die mit einem hohen Risiko der Verzerrung einhergehen. Damit muss generell von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden. Nicht randomisierten vergleichenden Studien wird eine geringe qualitative Ergebnissicherheit zugeschrieben. Dennoch wurden auf Endpunktebene endpunktspezifische Aspekte (Umsetzung des ITT-Prinzips, ergebnisgesteuerte Berichterstattung, sonstige Aspekte) beurteilt.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der für die Nutzenbewertung relevanten weiteren Untersuchungen (ALXN1210-PNH-304 und M07-005) erfolgte 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 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

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

unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

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

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ravulizumab erfolgt anhand der offenen, einarmigen und multizentrischen Phase 3-Studie ALXN1210-PNH-304 im Vergleich zu der offenen, einarmigen und multizentrischen Studie M07-005 mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab. Für diese Studien war das Unternehmen Alexion Pharmaceutical Inc. Sponsor. Die Ergebnisse dieser Studien werden in dem Abschnitt 4.3.2.3.3 als einfacher, deskriptiver Vergleich beschrieben, welchem somit auch die Ergebnisse der einzelnen Studien zu entnehmen sind.

Patientencharakteristika

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

Demografische Charakteristika der Studienpopulation

In den Studien ALXN1210-PNH-304 und M07-005 wurden jeweils folgende demografische Charakteristika berichtet:

- Alter bei erster Infusion der Studienmedikation
- Geschlecht
- Ethnizität
- Körpergewicht zur Baseline
- Body Mass Index (BMI) zur Baseline
- Körpergröße zur Baseline

Krankheitscharakteristika der Studienpopulation

In den Studien ALXN1210-PNH-304 und M07-005 wurden jeweils folgende Krankheitscharakteristika berichtet:

- PNH-Klongröße zur Baseline (ALXN1210-PNH-304) bzw. zum Screening und zur Baseline (M07-005)

- Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (EK) innerhalb der letzten 12 Monate (ALXN1210-PNH-304) bzw. zu einem beliebigen Zeitpunkt vor der ersten Dosis der Studienmedikation (M07-005)

- LDH-Konzentration zur Baseline (ALXN1210-PNH-304) bzw. zum Screening und zur Baseline (M07-005)

- Hämoglobin-Spiegel zur Baseline (ALXN1210-PNH-304) bzw. zum Screening und zur Baseline (M07-005)

- Vorgeschichte von schweren unerwünschten vaskulären Ereignissen (engl. major adverse vascular events, MAVE)

In der Studie ALXN1210-PNH-304 wurden zusätzlich noch folgende Krankheitscharakteristika berichtet:

- Alter bei PNH-Diagnose

- Methode der initialen PNH-Diagnose

- Zeitraum zwischen Diagnose und Einverständniserklärung zur Studienteilnahme

- PNH-Symptome zu einem beliebigen Zeitpunkt vor Einverständniserklärung zur Studienteilnahme

- PNH-assoziierte Beschwerden zu einem beliebigen Zeitpunkt vor Einverständniserklärung zur Studienteilnahme

Patientenrelevante Endpunkte

Tabelle 4-12: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte mit Ravulizumab und Eculizumab (zweckmäßige Vergleichstherapie) aus weiteren Untersuchungen

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	ALXN1210-PNH-304	M07-005
Mortalität	Tod	Inzidenz von Tod	X	X
Morbidität	Hämolyse	Veränderung des LDH-Spiegels	X^2	X^2
		Patientenanteil mit LDH-Normalisierung	X^2	–
	Durchbruchhämolyse	Inzidenz von Durchbruchhämolysen	X^2	X^V
	Transfusionsvermeidung	Gesamtzahl transfundierter EK	X^2	X^V
		Patientenanteil mit Transfusionsvermeidung	X^2	–
	Hämoglobin-Stabilisierung	Veränderung des Hämoglobin-Spiegels	X^2	–
		Patientenanteil mit Hämoglobin-Stabilisierung	X^2	–
	Fatigue	Veränderung des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes	X^2	–
		Patientenanteil mit einer klinisch relevanten Verbesserung im Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert	X^2	–
Lebensqualität	–	–	–	–
Sicherheit	UE und SUE	Inzidenz von UE und SUE	X	X
	Immunogenität	ADA/HAHA	X	X
PK/PD Parameter [a]	PK Parameter	Maximale Serumkonzentration und Serumkonzentration von Ravulizumab am Ende eines Dosierungsintervalls	X^1	X^1
	PD Parameter	Serumkonzentration von freiem Komplementfaktor C5	X^1	–

X: Endpunkt wurde erhoben; X^1: primärer Endpunkt; X^2: sekundärer Endpunkt; X^V: andere Variable.

a: Die Ergebnisse zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik sind in Modul 2 dargestellt.

ADA: Anti-drug Antikörper; EK: Erythrozytenkonzentrate; UE: Unerwünschtes Ereignis; HAHA: Human anti-human Antikörper; LDH: Laktatdehydrogenase; PK: Pharmakokinetik; PD: Pharmakodynamik; SUE: Schwerwiegendes UE.

Tabelle 4-12 stellt eine Übersicht aller im Nutzendossier eingeschlossenen Studienendpunkte aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab (ALXN1210-PNH-304) sowie zum deskriptiven Vergleich aller im Nutzendossier eingeschlossenen Studienendpunkte aus weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab (M07-005) dar. Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ravulizumab werden folgende patientenrelevante Endpunkte herangezogen:

Mortalität

Die Mortalität wurde in den Studien als Gesamtmortalität im Rahmen der Erfassung von unerwünschten Ereignissen untersucht.

Morbidität

Es wurden folgende Endpunkte der Kategorie Morbidität erhoben und in diesem Nutzendossier dargestellt:

- Hämolyse: Hämolytische Aktivität bestimmt anhand der Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline (erhoben in beiden Studien) und des Patientenanteils mit LDH-Normalisierung bzw. annähernder LDH-Normalisierung (beides nur erhoben in Studie ALXN1210-PNH-304)

- Patientenanteil mit Durchbruchhämolysen (erhoben in beiden Studien)

- Transfusionsvermeidung: Gesamtzahl transfundierter Erythrozytenkonzentrate (EK) (erhoben in beiden Studien) und Patientenanteil mit Transfusionsvermeidung (nur erhoben in Studie ALXN1210-PNH-304)

- Hämoglobin-Stabilisierung (nur erhoben in Studie ALXN1210-PNH-304): Veränderung des Hämoglobin-Spiegels relativ zur Baseline und Patientenanteil mit Hämoglobin-Stabilisierung

- Fatigue (nur erhoben in Studie ALXN1210-PNH-304): Veränderung des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert (engl. Pediatric Functional Assessment of Chronic Illness Therapy, subscale Fatigue) relativ zur Baseline und Patientenanteil mit einer klinisch relevanten Verbesserung im Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert

Sicherheit

- Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE) und schweren unerwünschten Ereignissen (SUE), inklusive der Inzidenz schwerer unerwünschter vaskulärer Ereignisse (MAVE) (erhoben in beiden Studien)

- Immunogenität von gegen den Wirkstoff oder das Arzneimittel gerichteten Antikörpern (engl. anti drug antibodies, ADA bzw. human anti-human antibodies, HAHA) (erhoben in beiden Studien)

Morbidität

Hämolyse

Bei einer intravaskulären Hämolyse werden, bedingt durch die Zerstörung von Erythrozyten, neben Hämoglobin weitere molekulare Zellkomponenten in den intravaskulären Raum freigesetzt, einschließlich des Enzyms Laktatdehydrogenase (LDH). Während einer intravaskulären Hämolyse sind daher gesteigerte Konzentrationen an LDH im Blut zu finden, sodass eine hämolytische PNH mit einem erhöhten LDH-Spiegel einhergeht (26, 30). Die LDH-Konzentration im Serum dient als biochemischer Marker für das Vorliegen und den Schweregrad einer intravaskulären Hämolyse und wird von klinischen Experten in nationalen sowie internationalen Publikationen als solcher empfohlen (4, 26, 30, 31). Die LDH-Konzentration ist auch in der medizinischen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) als obligater Parameter zur Diagnose einer PNH sowie als wichtiges Kriterium zur Einordnung der hämolytischen Aktivität bei der Diagnose und der Verlaufskontrolle der PNH festgelegt (10). Dementsprechend wurde der Endpunkt Hämolyse in der Studie ALXN1210-PNH-304 zur Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab bei pädiatrischen PNH-Patienten und der im deskriptiven Vergleich dargestellten Studie M07-005 zur Wirksamkeit und Sicherheit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab bei pädiatrischen PNH-Patienten, anhand des LDH-Spiegels operationalisiert. In den beiden zuvor genannten Studien wurde die Veränderung der LDH-Konzentration relativ zur Baseline im zeitlichen Verlauf erhoben. In den Studien ALXN1210-PNH-304 und M07-005 wurde die Serumkonzentration von LDH in Zentrallaboratorien unter Verwendung etablierter und allgemein anerkannter Methoden analysiert (32, 33).

Eine um das ≥ 1,5-fache der Obergrenze des Normalbereichs (engl. upper limit of normal, ULN) erhöhte LDH-Konzentration ist charakteristisch für eine bestehende hämolytische Aktivität eines PNH-Patienten (4, 26, 31) und war somit für die Kohorte der Komplementinhibitor-naiven Patienten (Kohorte 1), d.h. nicht mit Eculizumab vorbehandelten Patienten, ein Einschlusskriterium in der Studie ALXN1210-PNH-304. Ein LDH-Spiegel von ≥ 1,5-fach der ULN korreliert sowohl bei erwachsenen als auch pädiatrischen Patienten direkt mit einem erhöhten Thrombose- und Mortalitätsrisiko (5, 34-36). Bei PNH-Patienten mit einer um das ≥ 1,5-fache der ULN erhöhten LDH-Konzentration konnte außerdem eine statistisch signifikant höhere Prävalenz an Dyspnoe, Hämoglobinurie, abdominellen Schmerzen und Brustschmerzen, skleralem Ikterus und Dysphagie gezeigt werden als bei Patienten mit entsprechend niedrigerem LDH-Spiegel (5). Zusammen mit einer ausgeprägten Fatigue, deren Schwere sich linear zu dem Ausmaß der hämolytischen Aktivität einer PNH verhält, lassen sich diese PNH-assoziierten Symptome ursächlich auf die Hämolyse zurückführen (10, 37).

Entsprechend der hohen medizinischen Bedeutung einer LDH-Konzentration von ≥ 1,5-fach der ULN, wurde in der Studie ALXN1210-PNH-304 in Responderanalysen sowohl der Anteil an Patienten mit einer LDH-Konzentration von < 1,5-fach der ULN (annähernde Normalisierung) als auch < ULN (Normalisierung) im zeitlichen Verlauf unter der Behandlung mit Ravulizumab betrachtet. Bei gesunden Menschen liegt der Serumspiegel von LDH im Referenzbereich von 105 bis 333 U/L (engl. units per liter), wobei die ULN innerhalb dieser

Grenzen bei Kindern und Heranwachsenden mit absteigendem Alter zunimmt und sich auch in Abhängigkeit des Geschlechts unterscheidet. Zudem wird in der Altersgruppe der unter sechsjährigen Kinder die zuvor benannte ULN von 333 U/L in manchen Fällen überschritten (31, 38). In der Studie ALXN1210-PNH-304 wurden die ULN des LDH-Spiegels in Abhängigkeit von Parametern wie Alter und Geschlecht des Patienten verwendet, wobei Referenzwerte zwischen 220 U/L und 290 U/L zur Anwendung kamen.

Aus der chronischen Hämolyse einer unbehandelten PNH resultieren häufig schwere und anhaltende Anämien. 88 % aller PNH-Patienten weisen bereits zu Beginn ihrer Diagnose Anzeichen einer Anämie auf (39) (40). Schwere und anhaltende Anämien bei Kindern sind dafür bekannt, zu einem verzögerten Wachstum sowie zu Langzeitfolgen der neuronalen Entwicklung, verbunden mit einem langfristigen Risiko für eine verminderte kognitive, motorische und sozial-emotionale Entwicklung führen zu können. Die benannten Langzeitfolgen wurden für anhaltende Eisenmangel-Anämien beschrieben (41, 42). Durch die chronische Hämolyse bei einer PNH und der daraus resultierenden Hämoglobinurie, die mit einer stetigen Eisenausscheidung verbunden ist, kann ein signifikanter Eisenmangel sowohl bei erwachsenen als auch pädiatrischen PNH-Patienten auftreten. Dabei sind 76 % aller Patienten mit einer hämolytischen PNH bei Vorstellung von Eisenmangel betroffen (26, 43, 44). Darüber hinaus sind auch bei der Erkrankung Thalassaemia major, bei der es genetisch bedingt, ähnlich einer PNH, zu einem frühzeitigen Abbau von Erythrozyten kommt, regelmäßig Wachstumsstörungen und eine verzögerte Pubertät pädiatrischer Patienten beschrieben (41). Chronischer Eisenmangel im Rahmen einer Eisenmangel-Anämie beeinflusst während der Entwicklungsschübe des Gehirns u.a. dessen Monoamin-Metabolismus, welcher bei Kindern und Heranwachsenden besonders aktiv und von hoher Bedeutung für die Entwicklung des zentralen Nervensystems ist, als auch die Neurotransmission und die Myelinisierung von Nervenzellen (41, 42, 45). Somit stellt die der hämolytischen Anämie einer PNH zugrundeliegende chronische Hämolyse pädiatrischer PNH-Patienten, die sich wie oben beschrieben über den LDH-Wert quantifizieren lässt, einen direkten Risikofaktor für deren Wachstum und ihre langfristige neuronale und kognitive Entwicklung dar. Die kontinuierliche Überwachung des LDH-Spiegels ist daher insbesondere bei pädiatrischen PNH-Patienten ein besonders relevantes Instrument, um auch langfristige Schäden bereits vor deren Auftreten abwenden zu können.

Zusammenfassend besitzt der LDH-Spiegel eine große klinische Bedeutung für die Diagnostik der PNH und die Überwachung des Krankheitsverlaufs bzw. der therapeutischen Wirksamkeit eines Komplementinhibitors. Der Parameter LDH dient der Feststellung und Einordnung der Schwere der hämolytischen Aktivität, da viele erkrankungsspezifische Symptome und Risiken der PNH direkt aus der Hämolyse resultieren und dadurch entsprechende Manifestationen mit einem erhöhten LDH-Spiegel korrelieren. Somit handelt es sich bei dem Endpunkt Hämolyse, operationalisiert anhand des LDH-Spiegels, aus Sicht der Alexion Pharma Germany GmbH um einen validen, klinisch hochbedeutsamen und patientenrelevanten Endpunkt zur Erfassung der Morbidität von pädiatrischen Patienten mit PNH.

Durchbruchhämolyse

In der Studie ALXN1210-PNH-304 wurde eine Durchbruchhämolyse definiert als mindestens ein neu auftretendes oder sich verschlimmerndes 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 (engl. major adverse vascular event, MAVE, z.B. Thrombosen, näher definiert unter dem Punkt Sicherheit), Dysphagie oder erektile Dysfunktion. Gleichzeitig zu dem Auftreten oder der Verschlechterung mindestens eines dieser Symptome musste bei Komplementinhibitor-naiven Patienten ein um das ≥ 2-fache der ULN erhöhter LDH-Spiegel vorliegen nach vorheriger Reduktion der LDH-Konzentration auf das < 1,5-fache der ULN unter Therapie. Auch bei mit Eculizumab vorbehandelten Patienten mit hierdurch bei Studieneintritt stabilisiertem LDH-Spiegel musste zusätzlich zu dem Auftreten oder der Verschlechterung mindestens eines der vorbenannten Symptome, der LDH-Spiegel auf das ≥ 2-fache der ULN ansteigen. Die ULN der LDH-Konzentration wurde in Abhängigkeit von Parametern wie Alter und Geschlecht des Patienten individuell festgelegt (220 U/L – 290 U/L). Damit erfolgte in der Studie ALXN1210-PNH-304 eine klinisch präzise und definierte Erfassung des Endpunkts Durchbruchhämolyse mit einer hohen Reliabilität. Das Auftreten von Durchbruchhämolysen wurde in der Studie M07-005 anhand der LDH-Konzentration (LDH > ULN) und/oder PNH-assoziierten Symptomen im Ermessen des behandelnden Prüfarztes festgestellt. In den Studien ALXN1210-PNH-304 und M07-005 wurde die Serumkonzentration von LDH in Zentrallaboratorien unter Verwendung etablierter und allgemein anerkannter Methoden analysiert (32, 33).

Das Risiko einer potenziell lebensbedrohlichen Durchbruchhämolyse kann bei einer unvollständigen C5-Inhibition während der Behandlung mit einem Komplementinhibitor auftreten (10, 34, 46). Die Definition der Durchbruchhämolyse in der Studie ALXN1210-PNH-304 wurde anhand von publizierter Fachliteratur und Konsultation mit medizinischen Experten im Bereich der PNH-Therapie etabliert und fand bereits Anwendung in vorhergehenden Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab bei erwachsenen PNH-Patienten (12, 16, 47). Ähnlich einer Hämolyse, erfolgt bei einer Durchbruchhämolyse jedoch ein plötzlicher Anstieg der LDH-Konzentration (10, 48). Dies kann durch ein Komplement-aktivierendes Ereignis (engl. complement amplifying condition, CAC), wie eine Infektion, oder eine ineffiziente C5-Hemmung bedingt sein, welches zu einem Wiederkehren der hämolytischen Aktivität führt (49). Eine um das ≥ 1,5-fache der ULN erhöhte LDH-Konzentration ist bereits charakteristisch für eine bestehende hämolytische Aktivität mit vielen verbundenen, teils lebensbedrohlichen, Symptomen für den Patienten, die mit einer hohen Krankheitslast einhergehen. Die LDH-Konzentration bei PNH-Patienten mit klinischen Anzeichen und Symptomen einer Hämolyse liegt regelmäßig bei dem 2- bis 10-fachen der ULN (4). Eine Durchbruchhämolyse ist per Definition mit mindestens einem Hämolyse-bedingten Symptom verbunden, wobei sie jedoch auch mehrere unerwünschte klinische Manifestationen verursachen kann. Tritt bei PNH-Patienten unter Therapie eine Durchbruchhämolyse auf, besteht das Risiko von klinisch relevanten Komplikationen, wie z.B. einer hämolytischen Krise, welche teils eine Hospitalisation des Patienten erfordert (4, 10, 16, 49).

In der Studie ALXN1210-PNH-304 wurde der Anteil an Patienten bestimmt (Responderanalyse), bei denen im Studienverlauf unter Behandlung mit einem Komplementinhibitor eine Hämolyse in Kombination mit PNH-Symptomen auftrat und sie somit entsprechend den oben benannten Kriterien eine Durchbruchhämolyse aufwiesen. Damit repräsentiert der Endpunkt Durchbruchhämolyse eine zwar selten auftretende, aber mitunter schwere krankheitsspezifische Komplikation, die in dieser Form nur bei PNH-Patienten unter Behandlung mit einem Komplementinhibitor auftreten kann, und somit zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit eines Komplementinhibitors von Bedeutung ist.

Die Manifestationen der PNH, die im Kontext einer Durchbruchhämolyse erfasst wurden, sind laut der medizinischen Leitlinie der DGHO sowie führenden klinischen Experten charakteristisch für die Erkrankung PNH (5, 10, 50-52). Die Symptomatik der PNH wurde in der Studie ALXN1210-PNH-304 durch den Prüfarzt eingeschätzt (32).

Insbesondere Symptome wie Brustschmerzen, abdominelle Schmerzen, Fatigue, Verwirrtheit, Kurzatmigkeit sowie erektile Dysfunktion gehen mit einer deutlichen Verringerung der Lebensqualität der Patienten einher (5, 50, 51). Laut Einschätzung des G-BA im Rahmen des Beratungsgespräches gemäß § 8 AM-NutzenV vom 22. Februar 2019 (Beratungsanforderung 2018-B-223) sind die Symptome Schmerzen, Fatigue, Dyspnoe, Dysphagie, Thrombosen, abdominelle Beschwerden und kardiovaskuläre Ereignisse in der Indikation PNH explizit patientenrelevant, wobei sogleich die Symptome einer Hämolyse generell patientenrelevant sind (6). Dies umfasst demnach auch die Symptome Hämoglobinurie, Anämie und erektile Dysfunktion. Diese Hämolyse-bedingten Symptome, welche zur Operationalisierung des Endpunktes Durchbruchhämolyse verwendet wurden, sind auch aus Sicht der Alexion Pharma Germany GmbH patientenrelevant.

Der bei einer Durchbruchhämolyse stark ansteigende LDH-Spiegel korreliert zudem mit einem gesteigerten Risiko thromboembolischer Ereignisse (16, 34, 36), der häufigsten Todesursache aller Patienten mit PNH (3, 53). Etwa 40 % bis 67 % der Todesfälle aller PNH-Patienten mit bekannter Ursache werden durch eine Thromboembolie verursacht, sodass thromboembolische Komplikationen mit einer geringen Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert sind (3, 53). Auch speziell bei pädiatrischen Patienten führen Thrombosen zu klinisch signifikanten Ereignissen, die in den schwersten Fällen den Tod des Patienten bedeuten können (54).

In einem Vergleich zwischen PNH-Patienten einer hämolytischen Kohorte (LDH ≥ 1,5-fach ULN) und einer nicht-hämolytischen Kohorte (LDH < 1,5-fach ULN) des internationalen PNH-Registers wurde festgestellt, dass in der hämolytischen Kohorte die jährliche Rate thrombotischer Ereignisse dreifach erhöht und auch die Mortalität signifikant gesteigert ist (16, 36). Dies deckt sich mit den Ergebnissen einer früheren Auswertung des südkoreanischen PNH-Registers (34). Auch wenn der Einsatz von Komplementinhibitoren die Häufigkeit von auftretenden thromboembolischen Ereignissen bei PNH deutlich reduziert hat, zeigte sich bei erwachsenen sowie pädiatrischen Patienten, dass das Auftreten von schweren unerwünschten vaskulären Ereignissen auch während einer Behandlung mit einem Komplementinhibitor (Eculizumab) eine gelegentlich auftretende erhebliche Komplikation darstellen kann (11, 20, 55). Unter Eculizumab-Behandlung kann es zum Ende des zweiwöchigen

Behandlungsintervalls bei nachlassender Eculizumab-Serumkonzentration, oder auch aufgrund der nicht gewichtsadaptierten Dosierung bei schweren Patienten in der Körpergewichtskategorie oberhalb von 40 kg, in einzelnen Fällen zu einer nachlassenden bzw. unzureichenden C5-Inhibition kommen. Die unzureichende C5-Inhibition korreliert wiederum mit einem erhöhten LDH-Spiegel. Somit ergibt sich aus der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Eculizumab ein verbleibendes Risiko für das Aufkommen thrombotischer Ereignisse sowie der Wiederkehr weiterer PNH-Symptome (12, 47, 49, 56). Der starke Anstieg der hämolytischen Aktivität durch eine Durchbruchhämolyse ist unbedingt zu vermeiden, um die Wiederkehr lebensbedrohlicher thromboembolischer Ereignisse neben weiteren, zuvor beschriebenen PNH-Symptomen zu verhindern. Die Erfassung schwerer unerwünschter vaskulärer Ereignisse im Kontext eines erhöhten LDH-Spiegels einer Durchbruchhämolyse während der Behandlung mit einem Komplementinhibitor ist somit von besonders hoher Patientenrelevanz. Durch deren Erfassung konnte bereits bei erwachsenen PNH-Patienten gezeigt werden, dass Ravulizumab durch seine verbesserten pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften gegenüber Eculizumab ein geringeres Risiko auftretender Durchbruchhämolysen und damit ein geringeres Risiko zurückkehrender, schwerwiegender PNH-Symptome während der Komplementinhibitor-Behandlung besitzt (47).

Laut Einschätzung des G-BA im Rahmen des Beratungsgespräches gemäß § 8 AM-NutzenV vom 22. Februar 2019 (Indikation PNH, Beratungsanforderung 2018-B-223) werden auch die hier zur Charakterisierung einer Durchbruchhämolyse eingeschlossenen schweren unerwünschten vaskulären Ereignisse als patientenrelevant erachtet (6). Eine geringe Anzahl auftretender thromboembolischer Ereignisse bei einer PNH lässt sich jedoch nicht direkt auf die hämolytische Aktivität der Erkrankung zurückführen, da es vermutlich weitere bislang unvollständig verstandene Mechanismen ihrer Entstehung im Kontext einer PNH gibt (3, 36, 57). Um dem Umstand zu begegnen, dass möglicherweise unabhängig von einer Hämolyse, d.h. gemessen an einem erhöhten LDH-Spiegel, schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse bei einer PNH auftreten können, wurden MAVE in der Studie ALXN1210-PNH-304 auch als gesonderter Sicherheitsendpunkt dokumentiert, um deren Auftreten unter Behandlung mit Ravulizumab vollumfänglich zu erfassen.

Durch die Kombination der PNH-typischen Symptomatik in Verbindung mit der Überschreitung des relevanten LDH-Spiegels von $\geq$ 2-fach ULN zur Einschätzung der hämolytischen Aktivität eines Patienten, dient der Endpunkt Durchbruchhämolyse der Erfassung erkrankungsspezifischer Komplikationen der PNH, welche während der Behandlung mit einem Komplementinhibitor bei einer unvollständigen C5-Inhibition auftreten können. Somit dient die Erhebung von Durchbruchhämolysen im vorliegenden Anwendungsgebiet der weiteren Prüfung der Effektivität der C5-Inhibition und der damit verbundenen Wirksamkeit und Sicherheit eines Komplementinhibitors im Behandlungsverlauf. Eine geringere Häufigkeit von Durchbruchhämolysen resultiert in einer Vermeidung erneut auftretender oder sich verschlimmernder PNH-Symptome und mindert auch das Risiko, dass trotz der Komplementinhibitor-Behandlung lebensbedrohliche thromboembolische Ereignisse auftreten. Bei einer Durchbruchhämolyse besteht somit aufgrund der damit verbundenen schweren

Symptomatik akuter Interventionsbedarf, der zur Hospitalisierung des Patienten führen kann. Bei einer weiteren hämatologischen Erkrankung, der Hämophilie A, ist das Auftreten erneuter Blutungen durch eine nachlassende Wirksamkeit der Therapie ebenso mit einem hohen Interventionsbedarf verbunden (58). Daher gilt die Überwachung erneut auftretender Blutungen in Abhängigkeit von ihrer Schwere als patientenrelevant und ist aufgrund des jeweils hohen Interventionsbedarfs vergleichbar zu der Überwachung wiederkehrender schwerer PNH-Symptome bei einer Durchbruchhämolyse (58). Zusammenfassend stellt der Endpunkt Durchbruchhämolyse aus Sicht der Alexion Pharma Germany GmbH einen validen und patientenrelevanten Endpunkt in der Kategorie Morbidität zur Bewertung der Wirksamkeit eines Komplementinhibitors dar.

Transfusionsvermeidung

Transfusionsvermeidung wurde in der Studie ALXN1210-PNH-304 als der Anteil der Patienten definiert, die transfusionsfrei blieben (Responderanalyse). Transfusionsvermeidung wurde somit nur von Patienten erreicht, die bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode von 26 Wochen keine Transfusion erhielten. Weiterhin wurde in der Studie ALXN1210-PNH-304 die Gesamtanzahl an Transfusionen sowie in den Studien ALXN1210-PNH-304 und M07-005 die Gesamtzahl verabreichter Einheiten von Erythrozytenkonzentraten erhoben. Transfusionen wurden bei medizinischem Bedarf im Ermessen des behandelnden Arztes verabreicht (33, 59). Die Transfusion von Erythrozytenkonzentrat ist ein Hauptbestandteil der supportiven Therapie der PNH (10).

Aus der chronischen Hämolyse einer PNH resultieren häufig Anämien. 88 % aller PNH-Patienten weisen bereits zu Beginn ihrer Diagnose Anzeichen einer Anämie auf (39, 40). Erythrozytentransfusionen mindern die aus einer PNH resultierende Anämie, indem sie die Zerstörung der Erythrozyten im Blut ausgleichen. PNH-Patienten sind somit aufgrund der chronischen Hämolyse und der resultierenden Anämie häufig transfusionsabhängig (51). In der Studie ALXN1210-PNH-304, welche ausschließlich pädiatrische PNH-Patienten einschließt, haben 50 % der Komplementinhibitor-naiven Patienten im Jahr vor Studienbeginn Transfusionen erhalten. Bei den mit Eculizumab vorbehandelten Patienten haben noch 25 % im Jahr vor Studienbeginn Transfusionen verabreicht bekommen. Zudem ergab eine Analyse des internationalen PNH-Registers, dass 50 % der pädiatrischen PNH-Patienten vor Behandlung mit dem Komplementinhibitor Eculizumab Erythrozytentransfusionen erhielten (11).

Die Transfusion von Blutprodukten birgt auch heutzutage noch verschiedene Risiken. Obwohl das Risiko von transfusionsbedingten Infektionen drastisch gesunken ist, ist eine bakterielle Kontamination von Erythrozytenkonzentraten ein immer noch bestehender Risikofaktor (60). 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 in Einzelfällen nach wie vor möglich. In seltenen Fällen kann es in Folge der Gabe von Erythrozytenkonzentraten auch zu einer transfusionsassoziierten Lungeninsuffizienz kommen (61).

Weitaus 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 Schweregrades III/IV können zusätzlich Erbrechen, Defäkation, Bronchospasmus, Zyanose, Larynxödem, Schock bis hin zu Atemstillstand und Kreislaufstillstand auftreten. In Fällen mit schwerem Verlauf kann sogar eine intensivmedizinische Betreuung notwendig werden (61, 62).

Eine weitere in Deutschland regelmäßig dokumentierte Komplikation der Gabe von Erythrozytenkonzentraten ist die akute 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 und kann in schweren Fällen auch tödlich verlaufen. Zudem zeigen sich Veränderungen in verschiedenen Laborparametern wie z.B. ein Abfall des Hämoglobinwertes und ein Anstieg des LDH-Spiegels. Auch hier können eine intensivmedizinische Betreuung sowie die Durchführung eines Nierenschutzes notwendig sein (61, 62). Bei einer verzögerten hämolytischen Transfusionsreaktion, die Tage bis Wochen nach der Transfusion durch eine sekundäre (anamnestische) Immunreaktion eines vorbestehenden Antikörpers ausgelöst wird, ist meist keine akute Behandlung, jedoch oft die erneute Gabe von Erythrozytenkonzentraten notwendig (62).

Weitere Risiken einer Gabe von Erythrozytenkonzentraten sind eine transfusionsassoziierte Volumenüberladung, welche Atemnot, Tachykardie und Hypertonie hervorrufen kann. Zudem können die Patienten transfusionsbedingte Dyspnoe (Atemnot) und eine Transfusionshämosiderose erfahren, welche insbesondere bei einer Gabe von mehr als 20 Erythrozytenkonzentraten pro Jahr auftritt (61, 62). Auch transfusionsabhängige Kinder können schwere transfusionsbedingte Hämosiderosen entwickeln, bei welchen es zu einer Überladung von Eisen verbunden mit einer Schädigung der Leber, dem Herzen und endokrinen Organen kommen kann. Für Patienten die häufig auf Bluttransfusionen angewiesen sind, stellt daher ein Herzversagen die häufigste Todesursache dar (63, 64). Unerwünschte Transfusionsreaktionen weisen insgesamt eine erhöhte Inzidenz bei pädiatrischen Patienten (6,2 Reaktionen/1000 Transfusionen) im Vergleich zu erwachsenen Patienten (2,4 Reaktionen/1000 Transfusionen) auf, wodurch die Transfusionsvermeidung bei pädiatrischen Patienten sogar noch bedeutsamer ist als dies bereits bei erwachsenen Patienten der Fall ist (65).

Aufgrund der genannten Risiken der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten und den damit verbundenen, teils schwerwiegenden Symptomen, welche eine intensivmedizinische Versorgung notwendig machen können, ist die Transfusionsvermeidung als patientenrelevanter Endpunkt einzuschätzen. Darüber hinaus wurde berichtet, dass die Unabhängigkeit von Transfusionen bei Patienten mit Myelodysplastischem Syndrom (MDS), einer weiteren hämatologischen Erkrankung, mit einer besseren gesundheitsbezogenen Lebensqualität

verbunden ist (66). Die Patienten legen großen Wert auf die Freiheit von Transfusionen und sind zu einer Vielzahl an Einschränkungen bereit, um eine Transfusionsunabhängigkeit zu erreichen (66). Diese Daten sind auf Patienten mit PNH übertragbar, da bei beiden Erkrankungen die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten Hauptbestandteil der supportiven Therapie ist (10, 67).

Des Weiteren ist laut der Richtlinie Hämotherapie der Bundesärztekammer im Rahmen des „Patient Blood Managements" vor der Substitutionsbehandlung mit Blutprodukten Patienten-individuell 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 (68). 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 diese restriktive Indikationsstellung zur Erythrozytentransfusion soll die Exposition mit Fremdblut vermindert werden (69).

Laut Einschätzung des G-BA im Rahmen des Beratungsgespräches gemäß § 8 AM-NutzenV vom 22. Februar 2019 (Indikation PNH, Beratungsanforderung 2018-B-223) ist die langfristige Vermeidung von Bluttransfusionen patientenrelevant (6). Zudem wurde der Endpunkt Transfusionsvermeidung bereits in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren des Wirkstoffes Ravulizumab in der Indikation PNH als patientenrelevant anerkannt (6, 70). Auch in einer weiteren bei pädiatrischen Patienten auftretenden hämatologischen Erkrankung, der transfusionsabhängigen β-Thalassämie, ist die Transfusionsvermeidung aufgrund der damit einhergehenden möglichen Komplikationen als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt (71). Zusammenfassend betrachtet handelt es sich aus Sicht der Alexion Pharma Germany GmbH bei dem Endpunkt Transfusionsvermeidung für die Patienten mit PNH um einen validen und patientenrelevanten Endpunkt der Kategorie Morbidität.

Hämoglobin-Stabilisierung

Anämie ist ein charakteristisches Symptom der PNH (4, 26). Bereits zum Zeitpunkt der PNH-Diagnose liegen bei etwa 88 % aller Patienten Anzeichen einer Anämie vor (40). 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 eines Patienten erheblich (72, 73). Akute Symptome einer Anämie, welche speziell bei Kindern auftreten, umfassen schlechte Nahrungsannahme, Reizbarkeit und Lethargie, während Jugendliche häufig Appetitverlust, Fatigue, Kopfschmerzen und Konzentrationsverlust erleiden. Die Familien der Kinder können weiterhin häufig Verhaltensänderungen und eine verschlechterte Schulleistung feststellen (74). Wie bereits unter dem Endpunkt Hämolyse beschrieben, sind schwere und anhaltende Anämien bei Kindern dafür bekannt, zu einem verzögerten Wachstum sowie zu Langzeitfolgen der neuronalen Entwicklung, verbunden mit einem langfristigen Risiko für eine verminderte kognitive,

motorische und sozial-emotionale Entwicklung führen zu können. Weiterhin kann es durch eine chronische Anämie zu einer verzögerten Pubertät kommen (41, 42). In Erythrozyten enthaltenes Hämoglobin (engl. red blood cell hemoglobin) wird durch die Zerstörung von Erythrozyten in den intravaskulären Raum freigesetzt, sodass bei einer Hämolyse erhöhte Konzentrationen an freiem Hämoglobin sowie geringere Konzentrationen an zuvor gebundenem Hämoglobin im Blut zu finden sind (75). Dadurch dient der Hämoglobin-Spiegel auch als ein weiterer biochemischer Parameter der Schwere der Anämie.

Laut der deutschen medizinischen Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der präoperativen Anämie wird der Hämoglobin-Spiegel als wichtiger diagnostischer Parameter für das Bestehen einer Anämie herangezogen (76). Zudem wird die Hämoglobinkonzentration als Parameter für das Vorliegen einer Anämie auch in internationalen Publikationen von klinischen Experten empfohlen (72, 74).

Ein rapides Absinken der Hämoglobinkonzentration kann, wie oben beschrieben, mit schweren Symptomen einhergehen. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass ein therapiebedingter Anstieg des Spiegels an Hämoglobin als messbare Reduktion der Anämie mit einer Verbesserung der Lebensqualität korreliert (72). Die spezifisch auftretende Schwere und Art der auftretenden Symptome einer Anämie bei einer gegebenen Hämoglobinkonzentration können zwar patientenindividuell durch Faktoren wie Alter und Komorbiditäten variieren, jedoch treten bei signifikantem Abfall des Hämoglobin-Spiegels selbst bei jungen und neben der Anämie gesunden Patienten Anämie-bedingte Symptome auf (72). Weiterhin ist auch speziell bei pädiatrischen Patienten die Überwachung des Hämoglobin-Spiegels als wichtiger Parameter beschrieben, um deren Transfusionsbedarf einzuschätzen (74). Besonders für kritisch erkrankte Kinder ist allgemein anerkannt, dass Abfälle des Hämoglobin-Spiegels auf $\leq$ 7 g/dL ebenso wie bei erwachsenen Patienten, stets eine hohe Evidenz für eine notwendig werdende Transfusion liefern (74, 77). Der Hämoglobin-Spiegel eines Patienten sowie dessen Veränderung ist somit ein medizinisch relevanter Parameter. In der Studie ALXN1210-PNH-304 war Hämoglobin-Stabilisierung neben der Veränderung der Hämoglobinkonzentration relativ zur Baseline zudem definiert als das Vermeiden eines Absinkens des Hämoglobin-Spiegels von $\geq$ 2 g/dL relativ zur Baseline bei gleichzeitigem Fehlen von Transfusionen (Responderanalyse). Diese Definition findet Anlehnung an nationale und internationale Fachliteratur, in welcher ab Hämoglobinverlusten von 2 g/dL von einem medizinisch relevanten oder auch transfusionsbedürftigen Blutverlust gesprochen wird (78-80). Hämoglobin-Stabilisierung konnte nur von Patienten erreicht werden, die zugleich bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode keine Transfusion erhielten. Somit wurden Patienten als Non-Responder gewertet, wenn sie aufgrund ihres Transfusionsbedarfs eine Erhöhung des Hämoglobin-Spiegels durch eine Transfusion erfuhren. In den Studien ALXN1210-PNH-304 und M07-005 wurde Hämoglobin in Zentrallaboratorien unter Verwendung etablierter und allgemein anerkannter Methoden analysiert (32, 33).

Eine Hämoglobin-Stabilisierung bzw. das Vermeiden eines Abfalls des Hämoglobin-Spiegels sind von hoher Relevanz für den Patienten. Hämoglobinwerte unterhalb von 6,5 g/dL werden dabei sogar als lebensbedrohlich eingestuft (72). Zusammenfassend betrachtet handelt es sich

daher aus Sicht der Alexion Pharma Germany GmbH bei dem Endpunkt Hämoglobin-Stabilisierung als Maß für das Bestehen einer Anämie für pädiatrische Patienten mit PNH um einen validen und patientenrelevanten Endpunkt der Kategorie Morbidität.

Fatigue

Zu den typischen Symptomen einer PNH gehört bei erwachsenen sowie pädiatrischen Patienten das Auftreten von Fatigue, welche die Lebensqualität von PNH-Patienten deutlich verringert (5, 10, 11, 81). Im natürlichen Krankheitsverlauf berichten etwa 80 % aller Patienten mit PNH von Fatigue und laut Daten des internationalen PNH-Registers wiesen 78 % der pädiatrischen Patienten (< 18 Jahre) mit einer hohen hämolytischen Aktivität vor Beginn ihrer Eculizumab-Behandlung eine Fatigue auf (5, 9, 11). Dabei resultiert Fatigue aus der hämolytischen Aktivität und die Schwere der Fatigue verhält sich linear zu dem Ausmaß der Hämolyse einer PNH (10, 37). Fatigue ist ein Symptom, dass sich in physischen, mentalen und emotionalen Komponenten äußert. Die bei PNH häufig schwere Fatigue bedingen eine reduzierte physische Aktivität der Patienten und das Einlegen von Schlafpausen. Fatigue hat Einfluss auf die soziale und familiäre Rolle des Betroffenen. Diese Belastungen bewirken die zuvor beschriebene Minderung der Lebensqualität der Patienten (81, 82).

In der pädiatrischen Studie ALXN1210-PNH-304 wurde zur Erfassung der Fatigue der generische Fragebogen „Pediatric Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Fatigue“ (Peds-FACIT-F) verwendet. Dieser beinhaltet eine Sammlung an kindgerechten Fragen, die den Umgang mit Fatigue-Symptomen aufgrund einer chronischen Erkrankung betreffen. Der Fragebogen umfasst 13 Items, die die Fatigue und deren Einfluss auf alltägliche Aktivitäten und das Funktionsniveau innerhalb der letzten 7 Tage erfassen. Patienten, die bei Studieneintritt ≥ 8 Jahre alt waren, füllten den Fragebogen in Übereinstimmung mit den entsprechenden Empfehlungen selbstständig aus, während dieser bei Patienten, die zum Zeitpunkt des Studieneintritts zwischen > 5 und < 8 Jahre alt waren, von einer sorgeberechtigten Person ausgefüllt wurde. Patienten < 5 Jahren sollten für die Auswertung nicht berücksichtigt werden, wobei es jedoch keine Studienteilnehmer in diesem Alter gab. Jedes Item wurde auf einer 5-Punkte-Likert-Skala von 0 (niemals) bis 4 (die ganze Zeit) bewertet. Die Gesamtskalenwerte liegen somit im Bereich von 0 bis 52 Punkten, wobei höhere Werte ein besseres Funktionsniveau des Patienten anzeigen. Die Auswertung eines Fragebogens ist valide, solange mehr als 50 % der Items vom Patienten beantwortet wurden. (83, 84). In der Studie ALXN1210-PNH-304 wurde Fatigue zunächst anhand der Veränderung des Gesamtskalenwertes des Peds-FACIT-F relativ zur Baseline erhoben (32).

Der Peds-FACIT-F wurde ursprünglich zur Erfassung der im Rahmen von Krebserkrankungen bei pädiatrischen Patienten auftretenden Fatigue entwickelt und berücksichtigt den im Vergleich zu Erwachsenen unterschiedlichen Grad der Lesefähigkeit von Kindern sowie die Unterschiede in der Wahrnehmung der durch Fatigue entstehenden Krankheitslast über die Zeit. Die 13 Items des Fragebogens wurden der „Pediatric Fatigue Item Bank“ (pedsFIB) entnommen. Der Peds-FACIT-F besitzt stabile Messeigenschaften über Alter, Geschlecht und Art der Krebserkrankung hinweg und diskriminiert zwischen Patienten mit und ohne Anämie und zwischen Patienten mit unterschiedlichem funktionellem Status. Hinsichtlich der

Reliabilität wurde ein Cronbach's Alpha von 0,941 und damit eine hohe interne Konsistenz ermittelt. Die adjustierte Item-Gesamtkorrelation betrug im Mittel 0,718 (Min = 0,506; Max = 0,818) und ist damit zufriedenstellend (85). Zudem konnte ein robuster Zusammenhang zwischen den Ergebnissen des Peds-FACIT-F und den Werten des Fragebogens „Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) Pediatric Fatigue" nachgewiesen werden (85).

Zur Bestimmung des Anteils an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung der Fatigue wurde in der Studie ALXN1210-PNH-304 eine Responderanalyse des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes mit der etablierten klinischen Relevanzschwelle (engl. minimal important difference, MID) von 3 Punkten durchgeführt (86-90). In Anlehnung an Lai et al. wurde zudem eine Responderanalyse des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes mit einem Schwellenwert von 4,7 Punkten gezeigt (91). Entsprechend des vom IQWiG geforderten universellen Schwellenkriteriums ist zudem eine Responderanalyse des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes mit einem Schwellenwert von 7,8 Punkten, was 15 % der Spannweite der Peds-FACIT-F-Skala entspricht, dargestellt (92).

Wie das Instrument Peds-FACIT-F beinhaltet auch das entsprechende Instrument FACIT-F für erwachsene Patienten eine Sammlung an Fragen, die den Umgang mit Fatigue-Symptomen aufgrund einer chronischen Erkrankung betreffen. Der Fragebogen umfasst ebenfalls 13 Items, die die von den Patienten selbst berichtete Fatigue und deren Einfluss auf alltägliche Aktivitäten und das Funktionsniveau innerhalb der letzten 7 Tage erfassen. Die Patienten bewerten auch hier jedes Item auf einer 5-Punkte-Likert-Skala von 0 (überhaupt nicht) bis 4 (sehr stark). Die Gesamtskalenwerte liegen daher ebenfalls im Bereich von 0 bis 52 Punkten, wobei höhere Werte eine geringere Fatigue und ein besseres Funktionsniveau anzeigen. Die Fragen des Peds-FACIT-F und des FACIT-F sind somit altersspezifisch den Fähigkeiten der jeweiligen Befragungsgruppe angepasst, deren Gesamtskalenwert und die Auswertung sind jedoch einander entsprechend, wodurch die beiden Instrumente hoch vergleichbar sind.

Nach Einschätzung des G-BA im Rahmen des Beratungsgespräches gemäß § 8 AM-NutzenV vom 22. Februar 2019 (Indikation PNH, Beratungsanforderung 2018-B-223) ist Fatigue ein patientenrelevanter Endpunkt der Kategorie Morbidität. Der Fragebogen FACIT-F, welcher dem für pädiatrische Patienten adjustierten Peds-FACIT-F Fragebogen wie oben beschrieben entspricht, sei zudem dazu geeignet, das Symptom Fatigue in der hier vorliegenden chronischen Erkrankung PNH zu erfassen (6). Des Weiteren wurde der FACIT-F-Fragebogen für zahlreiche chronische Krankheiten wie systemische Lupus erythematodes, HIV/AIDS, Multiple Sklerose, Rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Parkinsonkrankheit und Eisenmangelanämie validiert (73, 86, 93, 94). Es konnte gezeigt werden, dass die FACIT-F-Gesamtskala klinisch relevante Symptome, das alltägliche Funktionsniveau sowie den Gesundheitszustand von PNH-Patienten adäquat abbildet (95). Zudem wurde der Fragebogen FACIT-F bereits erfolgreich in den Studien TRIUMPH und SHEPHERD für Patienten unter einer Behandlung mit Eculizumab (Soliris®) und in den Studien ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302 für Patienten mit Ravulizumab-

Therapie zur Erfassung der Fatigue in der Indikation PNH bei Erwachsenen verwendet (21, 22) (96, 97).

Bei der Nutzenbewertung der Wirkstoffe Tofacitinib, Sarilumab und Sebelipase alfa wurde die anhand der FACIT-F-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 und somit in die Nutzenbewertung einbezogen (98-106).

Zusammenfassend betrachtet besitzt das PNH-bedingte Symptom Fatigue für pädiatrische Patienten eine ebenso hohe Relevanz und Häufigkeit wie für erwachsene Patienten. Zudem verfügt das Instrument Peds-FACIT-F für pädiatrische Patienten über eine hohe Ähnlichkeit verglichen mit dem entsprechenden Instrument FACIT-F für erwachsene Patienten. Für die FACIT-F-Gesamtskala bestehen dabei diverse Verfahren der frühen Nutzenbewertung, bei welchen dieser Fragebogen als valide und patientenrelevant anerkannt wurde. Es handelt sich somit aus Sicht der Alexion Pharma Germany GmbH bei dem Endpunkt Fatigue, operationalisiert anhand des Instruments Peds-FACIT-F, um einen validen und patientenrelevanten Endpunkt der Kategorie Morbidität für pädiatrische Patienten mit PNH.

Lebensqualität

In der Studie ALXN1210-PNH-304 kam das Pediatric Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (Peds-FACIT) zum Einsatz, das aus einer Sammlung an Fragebögen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität besteht. Da nur die Fatigue-Skala erhoben wurde, wurden die Ergebnisse der Peds-FACIT-Fatigue-Erhebungen der Kategorie Morbidität zugeordnet.

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 (107). Somit sind therapiebedingte, aufgetretene unerwünschte Ereignisse (UE) patientenrelevant.

In den Studien ALXN1210-PNH-304 und M07-005 wurden alle UE gemäß MedDRA (engl. Medical Dictionary for Regulatory Activities) eingestuft und dokumentiert. Der Schweregrad eines UE wurde anhand der CTCAE (engl. Common Terminology Criteria for Adverse Events) beurteilt. Damit erfolgte die Erhebung von unerwünschten Ereignissen nach den allgemein anerkannten Standards.

Da die Hemmung des C5-Proteins die Anfälligkeit für Infektionen erhöht, die insbesondere durch Meningokokken verursacht werden, wurden Meningokokken-Infektionen als UE von besonderem Interesse betrachtet.

Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse

Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (engl. major adverse vascular events, MAVE) wurden in der Studie ALXN1210-PNH-304 im Rahmen der Erhebung unerwünschter Ereignisse dokumentiert. Die Analysen bezogen sich auf den Anteil der Patienten, bei denen bis zum Studienende MAVE auftraten. Die Informationen zu Diagnosemethode (z.B. Magnetresonanztomographie, Ultraschall oder Angiografie), Datum der Diagnose und Datum des Verschwindens des Ereignisses (oder Kennzeichnung als noch bestehend) wurden im elektronischen Prüfbogen (engl. electronic Case Report Form, eCRF) als Teil der medizinischen Historie (vor Baseline) des Patienten festgehalten.

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

In der Studie M07-005 wurden schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (eng. major adverse vascular events, MAVE) im Rahmen der Erhebung weiterer Variablen dokumentiert. Dabei wurden sämtliche thrombotische Ereignisse während der Studie erfasst.

Die häufigste und gravierendste Komplikation bei PNH ist die Thrombose. Eine Thromboembolie ist die häufigste Todesursache aller Patienten mit PNH. Ungefähr 40 % bis 67 % der Todesfälle mit bekannter Ursache werden durch Thromboembolie verursacht (3, 53). Auch bei pädiatrischen Patienten führen Thrombosen zu klinisch signifikanten Ereignissen, die in den schwersten Fällen tödlich verlaufen können (54).

29 % bis 44 % aller PNH-Patienten erleiden im Krankheitsverlauf mindestens ein thromboembolisches Ereignis, wobei diese sehr unvermittelt auftreten können (3). Selbst unter einer effektiven Antikoagulanzientherapie besteht ein Rezidivrisiko für thromboembolische Ereignisse (10). Thromboembolische Komplikationen sind zudem mit einer geringen Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert. So ist das relative Mortalitätsrisiko aller PNH-Patienten um das 5- bis 15,4-fache erhöht, 4 Jahre nach der Diagnose einer Thrombose beträgt ihre Überlebensrate nur 40 % und das relative Risiko 8 Jahre nach Diagnose beträgt 10,2 (40) (108).

Thrombosen manifestieren sich bei Patienten mit PNH in vielen verschiedenen anatomischen Regionen (4, 109). Insbesondere die intra-abdominellen und die zerebralen Venen sind häufig von Thrombosen betroffen, wodurch sich hohe Morbidität und Mortalität bei PNH begründet. In mehr als 20 % der Patienten treten Thrombosen simultan an multiplen Stellen auf (3). Einer der häufigsten Manifestationen von Thrombosen ist die Lebervenenthrombose (Budd-Chiari-Syndrom), welche bei 7,5 % bis 25 % aller PNH-Patienten auftritt und zu Leberversagen und damit häufig zum Tod führen kann (3, 110). In diesem Fall leiden betroffene Patienten meist unter akuten oder chronischen abdominellen Schmerzen, Hepatomegalie, Ikterus, Aszitesbildung und Gewichtszunahme. In manchen Fällen verläuft die Lebervenenthrombose jedoch asymptomatisch (3, 10). Portalvenenthrombosen, welche ebenfalls vermehrt bei PNH-Patienten auftreten, kündigen sich durch klinische Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen und eine Leberdysfunktion an (10).

Die häufigste neurologische Komplikation aller PNH-Patienten 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, veränderten Bewusstseinsgrad, Papillenödem, Lähmung der Gehirnnerven und Thrombose der zentralen Netzhautvene verursachen. Zerebrovaskuläre Ereignisse sind mit einer hohen Mortalitätsrate verbunden (3, 10).

Wenn dermale Venen von einer Thrombose betroffen sind, kann es zu schmerzhaften, verfärbten Hautläsionen kommen. Infolgedessen 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. Auch duodenale

Venenthrombosen können bei PNH-Patienten auftreten. Als Folge von Thrombosen im Darmbereich können sich Strikturen entwickeln, sodass bei manchen Patienten sogar eine Darmresektion betroffener Abschnitte nötig wird. Nierenvenen- und Nierenarterienthrombosen sind zwar selten bei Patienten mit PNH, können jedoch eine eingeschränkte Nierenfunktion zur Folge haben (3).

Bei ca. einem Drittel aller Patienten mit PNH treten tiefe Venenthrombosen in den unteren Gliedmaßen auf (3). Lungenembolien treten ebenso bei PNH auf und sind mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden (109). 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 (3).

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 des Beratungsgespräches gemäß § 8 AM-NutzenV vom 22. Februar 2019 (Indikation PNH, Beratungsanforderung 2018-B-223) werden die genannten schweren unerwünschten vaskulären Ereignisse im Anwendungsgebiet der PNH als patientenrelevant erachtet (6).

Aufgrund der geringen Häufigkeit von MAVE bei PNH-Patienten unter Behandlung mit einem Komplementinhibitor (17) wurden die oben genannten MAVE sowohl einzeln als auch als kombinierter Endpunkt im Kontext einer Durchbruchhämolyse und damit einhergehender LDH-Erhöhung erhoben. Auch im diagnostischen Kontext sollen thromboembolische Ereignisse laut medizinischer Leitlinie der DGHO in ihrer Gesamtheit, d.h. sowohl im Kontext einer hämolytischen Anämie unter Einbezug des LDH-Spiegels, als auch unabhängig von weiteren Symptomen und Risikofaktoren einer PNH betrachtet werden (10).

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 (111, 112). Aus diesem Grund wurde die Bildung von Antikörpern gegen die Studienmedikation (engl. Anti-drug antibodies, ADA bzw. engl. human anti-human antibodies, HAHA) erfasst. Im Falle positiver ADA-Testergebnisse sollten entsprechende Proben zusätzlich mittels Bluttests (Bestimmung des Serumtiters) auf neutralisierende Antikörper (engl. neutralizing antibodies, NAB) getestet werden (113).

Die Proben der Studienteilnehmer wurden in den Laboren des Unternehmens PPD® analysiert (114). 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.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

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

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen

[5] Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.
[6] Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität[7, 5] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0{,}05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt 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.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da für das zu bewertende Arzneimittel Ravulizumab und für die zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab jeweils nur eine Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet PNH bei Kindern (< 18 Jahren) zur Verfügung stand. Bei der Ravulizumab-Studie ALXN1210-PNH-304 und bei der Eculizumab-Studie M07-005 handelt es sich um offenen, einarmige, multizentrische Interventionsstudien zur Evaluation der Wirksamkeit, Sicherheit, Pharmakokinetik (PK) und Pharmakodynamik (PD) des jeweiligen Komplementinhibitors.

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.

Bei PNH handelt es sich insbesondere bei Kindern um ein sehr seltenes Leiden, sodass die entsprechenden Studienpopulationen eine nur geringe Größe besaßen. In der Ravulizumab-Studie ALXN1210-PNH-304 wurden insgesamt 12 Patienten eingeschlossen, wovon

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

4 Komplementinhibitor-naiv, d.h. zuvor nicht mit einem Komplementinhibitor therapiert worden waren (Kohorte 1) und 8 bereits für mindestens sechs Monate mit Eculizumab vorbehandelt worden waren (Kohorte 2). In der Eculizumab-Studie M07-005 waren 7 Komplementinhibitor-naive Patienten eingeschlossen. Aufgrund der geringen Größe der Studienpopulationen wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Zudem erhielten alle Patienten in beiden Studien mindestens 100 % der geplanten Infusionen, sodass bspw. eine Sensitivitätsanalyse in Bezug auf Patienten, welche während der Studie eine bestimmte Mindestmenge an Behandlungen mit der Prüfmedikation im Sinne eines Per-Protocol Set (PP-Set) erhalten hatten, nicht notwendig war.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

Laut den Allgemeinen Methoden des IQWiG (Version 6.0) werden Subgruppenanalysen regelhaft nur dann durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst (92). In der Ravulizumab-Studie ALXN1210-PNH-304 wurden insgesamt 12 Patienten eingeschlossen, wovon 4 Komplementinhibitor-naiv, d.h. zuvor nicht mit einem Komplementinhibitor therapiert worden waren (Kohorte 1) und 8 bereits für mindestens sechs Monate mit Eculizumab vorbehandelt worden waren (Kohorte 2). In der Eculizumab-Studie M07-005 waren 7 Komplementinhibitor-naive Patienten eingeschlossen. Im vorliegenden Nutzendossier sind die Komplementinhibitor-naiven Patienten beider Studien in einem deskriptiven Vergleich dargestellt. Die Kohorte 2 der Studie ALXN1210-PNH-304 wird bedingt durch das Fehlen einer entsprechenden Vergleichsgruppe ergänzend gezeigt. Somit ist es aufgrund der niedrigen Anzahl an Studienteilnehmern nicht möglich, Subgruppen mit ausreichender Aussagekraft zu generieren. Aus den genannten Gründen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen[8]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[9] oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)[10] und Rücker (2012)[11] vorgestellt.

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

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

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

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

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[12].

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

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

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

[12] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.
[13] 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.
[14] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[15] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

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

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Die beiden offenen, einarmigen, multizentrischen Studien ALXN1210-PNH-304 mit Ravulizumab und M07-005 mit Eculizumab stellen die verfügbare Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet PNH bei Kindern (< 18 Jahren) dar. In der Studie ALXN1210-PNH-304 wurden insgesamt 12 Patienten eingeschlossen, wovon 4 Komplementinhibitor-naiv, d.h. zuvor nicht mit einem Komplementinhibitor therapiert worden waren (Kohorte 1) und 8 bereits für mindestens sechs Monate mit Eculizumab vorbehandelt worden waren (Kohorte 2). In der Eculizumab-Studie M07-005 waren 7 Komplementinhibitor-naive Patienten eingeschlossen. Aufgrund der geringen Größe der Studienpopulationen konnte kein indirekter Vergleich der beiden einarmigen Studien erbracht werden.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-13: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
Nicht zutreffend.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 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 Informationen in Tabelle 4-13 wurden letztmalig am 21. September 2021 aktualisiert. Bis zu diesem Zeitpunkt wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab oder der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet pädiatrischer PNH-Patienten (< 18 Jahre) initiiert oder durchgeführt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-13 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-14: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem

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

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab wurde am 12. August 2020 durchgeführt. Insgesamt wurden dabei 104 Treffer identifiziert. Bei 39 dieser Treffer handelte es sich um Duplikate. Nach Ausschluss dieser Duplikate wurden die verbleibenden 65 Treffer anhand des Titels und des Abstracts überprüft, wovon 64 Treffer als nicht relevant eingeschätzt wurden. Der verbleibende Treffer wurde im Volltext-Screening als nicht relevant eingeschätzt und ausgeschlossen, da die Studienpopulation keine pädiatrischen Patienten (< 18 Jahre) mit PNH einschloss (Ausschlussgrund A1). Somit wurde keine relevante RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert (siehe Abbildung 4-1).

Auch die bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab wurde am 12. August 2020 durchgeführt. Insgesamt wurden dabei 295 Treffer identifiziert. Bei 68 dieser Treffer handelte es sich um Duplikate. Nach Ausschluss dieser Duplikate wurden die verbleibenden 227 Treffer anhand des Titels und des Abstracts überprüft, wovon 191 Treffer als nicht relevant eingeschätzt wurden. Von den verbleibenden 36 Treffern wurden im Volltext-Screening 17 Treffer als nicht relevant ausgeschlossen, da die jeweilige Studienpopulation keine pädiatrischen Patienten (< 18 Jahre) mit PNH einschloss (Ausschlussgrund A1). 18 Treffer wurden ausgeschlossen, weil es sich nicht um Volltextpublikationen mit primären Studiendaten handelte oder weil es sich um gegenwärtig laufende Studien ohne vorliegende Ergebnisse handelte (Ausschlussgrund A8). Bei einem Treffer war kein Zugriff auf den Volltext möglich, da das Journal-Archiv nicht bis zum Veröffentlichungsdatum der entsprechenden Publikation zurückreichte. Somit wurden keine RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab für das vorliegende Anwendungsgebiet identifiziert (siehe Abbildung 4-2).

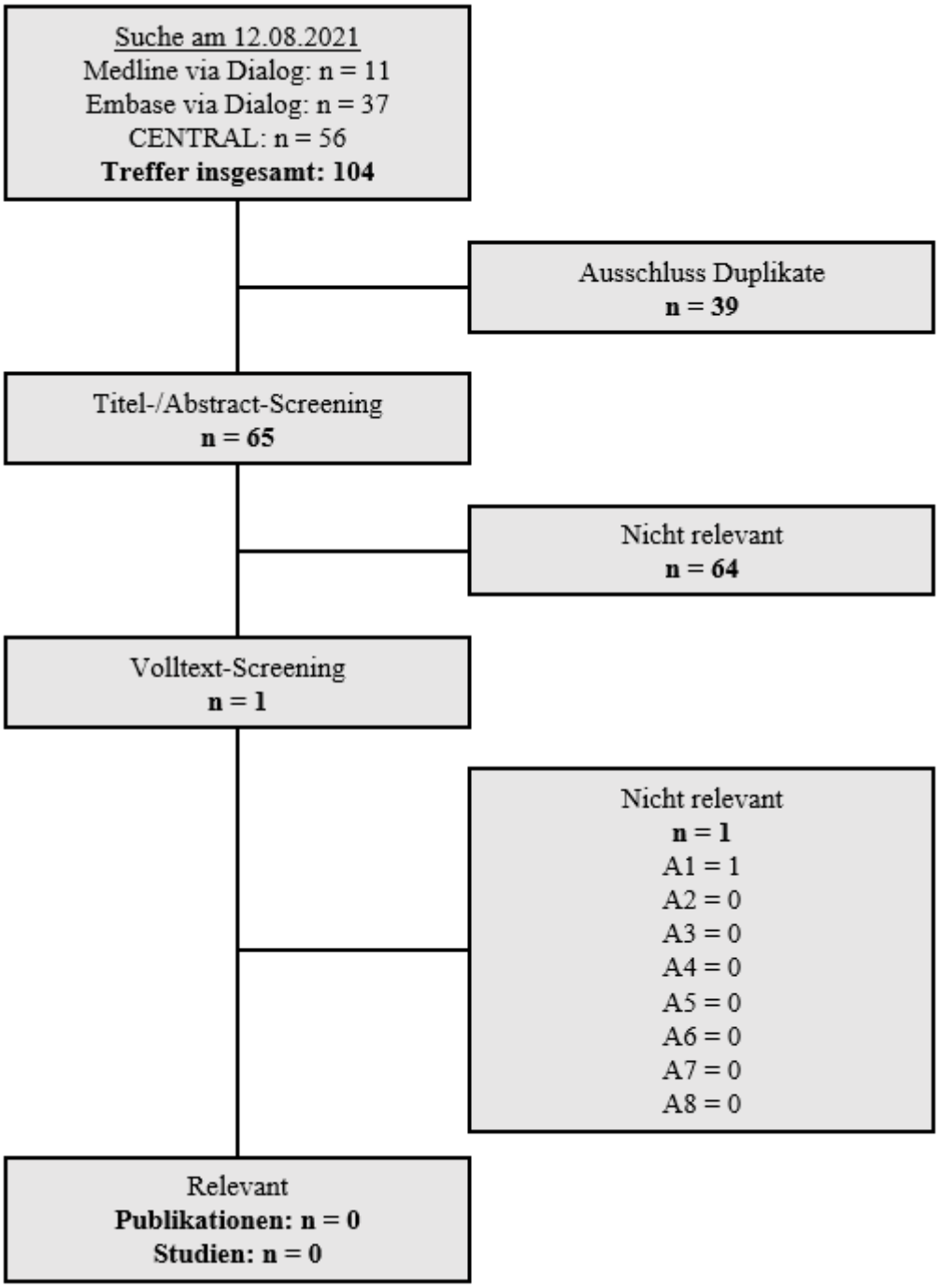

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab

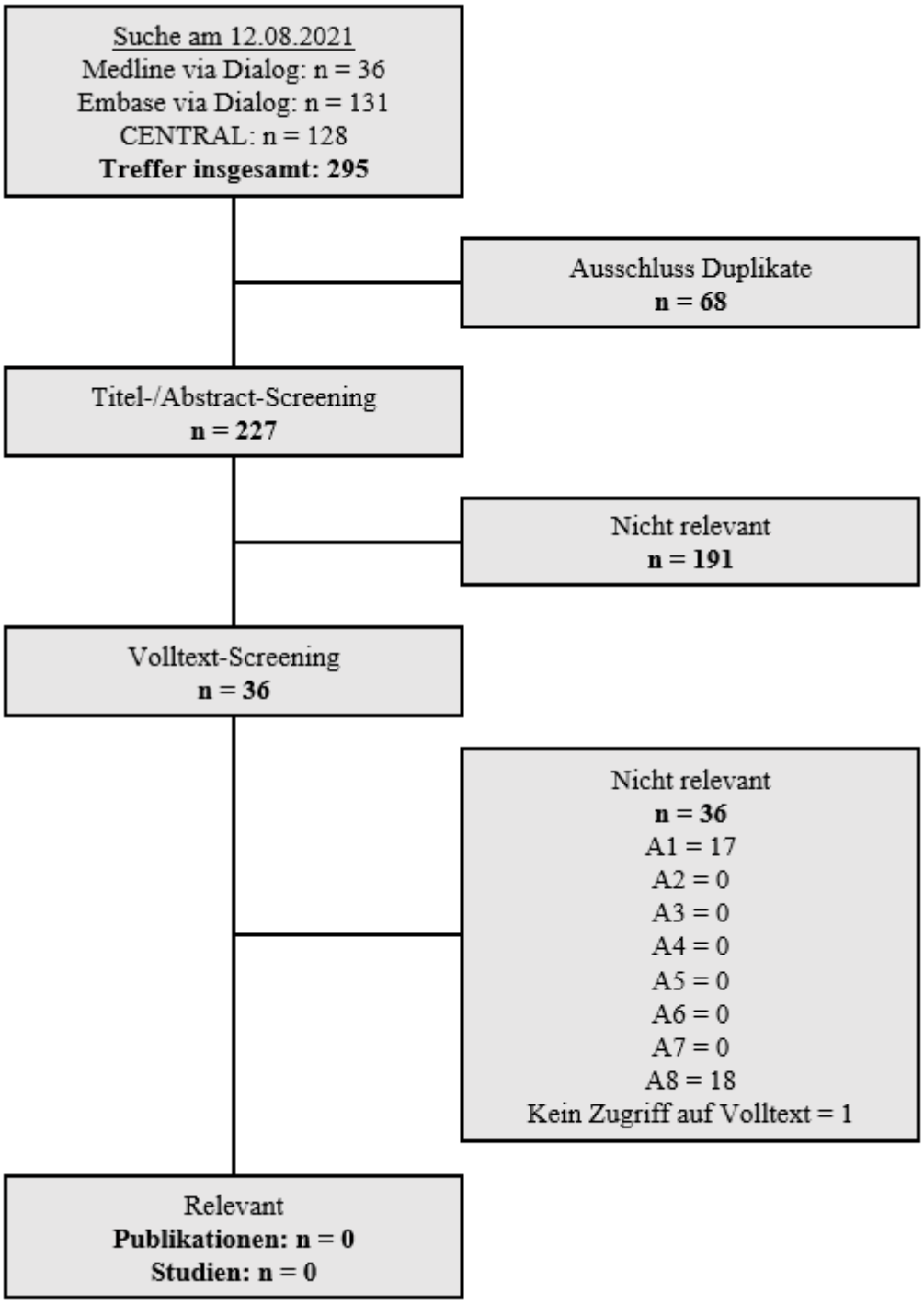

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in

welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-13) 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 4-15: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-15 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 bzw. Studienergebnisdatenbanken wurden am 28. August 2021 letztmalig aktualisiert. Es wurden zu diesem Zeitpunkt sowohl für das zu bewertende Arzneimittel Ravulizumab als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab keine RCT für das vorliegende Anwendungsgebiet PNH bei pädiatrischen Patienten (< 18 Jahre) identifiziert.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-13) und ob die Studie auch

durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-16: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-16 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 Recherche zu relevanten Studien auf der Internetseite des G-BA wurde am 08. September 2021 durchgeführt. Es wurden zu diesem Zeitpunkt sowohl für das zu bewertende Arzneimittel Ravulizumab als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab keine RCT für das vorliegende Anwendungsgebiet PNH bei pädiatrischen Patienten (< 18 Jahre) identifiziert.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils

separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-17: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen [a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie [b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge [c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen [d] (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
Nicht zutreffend.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend.						

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

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

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-18: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter (Jahre)**	**Geschlecht w/m (%)**	***ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika*** ***z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig***
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-21: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufs-

beobachtungen pro Messzeitpunkt)
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

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

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

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum

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

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> 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
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-25: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. [16]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

[16] unbesetzt

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.

- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.

- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.

- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.

- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.

- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.

- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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

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

Tabelle 4-26: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**<Effektmodifikator-a>**	**<Effektmodifikator-b>**	**<Effektmodifikator-c>**	**<Effektmodifikator-d>**
Nicht zutreffend.						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-27 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante (p < 0,05) Interaktionsterme.

Tabelle 4-27: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**<Effektmodifikator-a>**	**<Effektmodifikator-b>**	**<Effektmodifikator-c>**	**<Effektmodifikator-d>**
Nicht zutreffend.						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien.

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-29: 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>
Nicht zutreffend.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-31: 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
Nicht zutreffend.						

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 4-32: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

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 4-33: 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		
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-34: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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 4-35: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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 4-36: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.				

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 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab

Tabelle 4-37: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
ALXN1210-PNH-304 (59)	Ja	Ja	Laufend	Initiale Evaluationsperiode: 26 Wochen (183 Tage) Extensionsperiode: bis zu 4 Jahre 1. Datenschnitt: 27.05.2020 (geplante Interimsanalyse nach 26 Studienwochen) 2. (finaler) Datenschnitt: geplant zum Studienende	Ravulizumab

Die Informationen in Tabelle 4-37 wurden letztmalig am 21. September 2021 aktualisiert. Bis zu diesem Zeitpunkt wurde vom pharmazeutischen Unternehmer eine klinische Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet pädiatrischer PNH-Patienten (< 18 Jahre) durchgeführt (ALXN1210-PNH-304), welche in diesem Nutzendossier für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab herangezogen wurde.

Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab

Tabelle 4-38: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
M07-005 (33)	Ja	Ja	Abgeschlossen	Behandlungsperiode: 12 Wochen (84 Tage) Follow-up Periode: Patienten, die die Eculizumab-Behandlung vor Studienende abgebrochen haben, wurden für 8 Wochen in 4 Visiten (1, 2, 4 und 8 Wochen nach letzter Eculizumab-Infusion) auf Anzeichen und Symptome einer schweren Hämolyse nachbeobachtet 1. (finaler) Datenschnitt: 04.11.2011 (nach Studienende)	Eculizumab

Die Informationen in Tabelle 4-38 wurden letztmalig am 21. September 2021 aktualisiert. Bis zu diesem Zeitpunkt wurde vom pharmazeutischen Unternehmer eine Studie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet pädiatrischer Patienten (< 18 Jahre) mit PNH durchgeführt. In diesem Nutzendossier wurde die entsprechende Studie M07-005 dargestellt. Es besteht eine ausreichende Vergleichbarkeit der Studie M07-005 mit der Ravulizumab-Studie ALXN-PNH-304 hinsichtlich der hohen Studienqualität, des Studiendesigns, des Therapieregimes (Intervention), der Ein- und Ausschusskriterien und einiger der erhobenen validen, patientenrelevanten Endpunkte, sodass ein deskriptiver Vergleich für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Ravulizumab herangezogen wurde.

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Die bibliografische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab wurde am 12. August 2020 durchgeführt. Insgesamt wurden dabei 57 Treffer identifiziert. Bei keinem dieser Treffer handelte es sich um ein Duplikat. Alle

57 Treffer wurden somit anhand des Titels und des Abstracts überprüft, wovon 50 Treffer als nicht relevant eingeschätzt wurden. Von den verbleibenden 7 Treffern wurden im Volltext-Screening 4 Treffer als nicht relevant ausgeschlossen, da die jeweilige Studienpopulation keine pädiatrischen Patienten (< 18 Jahre) mit PNH einschloss (Ausschlussgrund A1). 3 Treffer wurden ausgeschlossen, weil es sich nicht um Volltextpublikationen mit primären Studiendaten handelte (Ausschlussgrund A8). Somit wurden innerhalb der bibliografischen Literaturrecherche keine relevanten weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet identifiziert (siehe Abbildung 4-4).

Auch die bibliografische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab wurde am 12. August 2020 durchgeführt. Insgesamt wurden dabei 499 Treffer identifiziert. Bei 5 dieser Treffer handelte es sich um Duplikate. Nach Ausschluss dieser Duplikate wurden die verbleibenden 494 Treffer anhand des Titels und des Abstracts überprüft, wovon 459 Treffer als nicht relevant eingeschätzt wurden. Von den verbleibenden 35 Treffern wurden im Volltext-Screening 15 Treffer als nicht relevant ausgeschlossen, da die jeweilige Studienpopulation keine pädiatrischen Patienten (< 18 Jahre) mit PNH einschloss (Ausschlussgrund A1). Ein weiterer Treffer wurde ausgeschlossen, weil er keine patientenrelevanten Endpunkte enthielt (Ausschlussgrund A4) und 4 Treffer wurden aufgrund des Studientyps (retrospektive Beobachtungstudie oder Fallstudie) als nicht relevant betrachtet (Ausschlussgrund A5). 12 Treffer wurden ausgeschlossen, weil es keine Volltextpublikationen mit primären Studiendaten waren oder weil es sich um gegenwärtig laufende Studien ohne vorliegende Ergebnisse handelte (Ausschlussgrund A8). Bei einem Treffer war kein Zugriff auf den Volltext möglich, da das Journal-Archiv nicht bis zum Veröffentlichungsdatum der entsprechenden Publikation zurückreichte. Bei einem weiteren Treffer konnte kein Zugriff erfolgen, da er scheinbar auf einer inkorrekten Referenzierung basierte. Insgesamt wurde eine relevante Publikation identifiziert, die der Studie M07-005 zuzuordnen ist (19) (siehe Abbildung 4-5).

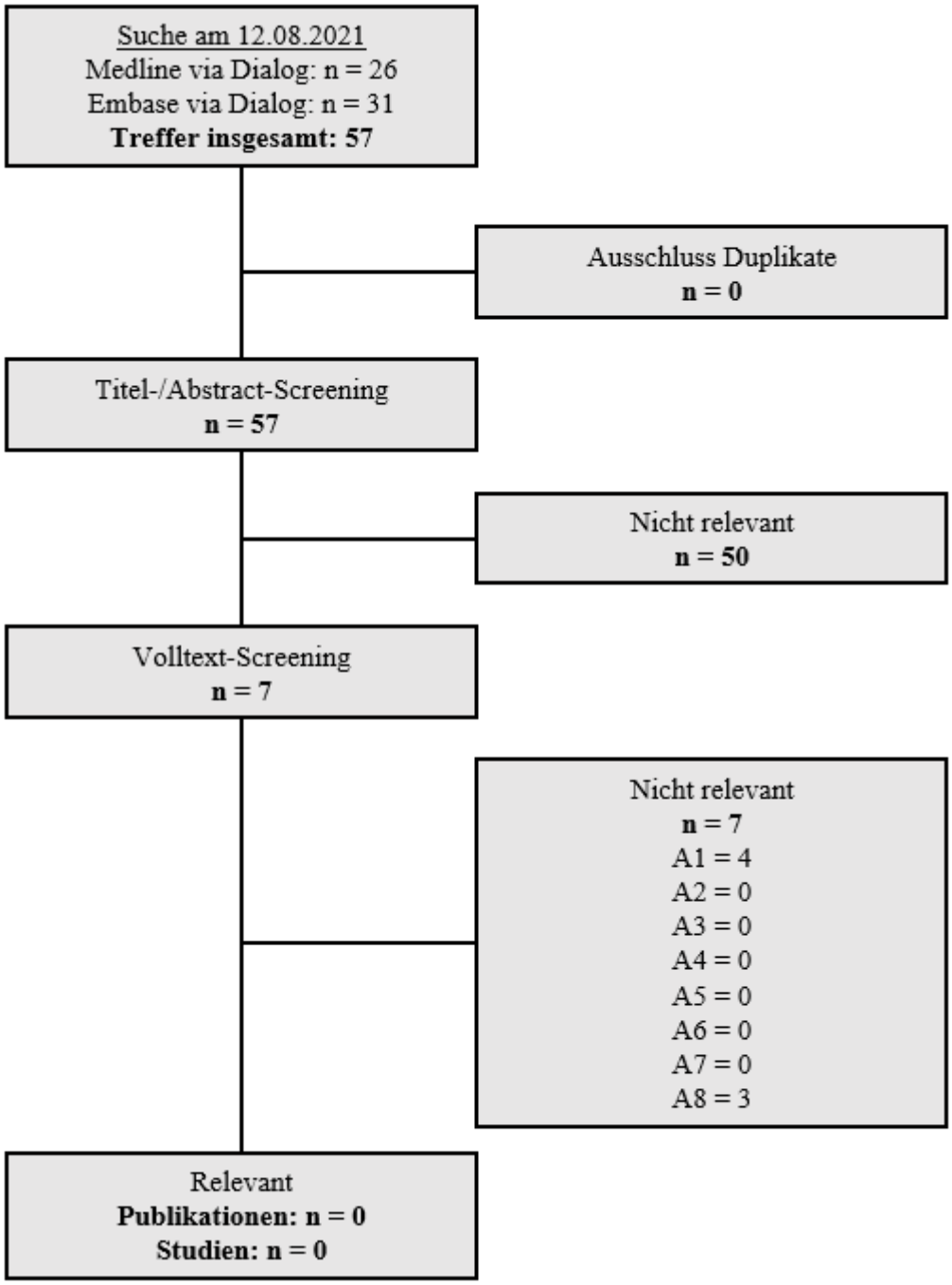

Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab

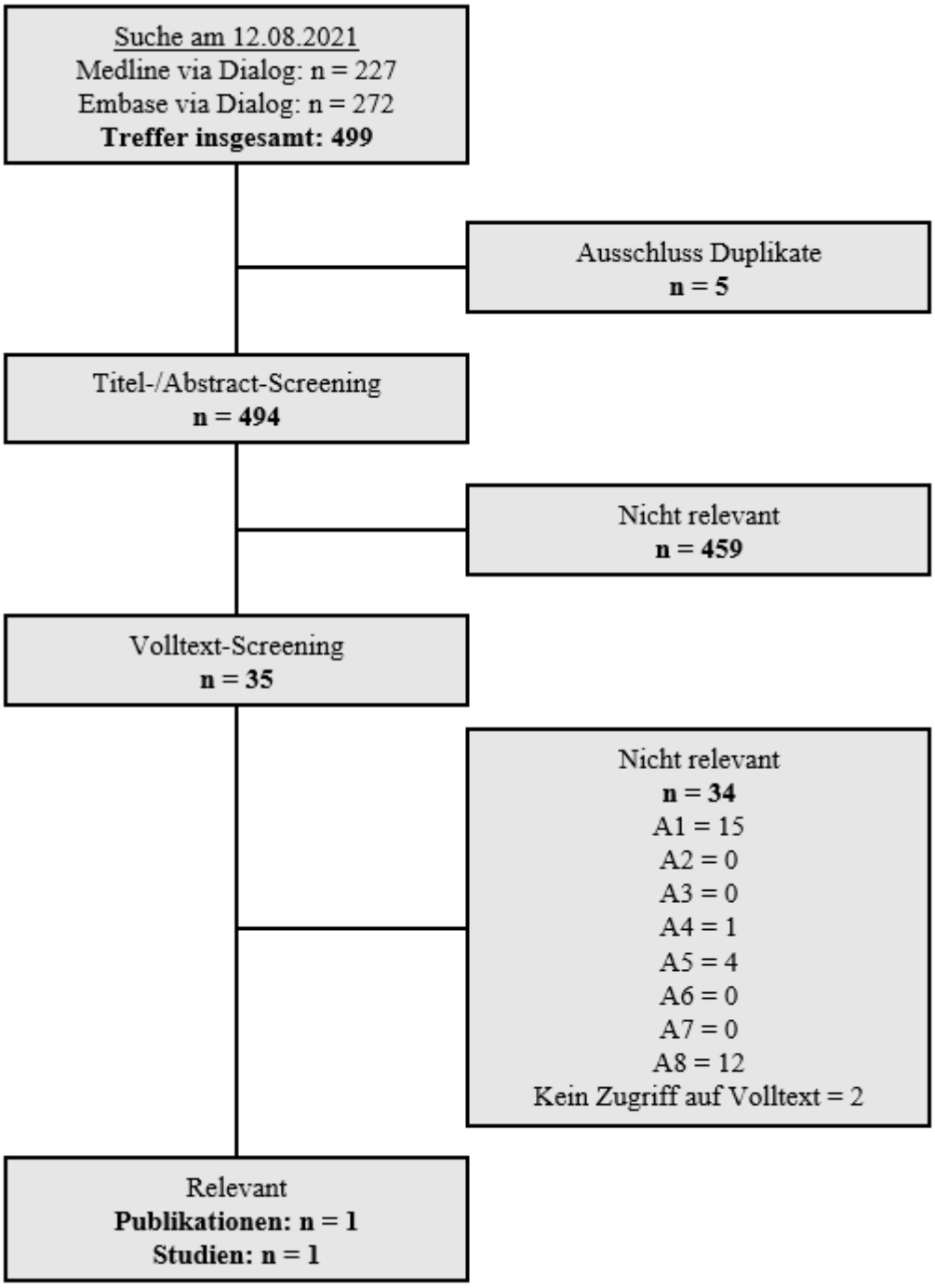

Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Tabelle 4-39: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit Ravulizumab (zu bewertendes Arzneimittel) bzw. Eculizumab (zweckmäßige Vergleichstherapie)

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnis-datenbank 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-304	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03406507 (115) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-002820-26/GB (116) https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002820-26-NL (117); https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03406507 (118)	Ja	Nein	Laufend
M07-005	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00867932 (119) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-010402-11/3rd (120) https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010402-11-Outside-EU/EEA (121); https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00867932 (122)	Ja	Ja	Abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

In dem Studienregister Clinicaltrials.gov wurden insgesamt 12 Treffer für das zu bewertende Arzneimittel Ravulizumab im Anwendungsgebiet PNH identifiziert. Davon wurden 9 Treffer ausgeschlossen, da die Studienpopulation keine pädiatrischen Patienten (< 18 Jahre) mit PNH einschloss. Ein weiterer ausgeschlossener Treffer gehörte zu einer laufenden Studie ohne gegenwärtige Resultate, in der zudem keine Intervention mit Ravulizumab erfolgt und auch eine Intervention mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab ausschließlich in der adulten Patientenkohorte vorgenommen wird. Bei einem Treffer handelte es sich um eine

Beobachtungsstudie. Der übrige Treffer ist der zur Nutzenbewertung herangezogenen Studie ALXN1210-PNH-304 mit Ravulizumab zuzuordnen. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab im Anwendungsgebiet PNH wurden in diesem Studienregister 44 Treffer identifiziert. Davon wurden 40 Treffer ausgeschlossen, da die entsprechenden Studien im Hinblick auf die Studienpopulation nicht mit der Studie ALXN1210-PNH-304 vergleichbar waren. Zwei weitere Studien wurden ausgeschlossen, da es sich um gegenwärtig laufende Studien ohne aktuell verfügbare Resultate handelte, in denen die pädiatrische Kohorte zudem keine Eculizumab-Intervention erhält. Bei einem Treffer handelte es sich um eine beobachtende Studie. Die übrige Eculizumab-Studie M07-005 wurde als relevante Studie identifiziert und für die Nutzenbewertung herangezogen.

Im EU Clinical Trials Register wurden für Ravulizumab im Anwendungsgebiet PNH 11 Treffer identifiziert. Ein Treffer entspricht der zur Nutzenbewertung herangezogenen Ravulizumab-Studie ALXN1210-PNH-304. Weitere 9 Treffer wurden ausgeschlossen, da die jeweilige Studienpopulation keine pädiatrischen Patienten (< 18 Jahre) mit PNH einschloss. Ein weiterer ausgeschlossener Treffer gehörte zu einer laufenden Studie ohne gegenwärtige Resultate. Für Eculizumab wurden in dieser Datenbank insgesamt 25 Treffer gefunden. 19 dieser Treffer wurden aufgrund einer abweichenden Studienpopulation im Vergleich zu der Ravulizumab-Studie ALXN1210-PNH-304 ausgeschlossen. Zudem wurden 4 Studien ausgeschlossen, da es sich um eine andere Prüfintervention handelte. Die übrigen 2 Treffer wurden als relevante Studien identifiziert, wobei einer dieser relevanten Treffer der Eculizumab-Studie M07-005 zuzuordnen ist und ein Treffer der Ravulizumab-Studie ALXN1210-PNH-304 entspricht.

Bei der Suche im WHO-Suchportal der International Clinical Trials Registry Plattform wurden für Ravulizumab im Anwendungsgebiet PNH 62 Einträge aus 25 Studien ermittelt. Dabei wurden 2 Treffer als relevante Studien identifiziert und entsprachen der Studie ALXN1210-PNH-304. Die weiteren 23 Treffer, von denen 3 Treffer doppelt gefunden wurden, wurden ausgeschlossen, da die jeweilige Studienpopulation keine pädiatrischen Patienten (< 18 Jahre) mit PNH einschloss. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab wurden im Suchportal der WHO insgesamt 145 Einträge aus 66 Studien gefunden. Davon wurden 64 Treffer ausgeschlossen, da es sich um Studien mit abweichendem Studiendesign bzw. einer nicht zu ALXN1210-PNH-304 vergleichbaren Studiendurchführung handelte. 56 Treffer, von denen 5 Treffer doppelt gefunden wurden, wurden ausgeschlossen, da die jeweilige Studienpopulation keine pädiatrischen Patienten (< 18 Jahre) mit PNH einschloss. Weitere 8 Treffer, von denen 3 Treffer doppelt gefunden wurden, wurden ausgeschlossen, weil die pädiatrische Kohorte dieser Studien keine Eculizumab-Intervention erhielt. Die übrigen 2 Treffer wurden als relevante Studien identifiziert und der Studie M07-005 zugeordnet.

Das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) lieferte für die Suche nach Ravulizumab einen Treffer. Bei diesem Treffer handelte es sich um kein Studiendokument bzw. keinen Studienbericht, sodass er als nicht relevant eingeschätzt wurde. Für die entsprechende Suche nach Eculizumab wurden zwei Treffer gefunden, von denen sich einer auf das zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab bezog. Bei beiden Treffern handelte es sich zudem um kein Studiendokument bzw. keinen Studienbericht, sodass beide als nicht relevant erachtet wurden.

Im Suchportal der Clinical Data der European Medicines Agency (EMA) wurden weder für das zu bewertende Arzneimittel Ravulizumab noch für die zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab Treffer erzielt.

4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite

Es wurden in der Suche auf der Internetseite des G-BA sowohl für das zu bewertende Arzneimittel Ravulizumab als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab keine für das vorliegende Anwendungsgebiet PNH bei pädiatrischen Patienten (< 18 Jahre) relevanten Studien identifiziert.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Tabelle 4-40: Studienpool – Weitere Untersuchungen

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen [a]		
	Studie zur Zulassung des Arznei-mittels (ja/nein)	**Gesponserte Studie [b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/ nein)**	**Studienberichte (ja/nein [Zitat])**	**Registereinträge (ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen [d] (ja/nein [Zitat])**
Zu bewertendes Arzneimittel Ravulizumab						
ALXN1210-PNH-304	Ja	Ja	Nein	Ja (59)	Ja (115-118)	Nein
Zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab						
M07-005	Ja	Ja	Nein	Ja (33)	Ja (119-122)	Ja (19)

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 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

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

4.3.2.3.2 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.

Die im Folgenden gemachten Angaben zu Studiendesign, Studienpopulationen und den Ergebnissen der weiteren Untersuchungen ALXN1210-PNH-304 und M07-005 wurden den Studienprotokollen und Studienberichten entnommen (32, 33, 59, 123). Außerdem wurden die Datentabellen der post-hoc durchgeführten Analysen verwendet (124-128).

Tabelle 4-41: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
ALXN1210-PNH-304	Einarmig, multizentrisch, offen	**Kohorte 1** Komplement-inhibitor-naive pädiatrische Patienten mit behandlungs-bedürftiger hämolytischer PNH (Kinder und Jugendliche von < 18 Jahren und ≥ 5 kg Körpergewicht) **Kohorte 2** Eculizumab-vorbehandelte pädiatrische Patienten mit behandlungs-bedürftiger hämolytischer PNH (Kinder und Jugendliche von < 18 Jahren und ≥ 5 kg Körpergewicht), welche vor Studientag 1 mindestens 6 Monate	Ravulizumab **Kohorte 1** n = 4 **Kohorte 2** n = 8	Screening: bis zu 4 Wochen (28 Tage) Initiale Evaluationsperiode: 26 Wochen (183 Tage) Extensionsperiode: bis zu 4 Jahre **Kohorte 1 und Kohorte 2** 1. Datenschnitt: 27.05.2020 (geplante Interimsanalyse nach 26 Studienwochen) 2. (finaler) Datenschnitt: geplant zum Studienende	Eingeschlossen wurden Patienten in insgesamt 9 Zentren in Europa (Frankreich, Niederlande, Norwegen, Westrussland, UK) und Nordamerika (USA) 2/2018 – heute	Pharmakokinetische (PK) und pharmakodynamische (PD) Parameter; Hämolyse (hämolytische Aktivität eines Patienten anhand der Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline und anhand des Patientenanteils mit LDH-Normalisierung); Durchbruchhämolyse (Patientenanteil); Transfusionsvermeidung (transfundierte Erythrozytenkonzentrate und Patientenanteil mit Transfusions-vermeidung); Hämoglobin-Stabilisierung (Veränderung des Hämoglobin-Spiegels relativ zur Baseline und Patientenanteil mit Hämoglobin-Stabilisierung);

		entsprechend der Produktinformation mit Eculizumab behandelt wurden				Freies Hämoglobin (Veränderung des freien Hämoglobins relativ zur Baseline); Fatigue (Veränderung des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes relativ zur Baseline und Patientenanteil mit klinisch relevanter Verbesserung im Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert); Inzidenz von unerwünschten Ereignissen/ schweren unerwünschten Ereignissen inkl. schweren unerwünschten vaskulären Ereignissen (MAVE) und Immunogenität
M07-005	Einarmig, multizentrisch, offen	Pädiatrische Patienten (Kinder und Jugendliche von 2 Jahren bis < 18 Jahren) mit behandlungs-bedürftiger hämolytischer PNH	Eculizumab n = 7	Screening: bis zu 14 Tage (2 Wochen) Behandlungsperiode: 12 Wochen (84 Tage) Follow-up Periode: Patienten, die die Eculizumab-Behandlung vor Studienende abgebrochen haben, wurden für 8 Wochen in 4 Visiten (1, 2, 4 und 8 Wochen nach letzter Eculizumab-Infusion) auf Anzeichen und	Eingeschlossen wurden Patienten in insgesamt 4 Zentren in Nordamerika (USA) 10/2009 – 05/2011	Pharmakokinetische (PK) und pharmakodynamische (PD) Parameter; Hämolyse (Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline und entspr. Veränderung der Fläche unter der LDH-Konzentrations-Zeit-

		Symptome einer schweren Hämolyse (LDH-Level übersteigt individuelles Baseline LDH-Level) nachbeobachtet. Patienten, die die Studie ohne vorzeitigen Abbruch beendeten, konnten nach Ermessen des Prüfarztes und der Sorgeberechtigten weiterhin mit kommerziell erhältlichem Eculizumab (Soliris®) behandelt und in das internationale PNH-Register aufgenommen werden. 1. (finaler) Datenschnitt: 04.11.2011 (nach Studienende)	Kurve (engl. area under the curve, AUC)); Durchbruchhämolyse (Patientenanteil); Transfusions-vermeidung (Transfundierte Erythrozyten-konzentrate und Patientenanteil mit Transfusionsbedarf); Freies Hämoglobin (Veränderung des freien Hämoglobins relativ zur Baseline); Lebensqualität (Veränderung der Skalenwerte des PedsQL™ Generic Core Scales und des PedsQL™ Multidimensional Fatigue relativ zur Baseline); PNH Klongröße basierend auf Typ III Erythrozyten; Inzidenz von unerwünschten Ereignissen/ schweren unerwünschten Ereignissen inkl. schweren unerwünschten vaskulären Ereignissen (MAVE) und Immunogenität

Tabelle 4-42: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Gruppe 1**	**<Gruppe 2>**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
ALXN1210-PNH -304	**Ravulizumab** Konzentrierte Lösung (10 mg/mL) verabreicht als intravenöse Infusion, verdünnt in 0,9 % NaCl, körpergewichtsabhängige Dosierung **Initialdosis (Tag 1):** ≥ 5 bis < 10 kg: 300 bzw. 600 mg [a]; ≥ 10 bis < 20 kg: 600 mg; ≥ 20 bis < 30 kg: 900 mg; ≥ 30 bis < 40 kg: 1200 mg; ≥ 40 bis < 60 kg: 2400 mg; ≥ 60 bis < 100 kg: 2700 mg; ≥ 100 kg: 3000 mg; Minimale Infusionsdauer: 77 – 114 Minuten [b] Bei Kohorte 2 wurde die erste Dosis der Studienmedikation an Tag 1 14 Tage nach der letzten Eculizumab-Dosis verabreicht. **Erhaltungsdosen (ab Tag 15):** ≥ 5 bis < 10 kg: 300 mg alle 4 Wochen; ≥ 10 bis < 20 kg: 600 mg alle 4 Wochen; ≥ 20 bis < 30 kg: 2100 mg alle 8 Wochen; ≥ 30 bis < 40 kg: 2700 mg alle 8 Wochen; ≥ 40 bis < 60 kg: 3000 mg alle 8 Wochen; ≥ 60 bis < 100 kg: 3300 mg alle 8 Wochen; ≥ 100 kg: 3600 mg alle 8 Wochen; Minimale Infusionsdauer: 113 – 194 Minuten [b]	–	–
M07-005	**Eculizumab (zweckmäßige Vergleichstherapie)** Konzentrierte Lösung (5 mg/mL) verabreicht als intravenöse Infusion, verdünnt in 5 % Glukoselösung bzw. 0,9 % NaCl-Injektionslösung, teilweise körpergewichtsabhängige Dosierung **Initialdosen:** (Dosierung 1x wöchentlich) ≥ 5 bis < 10 kg: 300 mg in Woche 1;	–	–

	≥ 10 bis < 20 kg: 600 mg in Woche 1; ≥ 20 bis < 30 kg: 600 mg in Woche 1 und 2; ≥ 30 kg: 600 mg in Woche 1, 2, 3 und 4; Minimale Infusionsdauer: 25 Minuten **Erhaltungsdosen:** ≥ 5 bis < 10 kg: 300 mg in Woche 2 und anschließend alle drei Wochen; ≥ 10 bis < 20 kg: 300 mg in Woche 2 und anschließend alle zwei Wochen; ≥ 20 bis < 30 kg: 600 mg in Woche 3 und anschließend alle zwei Wochen; ≥ 30 kg: 900 mg in Woche 5 und anschließend alle zwei Wochen Minimale Infusionsdauer: 25 Minuten
a: Dosierung für diese Gewichtsklasse wurde in Protokolländerung 2 von 300 mg auf 600 mg angehoben. Die Dosis von 600 mg konnte als zwei separate Infusionen mit jeweils 300 mg Studienmedikation in einem Abstand von weniger als 24 h verabreicht werden. b: Abhängig von der jeweiligen Dosierung.	

Tabelle 4-43: Charakterisierung der Studienpopulationen (demografische Charakteristika) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Eigenschaft	ALXN1210-PNH-304 (Ravulizumab)			M07-005 (Eculizumab)
	Kohorte 1	Kohorte 2	Gesamt	
	FA-Set (N = 4)	FA-Set (N = 8)	FA-Set (N = 12)	ITT-Population (N = 7)
Geschlecht, n (%)				
Männlich	3 (75,0)	1 (12,5)	4 (33,3)	3 (42,9)
Weiblich	1 (25,0)	7 (87,5)	8 (66,7)	4 (57,1)
Ethnizität, n (%)				
Hispanisch oder Latino	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Nicht hispanisch oder Latino	4 (100,0)	6 (75,0)	10 (83,3)	–
Unbekannt	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Nicht berichtet	0 (0,0)	2 (25,0)	2 (16,7)	–
Ethnischer Hintergrund, n (%)				
Schwarz oder afroamerikanisch	0 (0,0)	2 (25,0)	2 (16,7)	2 (28,6)
Weiß	4 (100,0)	3 (37,5)	7 (58,3)	5 (71,4)
Nicht berichtet	0 (0,0)	2 (25,0)	2 (16,7)	–
Sonstige	0 (0,0)	1 (12,5)	1 (8,3)	–
Amerikanisch-indianisch oder Ureinwohner Alaskas	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Asiatisch	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Multipler ethnischer Hintergrund	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Ursprünglich Hawaiianische oder pazifisch-insulare Abstammung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Alter zum Zeitpunkt der ersten Infusion (Jahre)				
n	4	8	12	7
Mittelwert (SD)	14,5 (2,52)	14,4 (3,07)	14,4 (2,78)	15,0 (2,28)
Median	15	15	15	15,6
Min; Max	11; 17	9; 17	9; 17	11; 17
Alter zum Zeitpunkt der ersten Infusion (Kategorien), n (%) [a]				
Geburt bis < 2 Jahre	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
2 bis < 6 Jahre	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
6 bis < 12 Jahre	1 (25,0)	1 (12,5)	2 (16,7)	1 (14,3)

Eigenschaft	ALXN1210-PNH-304 (Ravulizumab)			M07-005 (Eculizumab)
	Kohorte 1	Kohorte 2	Gesamt	
	FA-Set (N = 4)	FA-Set (N = 8)	FA-Set (N = 12)	ITT-Population (N = 7)
12 bis < 18 Jahre	3 (75,0)	7 (87,5)	10 (83,3)	6 (85,7)
≥ 18 Jahre	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Körpergewicht zur Baseline (kg) [b]				
n	4	8	12	7
Mittelwert (SD)	56,43 (13,38)	56,25 (12,25)	56,31 (12,01)	59,19 (6,87)
Median	57,10	55,50	57,10	57,20
Min; Max	39,5; 72	36,7; 69	36,7; 72	48,6; 69,8
Körpergewicht zur Baseline (Kategorien) [a,b]				
5 bis < 10 kg	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
10 bis < 20 kg	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
20 bis < 30 kg	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
30 bis < 40 kg	1 (25,0)	1 (12,5)	2 (16,7)	0 (0,0)
40 bis < 60 kg	2 (50,0)	4 (50,0)	6 (50,0)	4 (57,1)
60 bis < 100 kg	1 (25,0)	3 (37,5)	4 (33,3)	3 (42,9)
≥ 100 kg	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Körpergröße zur Baseline (cm) [b]				
n	4	8	12	7
Mittelwert (SD)	163,25 (13,57)	160,99 (9,37)	161,74 (10,36)	161,43 (9,44)
Median	169,50	158,95	163,05	161,3
Min; Max	143,0; 171,0	146,0; 176,2	143,0; 176,2	149,1; 177,4
Body Mass Index (BMI) zur Baseline (kg/m^2) [b]				
n	4	8	12	7
Mittelwert (SD)	20,98 (3,07)	21,45 (2,76)	21,29 (2,73)	22,85 (3,42)
Median	19,75	21,60	20,70	21,95
Min; Max	18,9; 25,5	17,2; 24,8	17,2; 25,5	18,18; 29,43

a: Die dargestellten Kategorien wurden zur Vergleichbarkeit der Studien ausgewählt und entsprechen nicht unbedingt den in den Studien vorgenommen Kategorisierungen.

b: Die Baseline war in Studie ALXN1210-PNH-304 definiert als der letzte vorliegende Wert vor der ersten Anwendung der Studienmedikation. Die Baseline in Studie M07-005 wurden an dem Tag der ersten Infusion (Tag 0) vor Gabe der ersten Dosis Eculizumab erhoben.

Tabelle 4-44: Charakterisierung der Studienpopulationen (krankheitsbezogene Charakteristika) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Eigenschaft	ALXN1210-PNH-304 (Ravulizumab)			M07-005 (Eculizumab)
	Kohorte 1	Kohorte 2	Gesamt	
	FA-Set (N = 4)	FA-Set (N = 8)	FA-Set (N = 12)	ITT-Population (N = 7)
Alter zum Zeitpunkt der PNH-Diagnose (Jahre)				
n	4	8	–	–
Mittelwert (SD)	13,8 (2,75)	12,3 (3,11)	–	–
Median	13,5	12,5	–	–
Min; Max	11; 17	7; 16	–	–
Methode der initialen PNH-Diagnose				
Durchflusszytometrie	4 (100,0)	7 (87,5)	–	–
Säurehämolysetest (Ham-Test)	0 (0,0)	0 (0,0)	–	–
Zuckerwasser-Test (Sucrose-Hämolyse-Test)	0 (0,0)	0 (0,0)	–	–
Sonstige	0 (0,0)	1 (12,5)	–	–
Zeitraum zwischen PNH-Diagnose und Einverständniserklärung zur Studienteilnahme (Jahre)				
n	4	8	–	–
Mittelwert (SD)	0,88 (1,62)	2,01 (1,00)	–	–
Median	0,10	1,65	–	–
Min; Max	0,0; 3,3	1,1; 3,8	–	–
PNH-Klongröße zur Baseline (%) [a]				
PNH RBC Klongröße, total (%) [b]				
n	3	6	–	–
Mittelwert (SD)	29,00 (30,27)	65,65 (22,71)	–	–
Median	16,60	71,15	–	–
Min; Max	6,9; 63,5	21,2; 85,4	–	–
PNH RBC Typ II Klongröße (%)				
n	3	6	–	–
Mittelwert (SD)	15,47 (22,53)	10,57 (16,41)	–	–
Median	4,30	3,05	–	–
Min; Max	0,7; 41,4	0,6; 42,6	–	–
PNH RBC Typ III Klongröße (%)				
n	4	8	–	7
Mittelwert (SD)	14,00 (6,62)	54,51 (22,19)	–	22,39 (20,42)

Eigenschaft	ALXN1210-PNH-304 (Ravulizumab)			M07-005 (Eculizumab)
	Kohorte 1	Kohorte 2	Gesamt	
	FA-Set (N = 4)	FA-Set (N = 8)	FA-Set (N = 12)	ITT-Population (N = 7)
Median	13,85	62,40	–	18,41
Min; Max	6,2; 22,1	20,6; 80,8	–	3,9; 66,6
PNH Granulozyten Klongröße, total (%) [b]				
n	4	8	–	–
Mittelwert (SD)	65,55 (29,75)	82,91 (26,04)	–	–
Median	63,20	91,60	–	–
Min; Max	36,8; 99,0	20,3; 97,6	–	–
PNH Monozyten Klongröße, total (%) [b]				
n	4	8	–	–
Mittelwert (SD)	72,75 (27,01)	91,94 (5,46)	–	–
Median	78,60	93,60	–	–
Min; Max	34,9; 98,9	81,3; 97,7	–	–
Patientenanteil mit Erythrozyten (EK)-Transfusionen vor erster Gabe der Studienmedikation				
n (%)	–	–	–	6 (85,7)
Patientenanteil mit EK-Transfusionen während der letzten 12 Monate vor erster Gabe der Studienmedikation				
n (%)	2 (50,0)	2 (25,0)	–	–
Patientenanteil mit EK-Transfusionen während der letzten 6 Monate vor erster Gabe der Studienmedikation				
n (%)	2 (50,0)	0 (0,0)	–	–
EK-Transfusionen vor erster Gabe der Studienmedikation				
EK-Transfusionen während der letzten 12 Monate vor erster Gabe der Studienmedikation				
n	10	2	–	–
Mittelwert (SD)	5,0 (1,41)	1,0 (0,00)	–	–
Median	5,0	1,0	–	–
Min; Max	4; 6	1; 1	–	–
EK-Transfusionen während der letzten 6 Monate vor erster Gabe der Studienmedikation				
n	10	0	–	–
Mittelwert (SD)	5,0 (1,41)	–	–	–
Median	5,0	–	–	–
Min; Max	4; 6	–	–	–
EK-Einheiten vor erster Gabe der Studienmedikation				
n	–	–	–	21

Eigenschaft	ALXN1210-PNH-304 (Ravulizumab)			M07-005 (Eculizumab)
	Kohorte 1	Kohorte 2	Gesamt	
	FA-Set (N = 4)	FA-Set (N = 8)	FA-Set (N = 12)	ITT-Population (N = 7)
EK-Einheiten während der letzten 12 Monate vor erster Gabe der Studienmedikation				
n	14	2 [f]	–	–
Mittelwert (SD)	7,0 (5,66)	2,0 [f]	–	–
Median	7,0	2,0 [f]	–	–
Min; Max	3; 11	2; 2 [f]	–	–
EK-Einheiten während der letzten 6 Monate vor erster Gabe der Studienmedikation				
n	14	0	–	–
Mittelwert (SD)	7,0 (5,66)	–	–	–
Median	7,0	–	–	–
Min; Max	3; 11	–	–	–
LDH-Konzentration (U/L) zur Baseline [c]				
n	4	8	–	7
Mittelwert (SD)	961,4 (874,3)	262,8 (106,0)	–	1019,6 (967,3)
Median	565,9	251,5	–	651,0
Min; Max	444; 2269,7	140,5; 487	–	308; 3144
Hämoglobin (g/L) zur Baseline [a,d]				
n	4	8	–	7
Mittelwert (SD)	108,3 (27,9)	102,4 (15,8)	–	97,9 (18,8)
Median	103,0	103,0	–	96,0
Min; Max	82; 145	71; 119	–	72; 124
Patientenanteil mit PNH-Symptomen vor der Behandlung, n (%) [e]	**4 (100,0)**	**7 (87,5)**	**11 (91,7)**	–
Fatigue oder Asthenie (allgemeine Schwäche)	4 (100,0)	7 (87,5)	11 (91,7)	–
Abdominelle Schmerzen	2 (50,0)	5 (62,5)	7 (58,3)	–
Roter oder dunkler Urin	3 (75,0)	4 (50,0)	7 (58,3)	–
ZNS-verwandte Symptome wie Kopfschmerzen, Schwindel oder Konzentrations-schwierigkeiten	2 (50,0)	4 (50,0)	6 (50,0)	–
Gelbsucht (Gelbfärbung von Haut oder Augen)	3 (75,0)	3 (37,5)	6 (50,0)	–

Eigenschaft	ALXN1210-PNH-304 (Ravulizumab)			M07-005 (Eculizumab)
	Kohorte 1	Kohorte 2	Gesamt	
	FA-Set (N = 4)	FA-Set (N = 8)	FA-Set (N = 12)	ITT-Population (N = 7)
Rücken- und Flankenschmerzen	0 (0,0)	3 (37,5)	3 (25,0)	–
Brustschmerzen	0 (0,0)	2 (25,0)	2 (16,7)	–
Dysphagie	0 (0,0)	1 (12,5)	1 (8,3)	–
Erektile Dysfunktion	0 (0,0)	1 (12,5)	1 (8,3)	–
Beinschmerzen	0 (0,0)	1 (12,5)	1 (8,3)	–
Kurzatmigkeit (Dyspnoe)	0 (0,0)	1 (12,5)	1 (8,3)	–
Andere	0 (0,0)	1 (12,5)	1 (8,3)	–
Patientenanteil mit PNH-assoziierten Beschwerden vor der Behandlung, n (%) [e]	**4 (100,0)**	**8 (100,0)**	**12 (100,0)**	–
Anämie	2 (50,0)	5 (62,5)	7 (58,3)	–
Hämaturie oder Hämoglobinurie	2 (50,0)	5 (62,5)	7 (58,3)	–
Aplastische Anämie	3 (75,0)	1 (12,5)	4 (33,3)	–
Nierenversagen	1 (25,0)	2 (25,0)	3 (25,0)	–
Andere	0 (0,0)	1 (12,5)	1 (8,3)	–
Vorgeschichte von schweren unerwünschten vaskulären Ereignissen (MAVE), n (%) [e]	**0 (0,0)**	**1 (12,5)**	**1 (8,3)**	**3 (42,9)**
Renaler Infarkt	0 (0,0)	1 (12,5)	1 (8,3)	–
Milzinfarkt	0 (0,0)	1 (12,5)	1 (8,3)	–
Thrombophlebitis/ tiefe Venenthrombose	–	–	–	2 (28,6)
Lungenembolie	–	–	–	1 (14,3)
Transitorische ischämische Attacke (TIA)	–	–	–	1 (14,3)
Medizinische Vorgeschichte, n (%) [e]	**4 (100,0)**	**7 (87,5)**	**11 (91,7)**	**7 (100,0)**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (50,0)	0 (0,0)	2 (16,7)	4 (57,1)
Herzerkrankungen	1 (25,0)	0 (0,0)	1 (8,3)	–
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	1 (25,0)	0 (0,0)	1 (8,3)	–
Augenerkrankungen	3 (75,0)	0 (0,0)	3 (25,0)	1 (14,3)

Eigenschaft	ALXN1210-PNH-304 (Ravulizumab)			M07-005 (Eculizumab)
	Kohorte 1	Kohorte 2	Gesamt	
	FA-Set (N = 4)	FA-Set (N = 8)	FA-Set (N = 12)	ITT-Population (N = 7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (50,0)	2 (25,0)	4 (33,3)	4 (57,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0 (0,0)	1 (12,5)	1 (8,3)	2 (28,6)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (25,0)	1 (12,5)	2 (16,7)	–
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (50,0)	1 (12,5)	3 (25,0)	3 (42,9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0 (0,0)	1 (12,5)	1 (8,3)	2 (28,6)
Untersuchungen	0 (0,0)	2 (25,0)	2 (16,7)	2 (28,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0 (0,0)	1 (12,5)	1 (8,3)	2 (28,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (25,0)	1 (12,5)	2 (16,7)	1 (14,3)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (inkl. Zysten und Polypen)	0 (0,0)	1 (12,5)	1 (8,3)	–
Erkrankungen des Nervensystems	0 (0,0)	2 (25,0)	2 (16,7)	4 (57,1)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (25,0)	0 (0,0)	1 (8,3)	–
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (50,0)	0 (0,0)	2 (16,7)	4 (57,1)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	0 (0,0)	1 (12,5)	1 (8,3)	1 (14,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (50,0)	2 (25,0)	4 (33,3)	2 (28,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1 (25,0)	1 (12,5)	2 (16,7)	1 (14,3)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	0 (0,0)	1 (12,5)	1 (8,3)	–
Gefäßerkrankungen	1 (25,0)	0 (0,0)	1 (8,3)	1 (14,3)

Eigenschaft	ALXN1210-PNH-304 (Ravulizumab)			M07-005 (Eculizumab)
	Kohorte 1	Kohorte 2	Gesamt	
	FA-Set (N = 4)	FA-Set (N = 8)	FA-Set (N = 12)	ITT-Population (N = 7)

a: Die Baseline war in Studie ALXN1210-PNH-304 definiert als der letzte vorliegende Wert vor der ersten Anwendung der Studienmedikation. Die Baseline in Studie M07-005 wurden an dem Tag der ersten Infusion (Tag 0) vor Gabe der ersten Dosis Eculizumab erhoben.

b: Die Klongröße an totalen PNH RBC bzw. totalen PNH Granulozyten oder totalen PNH Monozyten setzen sich aus der Summe der Typ II und Typ III RBC, der Typ II und Typ III Granulozyten, bzw. der Typ II und Typ III Monozyten zusammen.

c: Die Baseline der LDH-Konzentration in Studie ALXN1210-PNH-304 war definiert als der Mittelwert aller verfügbaren Messungen vor der ersten Dosis Ravulizumab. Die Baseline in Studie M07-005 wurden an dem Tag der ersten Infusion (Tag 0) vor Gabe der ersten Dosis Eculizumab erhoben.

d: In Erythrozyten enthaltenes, intrazelluläres Hämoglobin.

e: Zu einem beliebigen Zeitpunkt vor Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation.

f: In Kohorte 2 der Studie ALXN1210-PNH-304 war die Anzahl der verabreichten EK-Einheiten in den 12 Monaten vor der ersten Gabe der Studienmedikation nur für einen der beiden Patienten bekannt, die in diesem Zeitraum EK-Transfusionen erhalten hatten.

EK: Erythrozytenkonzentrat; LDH: Laktatdehydrogenase; MAVE: major adverse vascular event (schweres unerwünschtes vaskuläres Ereignis); RBC: red blood cells (Erythrozyten).

Tabelle 4-45: Charakterisierung der Studienpopulationen (Behandlungscharakteristika) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Eigenschaft	ALXN1210-PNH-304 (Ravulizumab)			M07-005 (Eculizumab)
	Kohorte 1	Kohorte 2	Gesamt	
Eingeschlossen, n (%)	4 (100,0)	8 (100,0)	12 (100,0)	7 (100,0)
Behandelt, n (%)	4 (100,0)	8 (100,0)	12 (100,0)	7 (100,0)
Studie abgeschlossen, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (100,0)
Initiale Evaluationsperiode (Woche 26) bzw. Behandlungsperiode (Woche 12), n (%) [a]				
Initiale Evaluationsperiode (Woche 26) bzw. Behandlungsperiode (Woche 12) abgeschlossen	4 (100,0)	8 (100,0)	12 (100,0)	7 (100,0)
Behandlung und Woche 26 abgeschlossen	4 (100,0)	8 (100,0)	12 (100,0)	–
Behandlungsabbruch, aber Abschluss der Woche 26	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Unerwünschtes Ereignis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Mangelnde Wirksamkeit	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Unverträglichkeit der Studienmedikation	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Entscheidung des Prüfarztes	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Schwangerschaft	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Protokollverletzung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Patientenentscheidung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Sonstige	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Abbruch während der initialen Evaluationsperiode bzw. der Behandlungsperiode	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Unerwünschtes Ereignis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tod	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Mangelnde Wirksamkeit	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Lost to Follow-up	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Unverträglichkeit der Studienmedikation	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Entscheidung des Prüfarztes	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Eigenschaft	ALXN1210-PNH-304 (Ravulizumab)			M07-005 (Eculizumab)
	Kohorte 1	Kohorte 2	Gesamt	
Schwangerschaft	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Protokollverletzung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Studie vom Sponsor beendet	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rücknahme der Einwilligung durch den Patienten	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sonstige	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Extensionsperiode, n (%)				
Extensionsperiode begonnen	4 (100,0)	8 (100,0)	12 (100,0)	–
Extensionsperiode abgeschlossen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Abbruch während der Extensionsperiode	–	–	–	–
Unerwünschtes Ereignis	–	–	–	–
Tod	–	–	–	–
Lost to Follow-up	–	–	–	–
Nichteinhaltung des Behandlungsregimes	–	–	–	–
Entscheidung des Prüfarztes	–	–	–	–
Schwangerschaft	–	–	–	–
Protokollverletzung	–	–	–	–
Studie vom Sponsor beendet	–	–	–	–
Rücknahme der Einwilligung durch den Patienten	–	–	–	–
Mangelnde Wirksamkeit	–	–	–	–
Nachträglich als nicht für die Studie geeignet erachtet	–	–	–	–
Sonstige	–	–	–	–
Compliance, n (%) [b]				
≥ 100 %	4 (100,0)	8 (100,0)	12 (100,0)	7 (100,0)

Eigenschaft	ALXN1210-PNH-304 (Ravulizumab)			M07-005 (Eculizumab)
	Kohorte 1	Kohorte 2	Gesamt	
≥ 80 %	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
< 80 %	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gesamte Behandlungsdauer (Tage bzw. Wochen)				
n	4	8	12	7
Mittelwert (SD)	183,8 (0,50) [c]	183,3 (0,89) [c]	183,4 (0,79) [c]	12,181 (0,2945) [d]
Median	184 [c]	183 [c]	183 [c]	12,140 [d]
Min; Max	183; 184 [c]	182; 185 [c]	182; 185 [c]	11,71; 12,71 [d]

a: In der Studie ALXN1210-PNH-304 wurde Ravulizumab in einer 26-wöchigen initialen Evaluationsperiode verabreicht. In der Studie M07-005 wurde Eculizumab in einer 12-wöchigen Behandlungsperiode verabreicht.

b: Compliance, n (%) entspricht in der Studie ALXN1210-PNH-304 der Gesamtzahl der verabreichten Infusionen mit der Studienmedikation von Tag 1 bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (ausgenommen der Tag 183 Infusion) dividiert durch die Gesamtzahl der geplanten Infusionen mit der Studienmedikation von Tag 1 bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (ausgenommen der Infusion an Tag 183).

c: Dargestellt in Tagen.

d: Dargestellt in Wochen.

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab wurde in einer einarmigen, multizentrischen, offenen Studie (ALXN1210-PNH-304) bei Komplementinhibitor-naiven (Kohorte 1) und für mindestens 6 Monate entsprechend der Produktinformation mit Eculizumab vorbehandelten (Kohorte 2) pädiatrischen Patienten (< 18 Jahre) mit PNH untersucht. Die Behandlung mit Ravulizumab erfolgte in der initialen Evaluationsperiode entsprechend dem vorliegenden Datenschnitt über einen Zeitraum von 26 Wochen.

Die Wirksamkeit und Sicherheit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab wurde bei Komplementinhibitor-naiven pädiatrischen Patienten (2 Jahre bis < 18 Jahre) mit PNH ebenfalls in einer einarmigen, multizentrischen, offenen Studie (M07-005) untersucht. Die Therapie mit Eculizumab erfolgte in der Behandlungsperiode über einen Zeitraum von 12 Wochen.

Dabei ist insbesondere die Kohorte 1 der Studie ALXN1210-PNH-304 vergleichbar mit der Gesamtpopulation der Studie M07-005, da es sich wie beschrieben jeweils um Komplementinhibitor-naive Patienten handelt, die somit durch ihre zur Baseline behandlungsbedürftigen hämolytischen PNH vergleichbare klinische Baseline-Charakteristika aufwiesen.

ALXN1210-PNH-304

Studiendesign und Studiendurchführung

Ort der Durchführung

Die Studie ALXN1210-PNH-304 wurde in insgesamt 9 Zentren in 6 Ländern Europas und Nordamerikas durchgeführt: Frankreich, Niederlande, Norwegen, UK, Russland und USA (siehe Tabelle 4-41). Dabei wurden 9/12 Patienten (75,0 %) in europäischen Studienzentren (inkl. westrussischen Studienzentren) behandelt: Frankreich: 1 Patient, Niederlande: 1 Patient, Norwegen: 1 Patient, UK: 2 Patienten, Russland: 4 Patienten.

Studienphasen

ALXN1210-PNH-304 ist eine laufende, einarmige, offene, multizentrische Studie der Phase 3 zur Evaluation der Wirksamkeit, Sicherheit, Pharmakokinetik (PK) und Pharmakodynamik (PD) von Ravulizumab zur intravenösen Infusion bei pädiatrischen PNH-Patienten (< 18 Jahre). Die Studie besteht aus einer bis 28 Tage (4 Wochen) langen Screening-Phase, einer anschließenden 26-wöchigen initialen Evaluationsperiode und einer bis zu 4 Jahre langen Extensionsperiode.

Screening und Studieneinschluss

Einschlusskriterien

- Patienten von der Geburt bis zu einem Alter unterhalb von 18 Jahren und einem Mindestkörpergewicht von 5 kg.
    - Kohorte 1: Komplementinhibitor-naive Patienten.
    - Kohorte 2: Patienten, welche vor Studientag 1 mindestens sechs Monate mit Eculizumab (Soliris®) entsprechend der Fachinformation behandelt wurden.
- Das Vorliegen einer PNH wurde bei Patienten beider Kohorten durch eine dokumentierte Durchflusszytometrie der roten Blutzellen (Erythrozyten) und weißen Blutzellen, mit einer Granulozyten oder Monozyten PNH-Klongröße von ≥ 5 %, bestätigt.
- Patienten der Kohorte 1 mussten weiterhin zum Screening folgende klinische Charakteristika aufweisen:
    - LDH ≥ 1,5-fach des oberen Normalbereichs (engl. upper limit of normal, ULN) während der Screening-Phase oder bis zu drei Monate zuvor und
    - das Vorliegen eines oder mehrerer der folgenden PNH-assoziierten Symptome: Fatigue, Hämoglobinurie, abdominelle Schmerzen, Kurzatmigkeit (Dyspnoe), Anämie, eine Vorgeschichte mit einem schweren unerwünschten vaskulären Ereignis (engl. major adverse vascular event, MAVE), Dysphagie, erektile Dysfunktion oder eine zurückliegende PNH-bedingte Erythrozytenkonzentrat (EK)-Transfusion.
- Patienten der mit Eculizumab vorbehandelten Kohorte 2 mussten weiterhin zum Screening folgende klinische Charakteristika aufweisen:
    - LDH ≤ 1,5-fach ULN (die Probe zur LDH-Analyse musste an einem regulären Infusionstag zur Behandlung mit Eculizumab während des Screenings vor Verabreichung der Infusion entnommen werden).
- Alle Patienten mussten in einem Zeitraum von drei Jahren vor Studienbeginn oder zum Studienbeginn gegen Meningokokken geimpft worden sein, um das Risiko einer

Infektion zu reduzieren. Patienten, die eine Meningokokkenimpfung weniger als zwei Wochen vor Studienbeginn erhalten hatten, mussten nach der Impfung zwei Wochen lang mit einer adäquaten, prophylaktischen Antibiotikatherapie behandelt werden. Patienten ohne Impfschutz vor der ersten Behandlung mit Ravulizumab mussten für mindestens zwei Wochen nach der Impfung einer prophylaktischen Behandlung mit Antibiotika unterzogen werden. Patienten, welche nicht geimpft werden konnten, mussten eine prophylaktische Antibiotikatherapie über den gesamten Behandlungszeitraum hinweg sowie acht Monate nach der letzten Studiendosis erhalten.

- Patienten mussten nach nationalen und internationalen Leitlinien gegen Haemophilus influenzae Typ b (Hib) und Streptococcus pneumoniae geimpft sein.

- Patientinnen im gebärfähigen Alter und männliche Patienten mit einer Partnerin im gebärfähigen Alter mussten den im Protokoll festgehaltenen Regeln zur Verhütung während der Studie und acht Monate nach der letzten Studiendosis folgen.

- Bereitschaft und Fähigkeit des gesetzlichen Patientenvertreters zur schriftlichen Einverständniserklärung. Der Patient musste gewillt sein, schriftliche Zustimmung zu erteilen (falls zutreffend wie vom zentralen oder lokalen „Institutional Review Board“ oder „Independent Ethics Committee“ festgelegt) sowie den Studienablaufplan zu befolgen.

Ausschlusskriterien

1. Thrombozyten-Anzahl < 30.000/mm^9 (30 x 10^9/L) zum Screening.

2. Absolute Neutrophilen-Anzahl < 500/µL (0,5 x 10^9/L) zum Screening.

3. Zurückliegende Knochenmarktransplantation (engl. bone marrow transplant, BMT) oder hämatopoetische Stammzelltransplantation (engl. hematopoietic stem cell transplant, HSCT).

4. Bestehende oder zurückliegende Meningokokkeninfektion.

5. Vorgeschichte einer ungeklärten, wiederkehrenden Infektion.

6. Aktive systemische bakterielle oder virale Infektion oder eine Pilzinfektion innerhalb von 14 Tagen vor erster Verabreichung der Studienmedikation an Tag 1.

7. Patienten mit einer malignen Erkrankung innerhalb von fünf Jahren vor dem Screening mit Ausnahme eines erfolgreich behandelten weißen Hautkrebses oder eines Karzinoms in situ des Gebärmutterhalses.

8. Patienten mit einer vergangenen oder bestehenden schweren Herz-, Lungen, Nieren-, endokrinen oder Lebererkrankung (z.B. aktive Hepatitis), die nach Ermessen des

Prüfarztes oder des Sponsors, die Teilnahme des Patienten an einer klinischen Prüfstudie ausschließt.

9. Patienten, welche sich in einer labilen medizinischen Kondition befanden (z.B. myokardialer Infarkt, aktive gastrointestinale Blutung, schwere kongestive Herzinsuffizienz, erwartete Notwendigkeit eines größeren chirurgischen Eingriffs innerhalb von sechs Monaten nach dem Screening, koexistierende Anämie, die nicht mit PNH zusammenhängt), sodass es als unwahrscheinlich angesehen wurde, dass die Patienten die Bedingungen des Studienprotokolls befolgt und toleriert hätten.

10. Der begleitende Gebrauch von Antikoagulantien war nicht erlaubt, es sei denn der Patient war für ≥ 2 Wochen vor Studientag 1 bereits stabil unter dieser Therapie.

11. Patienten, die eine Hypersensitivität gegenüber einer der Bestandteile der Studienmedikation aufwiesen, inklusive einer Hypersensitivität gegenüber murinen Proteinen (Antikörpern).

12. Schwangerschaft, Stillzeit oder weibliche Patienten, welche eine Schwangerschaft während der Studienperiode planten.

13. Patientinnen im gebärfähigen Alter mit einem positiven Schwangerschaftstest zum Screening oder zu Studientag 1.

14. Teilnahme an einer anderen interventionellen klinischen Studie oder Anwendung einer experimentellen Therapie innerhalb von 30 Tagen vor Studienbeginn bzw. der Behandlung mit Ravulizumab oder innerhalb von fünf Halbwertszeiten des vorangegangenen Prüfpräparats, je nachdem was länger war.

15. Bekannte oder vermutete Vorgeschichte von Drogen- oder Alkoholmissbrauch oder Abhängigkeit innerhalb eines Jahres vor Beginn des Screenings.

16. Jeder medizinische oder psychologische Zustand, der nach Ansicht des Prüfarztes oder des Sponsors durch die Teilnahme an der Studie das Risiko des Patienten erhöhte oder die Ergebnisse der Studie verfälschte.

<u>Ausschlusskriterien nach Beginn der Studie</u>

Patienten wurden dauerhaft von der Ravulizumab Behandlung ausgeschlossen, wenn während der Studie eines der folgenden Ereignisse auftrat:

- Ernste Infusionsreaktion (z.B. Bronchospasmus mit pfeifendem Atem oder mit Beatmungsbedarf oder symptomatischer Hypotonie) oder serumskrankheitsartige Reaktionen (engl. serum sickness-like reaction, SSLR).

- Schwere unkontrollierbare Infektion.

- Schwangerschaft oder geplante Schwangerschaft.
- Der Prüfarzt oder der Sponsor betrachteten den Studienausschluss als im Interesse des Patienten.

Anzahl der Studienteilnehmer

Insgesamt wurden 12 Patienten, wovon 4 Komplementinhibitor-naiv waren (Kohorte 1) und 8 mit Eculizumab vorbehandelt waren (Kohorte 2) gescreent, in die Studie eingeschlossen und mit der Studienmedikation behandelt. Es gab keine Patienten, die im Screening oder während der 26-wöchigen primären Evaluationsperiode ausgeschlossen wurden. Alle 12 Patienten beendeten die 26-wöchige primäre Evaluationsperiode und setzten die Studie in der Extensionsperiode fort. Zum Zeitpunkt des verfügbaren Datenschnitts hatte noch kein Patient die Extensionsperiode abgeschlossen oder frühzeitig verlassen.

Interventionen

Ravulizumab-Behandlung

Alle in der Studie untersuchten Patienten wurden mit Ravulizumab gemäß Produktinformation in körpergewichtsabhängiger Dosierung behandelt (1) (siehe Tabelle 4-42). In der initialen Evaluationsperiode erhielten die Patienten an Tag 1 zunächst die Initialdosis. Bei der Kohorte 2 wurde die Initialdosis an Tag 1 14 Tage nach der letzten Infusion mit Eculizumab verabreicht. An Tag 15 sowie nachfolgend alle acht Wochen bei Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 20 kg bzw. alle vier Wochen bei Patienten mit einem Körpergewicht von < 20 kg erhielten die Patienten jeweils eine Erhaltungsdosis Ravulizumab. Nach der 26-wöchigen initialen Evaluationsperiode können die Patienten im Rahmen der maximal vier-jährigen Extensionsperiode weiterhin Ravulizumab erhalten bis zur kommerziellen Verfügbarkeit des Arzneimittels.

Supportive Maßnahmen

Tabelle 4-46: Begleitmedikation (ATC-Klassen) in der Studie ALXN1210-PNH-304 (Safety Set)

ATC-Klasse	Patienten mit Begleitmedikation		
	Kohorte 1 (N = 4) n (%)	**Kohorte 2 (N = 8) n (%)**	**Gesamt (N = 12) n (%)**
Patienten mit einer Begleitmedikation	**4 (100,0)**	**8 (100,0)**	**12 (100,0)**
Aminoglykosid-Antibiotika	1 (25,0)	0 (0,0)	1 (8,3)
Anästhetika, systemisch	0 (0,0)	2 (25,0)	2 (16,7)
Lokalanästhetika	0 (0,0)	3 (37,5)	3 (25,0)
Antiarrhythmika, Klasse I und III	1 (25,0)	0 (0,0)	1 (8,3)
Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit	0 (0,0)	1 (12,5)	1 (8,3)
Antimykotika zur systemischen Anwendung (dermatologisch)	0 (0,0)	1 (12,5)	1 (8,3)

ATC-Klasse	Patienten mit Begleitmedikation		
	Kohorte 1 (N = 4) n (%)	Kohorte 2 (N = 8) n (%)	Gesamt (N = 12) n (%)
Antimykotika zur topischen Anwendung (dermatologisch)	0 (0,0)	1 (12,5)	1 (8,3)
Antihistaminika zur systemischen Anwendung	0 (0,0)	3 (37,5)	3 (25,0)
Antimykotika zur systemischen Anwendung	2 (50,0)	0 (0,0)	2 (16,7)
Antipuriginosa, inkl. Antihistaminika, Anästhetika etc.	1 (25,0)	3 (37,5)	4 (33,3)
Antiseptika & Desinfektionsmittel	2 (50.0)	0 (0,0)	2 (16,7)
Antithrombotische Mittel	1 (25,0)	1 (12,5)	2 (16,7)
Anxiolytika	1 (25,0)	0 (0,0)	1 (8,3)
Bakterielle Impfstoffe (gegen Meningokokken)	1 (25,0)	1 (12,5)	2 (16,7)
Beta-Lactam-Antibiotika, Penicilline	1 (25,0)	6 (75,0)	7 (58,3)
Gallentherapie	2 (50.0)	0 (0,0)	2 (16,7)
Calcium	1 (25,0)	0 (0,0)	1 (8,3)
Herzstimulanzien ohne Herzglykoside	1 (25,0)	0 (0,0)	1 (8,3)
Kontrazeptiva zur lokalen Anwendung	0 (0,0)	1 (12,5)	1 (8,3)
Dekongestiva und Antiallergika	0 (0,0)	1 (12,5)	1 (8,3)
Dekongestiva und andere Rhinologika zur topischen Anwendung	0 (0,0)	2 (25,0)	2 (16,7)
Direkt wirkende antivirale Mittel	0 (0,0)	1 (12,5)	1 (8,3)
Mittel gegen Obstipation	0 (0,0)	1 (12,5)	1 (8,3)
Mittel bei peptischem Ulkus und gastroesophagealer Refluxkrankheit	2 (50,0)	1 (12,5)	3 (25,0)
High-Ceiling-Diuretika	1 (25,0)	0 (0,0)	1 (8,3)
Additive zu intravenösen Lösungen	1 (25,0)	1 (12,5)	2 (16,7)
Intravenöse Lösungen	0 (0,0)	1 (12,5)	1 (8,3)
Immunostimulanzien	2 (50,0)	0 (0,0)	2 (16,7)
Immunsuppressiva	2 (50,0)	1 (12,5)	3 (25,0)
Eisen-haltige Zubereitungen	0 (0,0)	1 (12,5)	1 (8,3)
Mittel, die den Lipid-Stoffwechsel beeinflussen, rein	0 (0,0)	1 (12,5)	1 (8,3)
Makrolide, Lincosamide und Streptogramine	0 (0,0)	1 (12,5)	1 (8,3)
Opioide	1 (25,0)	2 (25,0)	3 (25,0)
Andere Analgetika und Antipyretika	1 (25,0)	6 (75,0)	7 (58,3)
Andere Antibiotika	1 (25,0)	0 (0,0)	1 (8,3)
Andere Beta-Lactam-Antibiotika	2 (50,0)	3 (37,5)	5 (41,7)
Andere Mineralstoffe	1 (25,0)	0 (0,0)	1 (8,3)

ATC-Klasse	Patienten mit Begleitmedikation		
	Kohorte 1 (N = 4) n (%)	Kohorte 2 (N = 8) n (%)	Gesamt (N = 12) n (%)
Andere Vitaminpräparate, Kombinationen	1 (25,0)	1 (12,5)	2 (16,7)
Prokinetika	0 (0,0)	1 (12,5)	1 (8,3)
Chinolone	2 (50,0)	0 (0,0)	2 (16,7)
Sulfonamide und Trimethoprim	0 (0,0)	1 (12,5)	1 (8,3)
Virale Impfstoffe	0 (0,0)	2 (25,0)	2 (16,7)
Vitamin A und D, inkl. deren Kombinationen	0 (0,0)	1 (12,5)	1 (8,3)
Vitamin B12 und Folsäure	1 (25,0)	6 (75,0)	7 (58,3)
Vitamin K und andere Hämostatika	2 (50,0)	0 (0,0)	2 (16,7)
Röntgenkontrastmittel, Iod-haltig	1 (25,0)	0 (0,0)	1 (8,3)

Alle Patienten der Kohorte 1 (Safety Set, N = 4) erhielten während der Studie ALXN1210-PNH-304 mindestens eine Form der Begleitmedikation (Tabelle 4-46). Die am häufigsten verwendeten Medikamentengruppen, die jeweils bei 2/4 Patienten (50 %) der Kohorte 1 eingesetzt wurden, waren dabei Antimykotika zur systemischen Anwendung, Antiseptika & Desinfektionsmittel, Gallentherapie, Mittel bei peptischem Ulkus und gastroesophagealer Refluxkrankheit, Immunostimulanzien, Immunsuppressiva, andere Beta-Lactam-Antibiotika, Chinolone sowie Vitamin K und andere Hämostatika. Bei 1/4 Patienten (25 %) in der Kohorte 1 wurden weiterhin Aminoglykosid-Antibiotika, Antiarrhythmika der Klasse I und III, Antipuriginosa, inkl. Antihistaminika, Anästhetika etc., antithrombotische Mittel, Anxiolytika, bakterielle Impfstoffe, Beta-Lactam-Antibiotika, Penicilline, Calcium, Herzstimulanzien ohne Herzglykoside, High-Ceiling-Diuretika, Additive zu intravenösen Lösungen, Opioide, andere Analgetika und Antipyretika, andere Antibiotika, andere Mineralstoffe, andere Vitaminpräparate und Kombinationen, Vitamin B12 und Folsäure und Iod-haltige Röntgenkontrastmittel eingesetzt.

In Kohorte 2 (Safety Set, N = 8) erhielten ebenfalls alle Patienten während der Studie ALXN1210-PNH-304 mindestens eine Form der Begleitmedikation (Tabelle 4-46). Die am häufigsten eingesetzten Medikamentengruppen, die jeweils bei 6/8 Patienten (75,0 %) der Kohorte 2 eingesetzt wurden, waren dabei Beta-Lactam-Antibiotika, Penicilline, andere Analgetika und Antipyretika sowie Vitamin B12 und Folsäure. Bei 3/8 Patienten (37,5 %) der Kohorte 2 kam es zum Einsatz von Lokalanästhetika, Antihistaminika zur systemischen Anwendung, Antipuriginosa, inkl. Antihistaminika, Anästhetika etc. und anderen Beta-Lactam-Antibiotika. Bei 2/8 Patienten (25 %) kam es zum Einsatz von systemischen Anästhetika, Dekongestiva und anderen Rhinologika zur topischen Anwendung, Opioiden und viralen Impfstoffen. Folgende Begleitmedikationen wurden jeweils nur bei 1/8 Patienten (12,5 %) eingesetzt: Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit, Antimykotika zur systemischen Anwendung (dermatologisch), Antimykotika zur topischen Anwendung (dermatologisch),

antithrombotische Mittel, bakterielle Impfstoffe (gegen Meningokokken), Kontrazeptiva zur lokalen Anwendung, Dekongestiva und Antiallergika, direkt wirkende antivirale Mittel, Mittel gegen Obstipation, Mittel bei peptischem Ulkus und gastroesophagealer Refluxkrankheit, Additive zu intravenösen Lösungen, intravenöse Lösungen, Immunsuppressiva, Eisen-haltige Zubereitungen, Mittel, die den Lipid-Stoffwechsel beeinflussen (rein), Makrolide, Lincosamide und Streptogramine, andere Vitaminpräparate (inkl. Kombinationen), Prokinetika, Sulfonamide und Trimethoprim, Vitamin A und D, inkl. deren Kombinationen.

Tabelle 4-47: Begleitende nicht-pharmakologische Therapien in der Studie ALXN1210-PNH-304 (Safety Set)

Systemorganklasse Bevorzugte Bezeichnung	Patienten mit begleitender Therapie		
	Kohorte 1 (N = 4) n (%)	Kohorte 2 (N = 8) n (%)	Gesamt (N = 12) n (%)
Patienten mit begleitender nicht-pharmakologischer Therapie	**3 (75,0)**	**2 (25,0)**	**5 (41,7)**
Chirurgische und medizinische Eingriffe	**3 (75,0)**	**0 (0,0)**	**3 (25,0)**
Zentralvenenkatheterentfernung	3 (75,0)	0 (0,0)	3 (25,0)
Zentralvenenkatheterisierung	1 (25,0)	0 (0,0)	1 (8,3)
Sauerstofftherapie	1 (25,0)	0 (0,0)	1 (8,3)
Untersuchungen	**1 (25,0)**	**2 (25,0)**	**3 (25)**
Knochenmarkaspiration	0 (0,0)	2 (25,0)	2 (16,7)
Knochenmarkbiopsie	0 (0,0)	2 (25,0)	2 (16,7)
Blutkultur	1 (25,0)	0 (0,0)	1 (8,3)
Bronchoskopie	1 (25,0)	0 (0,0)	1 (8,3)
Röntgenaufnahme der Brust	1 (25,0)	0 (0,0)	1 (8,3)
Computertomographie des Kopfes	1 (25,0)	0 (0,0)	1 (8,3)
Computertomographie des Thorax	1 (25,0)	0 (0,0)	1 (8,3)
Wundkultur	1 (25,0)	0 (0,0)	1 (8,3)
Echokardiogramm	1 (25,0)	0 (0,0)	1 (8,3)
Elektrokardiogramm	1 (25,0)	0 (0,0)	1 (8,3)
Labortests	1 (25,0)	0 (0,0)	1 (8,3)
Doppler-Ultraschall	1 (25,0)	0 (0,0)	1 (8,3)
Ultraschall des Abdomens	1 (25,0)	0 (0,0)	1 (8,3)

Während der Studie erhielten im Safety Set der Kohorte 1 3/4 Patienten (75,0 %) nicht-pharmakologische begleitende Therapien (Tabelle 4-47). Für 3/4 Patienten (75,0 %) wurden chirurgische und medizinische Eingriffe durchgeführt: Dabei kam es bei einem Patienten zu einer Zentralvenenkatheterisierung (1/4 Patienten, 25 %) und am häufigsten zu

Zentralvenenkatheterentfernungen (3/4 Patienten, 75 %). Außerdem erhielt ein Patient eine Sauerstofftherapie (1/4 Patienten, 25 %). Des Weiteren erfolgten Untersuchungen bei einem Patienten der Kohorte 1 (1/4 Patienten, 25 %). Dazu zählten Blutkultur, Bronchoskopie, Röntgenaufnahme der Brust, Computertomographie des Kopfes, Computertomographie des Thorax, Wundkultur, Echokardiogramm, Elektrokardiogramm, Labortests, Doppler-Ultraschall und Ultraschall des Abdomens.

In Kohorte 2 erhielten 2/8 Patienten (25 %) nicht-pharmakologische begleitende Therapien (Tabelle 4-47). Kein Patient der Kohorte 2 erhielt chirurgische und medizinische Eingriffe (0/8 Patienten, 0 %). Auch in Kohorte 2 kam es bei 2/8 Patienten (25 %) zu Untersuchungen. Dazu gehörten bei beiden Patienten jeweils sowohl Knochenmarkaspirationen als auch Knochenmarkbiopsien.

Insgesamt wurden bei den in der Studie ALXN1210-PNH-304 behandelten Patienten neben der Behandlung mit Ravulizumab die von nationalen und internationalen klinischen Experten empfohlenen supportiven Maßnahmen durchgeführt (129-131), die auch in der aktuellen medizinischen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) zur Behandlung der PNH empfohlen und im deutschen Versorgungskontext angewendet werden (10). Darunter zählten insbesondere Antibiotikaprophylaxe, Impfungen gegen Meningokokken sowie Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten zur Behandlung der Anämie.

Zeitraum und Datenschnitte

Der erste Patient wurde am 22. Februar 2018 mit der Studienmedikation behandelt. Der letzte Patient schloss an 25. März 2020 die initiale Evaluationsperiode (26 Studienwochen bzw. 183 Tage) ab. Der dargestellte Datenschnitt („database lock date“) wurde am 27. Mai 2020 vorgenommen. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts des aktuellen Interimsberichts hatten 4 Patienten der Kohorte 1 und 8 Patienten der Kohorte 2 die initiale Evaluationsperiode abgeschlossen. Der finale Studienbericht wird erfolgen, sobald alle Patienten die Studie abgeschlossen haben.

A priori war zudem eine Interimsanalyse der Daten, einschließlich der pharmakokinetischen (PK) und pharmakodynamischen (PD) Parameter von Ravulizumab geplant, welche erfolgen sollte, nachdem 4 Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 5 kg bis < 40 kg die Dosierung bis Tag 71 abgeschlossen hatten. Mit der Interimsanalyse sollte sichergestellt werden, dass die Behandlung mit Ravulizumab gut vertragen wird und eine ausreichende Komplementhemmung bewirkt. Da in die Studie AXLN1210-PNH-304 nur zwei Patienten aufgenommen wurden, die dem geforderten Körpergewicht entsprachen, konnte diese Interimsanalyse jedoch nicht durchgeführt werden. Die Erhöhung der Initialdosis von 300 mg auf 600 mg für Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 5 bis < 10 kg (Protokolländerung 2) basierte stattdessen auf der Analyse von vorläufigen PK/PD-Daten der pädiatrischen aHUS-Studie ALXN1210-aHUS-312, welche parallel zu der Studie ALXN1210-PNH-304 verlief.

Analysepopulationen

Das **Full Analysis Set (FA-Set)** basiert auf einem modifizierten ITT-Ansatz, bei dem die Bestätigung der Eignung der Patienten für die Studienteilnahme nach dem Erhalt der Studienmedikation erfolgen kann. Auf dieser Basis sind im FA-Set alle Patienten eingeschlossen, die mindestens eine Dosis Ravulizumab erhielten und mindestens eine Post-Baseline-Messung zur Wirksamkeit aufweisen.

Für Kohorte 1 bzw. 2 beinhaltet das **Safety Set** alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.

Für Kohorte 1 bzw. 2 beinhaltet das **PK/PD-Set** alle Patienten des Safety Sets, die somit mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten und von denen weiterhin auswertbare pharmakokinetische (PK) und pharmakodynamische (PD) Daten für Ravulizumab vorliegen.

Patientencharakteristika

Demografische Charakteristika zur Baseline

Eine Übersicht der demografischen Patientencharakteristika zur Baseline ist in Tabelle 4-43 dargestellt. Im FA-Set der Kohorte 1 waren drei männliche Patienten (3/4 Patienten, 75,0 %) und eine Patientin (1/4 Patienten, 25,0 %) eingeschlossen. Das mittlere Alter betrug zum Zeitpunkt der ersten Ravulizumab-Infusion 14,5 Jahre (SD = 2,52; Median = 15). 1/4 Patienten (25,0 %) befand sich in der Alterskategorie der 6- bis < 12-Jährigen und 3/4 Patienten (75,0 %) waren zwischen 12 Jahren und < 18 Jahren alt. In Kohorte 1 waren alle Patienten (4/4 Patienten, 100,0 %) weiß und somit ohne hispanische bzw. lateinamerikanische Ethnizität. Das mittlere Körpergewicht der gesamten Patientenpopulation der Kohorte 1 betrug zum Zeitpunkt der Baseline-Bestimmung 56,43 kg (SD = 13,38; Median = 57,10). Dabei gab es keine Patienten, die einer Körpergewichtskategorie unterhalb von 30 kg angehörten. 1/4 Patienten (25 %) gehörten der Kategorie von 30 kg bis < 40 kg Körpergewicht, 2/4 Patienten (50,0 %) der Kategorie von 40 kg bis < 60 kg Körpergewicht und 1/4 Patienten (25,0 %) der Kategorie von 60 kg bis < 100 kg Körpergewicht an. Die mittlere Körpergröße zur Baseline lag bei 163,25 cm (SD = 13,57; Median = 169,50). Der mittlere Body Mass Index (BMI) zur Baseline betrug 20,98 (SD = 3,07; Median 19,75) in Kohorte 1.

Im FA-Set der Kohorte 2 waren ein männlicher Patient (1/8 Patienten, 12,5 %) und sieben Patientinnen (7/8 Patienten, 87,5 %) eingeschlossen. Das mittlere Alter betrug zum Zeitpunkt der ersten Ravulizumab-Infusion 14,4 Jahre (SD = 3,07; Median = 15). 1/8 Patienten (12,5 %) befand sich in der Alterskategorie der 6- bis < 12-Jährigen und 7/8 Patienten (87,5 %) waren zwischen 12 Jahren und < 18 Jahren alt. In Kohorte 2 waren 3/8 Patienten (37,5 %) weiß, 2/8 Patienten (25 %) schwarz oder afroamerikanisch, bei 2/8 Patienten (25 %) wurde der ethnische Hintergrund nicht berichtet und bei 1/8 Patienten (12,5 %) wurde der ethnische Hintergrund als „Sonstige“ angegeben. 6/8 Patienten (75 %) waren ohne hispanische bzw. lateinamerikanische Ethnizität und bei 2/8 Patienten (25 %) wurde die Ethnizität nicht berichtet. Das mittlere Körpergewicht der gesamten Patientenpopulation der Kohorte 2 zum Zeitpunkt der Baseline-Bestimmung betrug 56,25 kg (SD = 12,25; Median = 55,50). Dabei gab es keine Patienten, die einer Körpergewichtskategorie von unter < 30 kg angehörten. 1/8 Patienten

(12,5 %) gehörten der Kategorie von 30 kg bis < 40 kg Körpergewicht, 4/8 Patienten (50 %) der Kategorie von 40 kg bis < 60 kg Körpergewicht und 3/8 Patienten (37,5 %) der Kategorie von 60 kg bis < 100 kg Körpergewicht an. Die mittlere Körpergröße zur Baseline lag bei 160,99 cm (SD = 9,37; Median = 158,95). Der mittlere Body Mass Index (BMI) zur Baseline betrug 21,45 (SD = 2,76; Median 21,60) in Kohorte 2.

Krankheitscharakteristika

Eine Übersicht der krankheitsbezogenen Patientencharakteristika zur Baseline ist in Tabelle 4-44 dargestellt. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der ersten PNH-Symptome betrug im FA-Set der Kohorte 1 13,8 Jahre (SD = 2,75; Median = 13,5) und im FA-Set der Kohorte 2 12,3 Jahre (SD = 3,11; Median = 12,5). In Kohorte 1 wurde die initiale PNH-Diagnose bei allen Patienten (4/4 Patienten, 100,0 %) und in Kohorte 2 bei 7/8 Patienten (87,5 %) mittels Durchflusszytometrie gestellt. Bei einem Patienten der Kohorte 2 ist die Methode der initialen PNH-Diagnose als „Sonstige“ angegeben, wobei es sich um eine renale Biopsie handelte. Zu Studienbeginn besaßen jedoch alle Patienten beider Kohorten und damit den Einschlusskriterien entsprechend eine durch Durchflusszytometrie bestätigte PNH-Diagnose. In Kohorte 1 lag der Zeitraum zwischen PNH-Diagnose und der Einverständniserklärung zur Studienteilnahme im Durchschnitt bei 0,88 Jahren (SD = 1,62; Median = 0,10), in Kohorte 2 der mit Eculizumab vorbehandelten Patienten dagegen bei 2,01 Jahren (SD = 1,00; Median = 1,65).

Die totale Klongröße der PNH-Erythrozyten (engl. red blood cell, RBC) lag in Kohorte 1 im Mittel bei 29,00 % (SD = 30,27; Median = 16,60) und in Kohorte 2 aufgrund der Wirksamkeit der Vorbehandlung mit einem Komplementinhibitors im Mittel bei 65,65 % (SD = 22,71; Median = 71,15). Die Klongröße der PNH RBC Typ III Zellen, den PNH-Erythrozyten mit einem vollständigen Fehlen GPI-verankerter Proteine, lag in Kohorte 1 im Mittel bei 14,00 % (SD = 6,62; Median = 13,85) und in der mit Eculizumab vorbehandelten Kohorte 2 im Mittel bei 54,51 % (SD = 22,19; Median = 62,40).

In Kohorte 1 betrug die mittlere LDH-Konzentration zur Baseline 961,4 U/L (SD = 874,3; Median = 565,9) und lag damit deutlich über der oberen Grenze des Normalbereichs (engl. upper limit of normal, ULN). Im Vergleich zur Kohorte 1 wurden für die Patienten der Kohorte 2 erwartungsgemäß aufgrund der Vorbehandlung mit Eculizumab zur Baseline LDH-Konzentrationen im Normalbereich dokumentiert. In Kohorte 2 lag die mittlere LDH-Konzentration zur Baseline mit 262,8 U/L (SD = 106,0; Median = 251,5) deutlich niedriger als in Kohorte 1. Der mittlere Hämoglobin-Spiegel zur Baseline lag in Kohorte 1 bei 108,3 g/L (SD = 27,9; Median = 103,0) und in Kohorte 2 bei 102,4 g/L (SD = 15,8; Median = 103,0). 2/4 Patienten (50 %) der Kohorte 1 erhielten Erythrozytenkonzentrat (EK)-Transfusionen während der letzten zwölf Monate vor der ersten Ravulizumab-Dosis. Dagegen erhielt kein Patient der Kohorte 2 (0/8 Patienten, 0,0 %) EK-Transfusionen während der letzten sechs Monate vor der ersten Ravulizumab-Dosis. 2/8 Patienten (25 %) der Kohorte 2 erhielten jedoch EK-Transfusionen während der letzten zwölf Monate vor der ersten Ravulizumab-Dosis.

Insgesamt zeigten 11/12 Patienten (91,7 %) der Gesamtpopulation der Studie ALXN1210-PNH-304 PNH-Symptome zu einem unbestimmten Zeitpunkt vor der Behandlung mit Ravulizumab, darunter alle Patienten der Kohorte 1 (4/4 Patienten, 100 %) und sieben Patienten der Kohorte 2 (7/8 Patienten, 87,5 %). Zu den im gesamten FA-Set häufigsten PNH-Symptomen (≥ 25 %) vor der Ravulizumab-Behandlung gehörten dabei Fatigue oder Asthenie (11/12 Patienten, 91,7 %), abdominelle Schmerzen bzw. roter oder dunkler Urin (jeweils bei 7/12 Patienten, 58,3 %), Zentralnervensystem-verwandte Symptome wie Kopfschmerzen, Schwindel oder Konzentrationsschwierigkeiten (6/12 Patienten, 50 %), Gelbsucht (6/12 Patienten, 50 %) sowie Rücken- und Flankenschmerzen (3/12 Patienten, 25 %).

Fatigue oder Asthenie trat bei allen Komplementinhibitor-naiven Patienten (4/4 Patienten, 100,0 %) und bei 7/8 der mit Eculizumab vorbehandelten Patienten (87,5 %) auf. Abdominelle Schmerzen traten bei 2/4 Patienten (50 %) der Kohorte 1 sowie bei 5/8 Patienten (62,5 %) der Kohorte 2 auf. Roter oder dunkler Urin kam bei 3/4 Patienten (75 %) der Kohorte 1 vor, während 4/8 Patienten (50 %) der Kohorte 2 von diesem Symptom betroffen waren. Zentralnervensystem-verwandte Symptome wie Kopfschmerzen, Schwindel oder Konzentrationsschwierigkeiten traten in beiden Kohorten bei einem Patientenanteil von jeweils 50 % (2/4 bzw. 4/8 Patienten) auf. Gelbsucht wurde bei 3/4 Patienten (75 %) der Kohorte 1, allerdings bei nur 3/8 Patienten (37,5 %) der Kohorte 2 festgestellt. Rücken- und Flankenschmerzen traten hingegen ausschließlich bei Patienten in Kohorte 2 auf (3/8 Patienten, 37,5 %) auf. Insgesamt traten viele PNH-Symptome vor Behandlung mit Ravulizumab häufiger in der Komplementinhibitor-naiven Kohorte 1 auf.

Bei allen Patienten beider Kohorten kam es hingegen zu PNH-assoziierten Beschwerden vor der Behandlung (12/12 Patienten, 100,0 %). Die beiden häufigsten PNH-assoziierten Beschwerden waren Anämie und Hämaturie oder Hämoglobinurie (Kohorte 1: jeweils 2/4 Patienten, 50,0 % und Kohorte 2: jeweils 5/8 Patienten, 62,5 %). In der Kohorte 1 wiesen zudem 3/4 Patienten (75,0 %) Anzeichen einer aplastische Anämie und 1/4 Patienten (25,0 %) ein Nierenversagen auf. In der Kohorte 2 zeigten 1/8 Patienten (12,5 %) eine aplastische Anämie und 2/8 Patienten (25,0 %) Nierenversagen vor der Behandlung mit der Studienmedikation.

Insgesamt wies ein Patient (1/12 Patienten, 8,3 %) der Studie ALXN1210-PNH-304 eine Vorgeschichte von schweren unerwünschten vaskulären Ereignissen (engl. major adverse vascular event, MAVE) zu einem beliebigen Zeitpunkt vor der ersten Gabe der Studienmedikation auf. Dazu zählten sowohl ein renaler Infarkt als auch ein Milzinfarkt, die bei einem Patienten der Kohorte 2 auftraten (1/8 Patienten, 12,5 %). Kein Patient der Kohorte 1 (0/4 Patienten, 0 %) wies MAVE auf.

Zusammenfassend betrachtet waren die in der Studie ALXN1210-PNH-304 untersuchten pädiatrischen Patienten der Komplementinhibitor-naiven Kohorte 1 in der Gesamtschau der Symptomatik und Krankheitslast zu Studienbeginn schwer erkrankt und bedurften einer intensiven Behandlung. Die mit Eculizumab vorbehandelten Patienten der Kohorte 2 befanden sich zu Studienbeginn hingegen in keinem akuten Zustand der Erkrankung PNH, sodass der

Gesundheitszustand dieser Patienten unter der Therapie mit Ravulizumab stabil gehalten bzw. noch weiter verbessert werden sollte.

Behandlungscharakteristika

Eine Übersicht zur Anzahl der behandelten Patienten sowie deren Adhärenz (engl. patient compliance) und zu Behandlungs- und Studienabbrüchen findet sich in Tabelle 4-45. Für die vier Patienten der Kohorte 1 (Safety Set) bestand eine mittlere Behandlungsdauer von 183,8 Tagen (SD = 0,5; Median = 184) und für die acht Patienten der Kohorte 2 lag eine mittlere Behandlungsdauer von 183,3 Tagen (SD = 0,89; Median = 183) vor. Die Behandlungsdauer der insgesamt 12 Patienten der Gesamtpopulation lag zusammengenommen bei 183,4 Tagen (SD = 0,79; Median = 183). Alle Patienten beider Kohorten erhielten während der initialen Evaluationsperiode alle geplanten Infusionen und die Compliance lag in beiden Kohorten bei 100 %. Alle Patienten beider Kohorten setzten die Therapie in der Extensionsperiode fort und in beiden Kohorten brach bis zum letzten verfügbaren Datenschnitt kein Patient die Behandlung oder die Studie ab.

Patientenrelevante Endpunkte

Mortalität

Die Mortalität wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben.

Morbidität

- Hämolyse: Hämolytische Aktivität bestimmt anhand der Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline und des Patientenanteils mit LDH-Normalisierung (LDH ≤ obere Grenze des Normalbereichs, engl. upper limit of normal, ULN) bzw. annähernder LDH-Normalisierung (LDH ≤ 1,5-fach ULN).

- Inzidenz von Durchbruchhämolysen: Durchbruchhämolyse wurde definiert als mindestens ein neu auftretendes oder sich verschlechterndes Symptom oder Anzeichen einer intravaskulären Hämolyse, bei Komplementinhibitor-naiven Patienten (Kohorte 1) zugleich mit einem um das ≥ 2-fache der ULN erhöhter LDH-Spiegel nach vorheriger Reduktion des LDH-Spiegels auf < 1,5-fach ULN unter der Therapie mit Ravulizumab. Bei mit Eculizumab vorbehandelten Patienten (Kohorte 2) musste ein gleichzeitiger Anstieg des LDH-Spiegels auf das ≥ 2-fache der ULN vorliegen.

- Transfusionsvermeidung, bestimmt anhand der Gesamtzahl transfundierter Erythrozytenkonzentrat (EK)-Einheiten, der Gesamtzahl an erfolgten EK-Transfusionen und dem Patientenanteil mit Transfusionsvermeidung.

- Hämoglobin-Stabilisierung bestimmt anhand der Veränderung des Hämoglobin-Spiegels (d.h. in Erythrozyten gebundenes Hämoglobin) zur Baseline und des Patientenanteils mit Hämoglobin-Stabilisierung (Vermeiden eines Absinkens der Hämoglobinkonzentration von ≥ 2 g/dL).

- Freies Hämoglobin, bestimmt anhand der Veränderung des freien Hämoglobins relativ zur Baseline.

- Fatigue, gemessen anhand des Fragebogens „Pediatric Functional Assessment of Chronic Therapy Subscale Fatigue“ (Peds-FACIT-F) und bestimmt anhand der Veränderung des Peds-FACIT-F Gesamtskalenwerts relativ zur Baseline und anhand des Patientenanteils mit einer klinisch relevanten Verbesserung im Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert.

Sicherheit

- Langzeitsicherheit und Verträglichkeit (Toleranz): Körperliche Untersuchungen, Vitalzeichen, Elektrokardiogramme (EKG), Laboruntersuchungen und Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) inkl. schweren unerwünschten vaskulären Ereignissen (MAVE).
- Ermittlung des Anteils an Patienten mit Antikörpern gegen die Studienmedikation (engl. antidrug antibodies, ADA).

M07-005

Studiendesign und Studiendurchführung

Ort der Durchführung

Die Studie M07-005 wurde in insgesamt 4 Zentren ausschließlich in Nordamerika (USA) durchgeführt (siehe Tabelle 4-41).

Studienphasen

M07-005 ist eine abgeschlossene, einarmige, offene, multizentrische Studie der Phase 1/2 zur Evaluation der Wirksamkeit, Sicherheit, Pharmakokinetik (PK) und Pharmakodynamik (PD) von Eculizumab zur intravenösen Infusion bei pädiatrischen PNH-Patienten (2 Jahre bis < 18 Jahren). Die Studie bestand aus einer bis zu 14 Tage (2 Wochen) andauernden Screening-Phase, einer anschließenden 12-wöchigen Behandlungsperiode, die in eine Initialisierungs- sowie eine Erhaltungsphase unterteilt war. Nach der 12-wöchigen Behandlungsperiode konnten die Patienten im Ermessen des Prüfarztes oder des gesetzlichen Vertreters im Rahmen einer Follow-up Periode weiterhin Eculizumab (Soliris®) erhalten und wurden in diesem Fall in das internationale PNH-Register aufgenommen. Patienten, die mit Abschluss der Studie die Eculizumab-Behandlung nicht fortsetzten, wurden in vier Visiten über acht Wochen auf Anzeichen und Symptome einer schweren Hämolyse untersucht.

Screening und Studieneinschluss

Einschlusskriterien

1. Patienten ab 2 Jahren bis zu einem Alter unterhalb von 18 Jahren mit einer PNH-Diagnose.

2. Das Vorliegen einer PNH wurde durch eine dokumentierte Durchflusszytometrie der roten Blutzellen (Erythrozyten) oder Granulozyten mit einer PNH-Klongröße von ≥ 5 % bestätigt.

3. Patienten mussten weiterhin zum Screening folgende klinische Charakteristika aufweisen: Anzeichen einer hämolytischen Anämie, bestimmt anhand eines LDH-Spiegels oberhalb der oberen Grenze des Normalbereichs (engl. upper limit of normal, ULN) oder mindestens eine zurückliegende Erythrozytenkonzentrat (EK)-Transfusion in den vergangenen zwei Jahren vor der Screening-Phase, die durch PNH-bedingte Symptome notwendig wurde.

4. Alle Patienten mussten bis zu 14 Tage vor Studienbeginn gegen Meningokokken, Streptococcus pneumoniae und Haemophilus influenzae geimpft worden sein, um eine Infektion zu verhindern. Patienten, die eine dieser Impfungen weniger als zwei Wochen vor Studienbeginn erhalten hatten, mussten nach der Impfung zwei Wochen lang mit einer adäquaten, prophylaktischen Antibiotikatherapie behandelt werden.

5. Patientinnen im gebärfähigen Alter mussten einen negativen Schwangerschaftstest zum Screening vorliegen haben.

6. Patientinnen im gebärfähigen Alter mussten den im Protokoll festgehaltenen Regeln zur Verhütung während der Studie zustimmen.

7. Bereitschaft und Fähigkeit des gesetzlichen Patientenvertreters zur schriftlichen Einverständniserklärung.

Ausschlusskriterien

1. Vorherige Behandlung mit Eculizumab.

2. Bestehende oder zurückliegende Meningokokken-, Pneumokokken- oder Gonokokkeninfektion.

3. Aktive oder vermutete systemische oder wiederkehrende bakterielle Infektion innerhalb von 14 Tagen vor erster Verabreichung der Studienmedikation zu der Visite 2.

4. Schwangerschaft, Stillzeit oder weibliche Patienten, welche eine Schwangerschaft während der Studienperiode planen, inklusive der Sicherheitsvisiten zur Follow-up Periode.

5. Teilnahme an einer anderen interventionellen Behandlungsstudie oder Anwendung einer experimentellen Therapie innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening.

6. Jeder medizinische oder psychologische Zustand, der nach Ansicht des Prüfarztes oder des Sponsors durch die Teilnahme an der Studie das Risiko des Patienten erhöhte oder die Ergebnisse der Studie verfälschte.

Ausschlusskriterien nach Beginn der Studie

Patienten wurden dauerhaft von der Eculizumab-Behandlung ausgeschlossen bzw. konnten vom Prüfarzt ausgeschlossen werden, wenn während der Studie eines der folgenden Ereignisse auftrat:

1. Der Prüfarzt betrachtete den Studienausschluss als im Interesse des Patienten.
2. Der Patient oder die Eltern des Patienten wünschten den Austritt aus der Studie.
3. Der Patient hielt die Vorschriften der Therapie nicht ein.
4. Es stellte sich keine Wirkung der Studienmedikation ein.
5. Es gab eine schwere Verletzung in der Durchführung des Studienprotokolls.
6. Ein unerwünschtes Ereignis konnte zu einem Studienausschluss führen.
7. Der Patient war nicht mehr für das Follow-up verfügbar.

Anzahl der Studienteilnehmer

Insgesamt wurden 7 Patienten in die Studie eingeschlossen und mit der Studienmedikation behandelt. Es gab keine Patienten, die während der 12-wöchigen Behandlungsperiode ausgeschlossen wurden. Alle 7 Patienten schlossen die Behandlungsperiode ab.

Interventionen

Eculizumab-Behandlung

Alle in der Studie untersuchten Patienten wurden mit Eculizumab gemäß der Produktinformation behandelt (17) (siehe Tabelle 4-42). In der Behandlungsperiode erhielten die Patienten an Tag 0 (Visite 2) zunächst die Initialdosis und die Behandlung erfolgte einmal wöchentlich. Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 5 kg bis < 10 kg bzw. von ≥ 10 kg bis < 20 kg gingen bereits in Woche 2 in die Erhaltungsphase über und bekamen nachfolgend alle drei Wochen bzw. alle zwei Wochen jeweils eine Erhaltungsdosis Eculizumab. Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 20 kg bis < 30 kg erhielten ab der Woche 3 und nachfolgend alle zwei Wochen jeweils eine Erhaltungsdosis Eculizumab. Hingegen gingen Patienten ≥ 30 kg erst in Woche 5 in die Erhaltungsphase über und bekamen im Anschluss ebenfalls alle zwei Wochen eine Erhaltungsdosis der Studienmedikation. Nach der 12-wöchigen Behandlungsperiode konnten die Patienten im Ermessen des Prüfarztes oder des gesetzlichen Vertreters im Rahmen der Follow-up Periode weiterhin Eculizumab (Soliris®) erhalten und wurden in diesem Fall in das internationale PNH-Register aufgenommen.

Supportive Maßnahmen

Tabelle 4-48: Begleitmedikation (ATC-Klassen) in der Studie M07-005 (ITT-Population)

ATC-Klasse	Patienten mit Begleitmedikation
	Gesamt (N = 7), n (%)
Patienten mit einer Begleitmedikation	**7 (100,0)**
Analgetika	6 (85,7)
Antianämika	4 (57,1)
Antibiotika zur systemischen Anwendung	4 (57,1)
Intestinale Antiphlogistika	1 (14,3)
Antiepileptika	1 (14,3)
Antihämorrhagika	1 (14,3)
Antihistaminika zur systemischen Anwendung	2 (28,6)
Antimykotika zur systemischen Anwendung	1 (14,3)
Antipuriginosa, inkl. Antihistaminika, Anästhetika etc.	1 (14,3)
Antithrombotische Mittel	2 (28,6)
Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung	1 (14,3)
Blutersatzmittel und Perfusionslösungen	1 (14,3)
Calciumkanalblocker	1 (14,3)
Corticosteroide zur systemischen Anwendung	1 (14,3)
Husten- und Erkältungsmittel	3 (42,9)
Mittel bei Säure bedingten Erkrankungen	3 (42,9)
Antidiabetika	2 (28,6)
Gynäkologische Antiinfektiva und Antiseptika	1 (14,3)
Immunsuppressiva	2 (28,6)
Mittel gegen Obstipation	3 (42,9)
Rhinologika	2 (28,6)
Ophthalmologische und otologische Zubereitungen	1 (14,3)
Otologika	1 (14,3)
Psycholeptika	1 (14,3)
Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems	2 (28,6)
Hals- und Rachentherapeutika	1 (14,3)
Impfstoffe	3 (42,9)
Vitamine	1 (14,3)

Alle Patienten der Studie M07-005 (ITT-Population, N = 7) erhielten während der Studie mindestens eine Form der Begleitmedikation (Tabelle 4-48). Die am häufigsten verwendeten

Medikamentengruppe, die bei 6/7 Patienten (85,7 %) eingesetzt wurde, waren dabei Analgetika. Bei 4/7 Patienten (57,1 %) kam es zum Einsatz von Antianämika sowie von Antibiotika zur systemischen Anwendung. 3/7 Patienten (42,9 %) erhielten jeweils Husten- und Erkältungsmittel, Mittel bei Säure bedingten Erkrankungen, Mittel gegen Obstipation und Impfstoffe. 2/7 Patienten (28,6 %) wurden mit jeweils Antihistaminika zur systemischen Anwendung, antithrombotischen Mitteln, Antidiabetika, Immunsuppressiva, Rhinologika oder Sexualhormonen und Modulatoren des Genitalsystems behandelt. Bei nur jeweils einem Patienten (1/7 Patienten, 14,3 %) der ITT-Population wurde eine der folgenden Medikamentengruppen begleitend zur Studie verwendet: Intestinale Antiphlogistika, Antiepileptika, Antihämorrhagika, Antimykotika zur systemischen Anwendung, Antipuriginosa, inkl. Anthistaminika, Anästhetika etc., antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, Blutersatzmittel und Perfusionslösungen, Calciumkanalblocker, Corticosteroide zur systemischen Anwendung, gynäkologische Antiinfektiva und Antiseptika, ophthalmologische und otologische Zubereitungen, Otologika, Psycholeptika, Hals- und Rachentherapeutika und Vitamine.

Insgesamt wurden bei den in der Studie M07-005 behandelten Patienten neben der Behandlung mit Eculizumab die von nationalen und internationalen klinischen Experten empfohlenen supportiven Maßnahmen durchgeführt (129-131) die auch in der aktuellen medizinischen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) zur Behandlung der PNH empfohlen und im deutschen Versorgungskontext angewendet werden (10). Darunter zählten insbesondere Antibiotikaprophylaxe, Impfungen gegen Meningokokken, sowie Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten zur Behandlung der Anämie.

Zeitraum und Datenschnitte

Der erste Patient wurde am 2. Oktober 2009 in die Studie M07-005 aufgenommen. Der letzte Patient schloss am 12. Mai 2011 die 12-wöchtige Behandlungsphase ab. Der dargelegte Datenschnitt („database lock date“) wurde am 4. November 2011 vorgenommen. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts hatten 7 Patienten die Behandlungsphase abgeschlossen. Eine Interimsanalyse dieser Studie war nicht geplant.

Analysepopulationen

Die **Intent-to-Treat (ITT-) Population** enthielt alle Patienten der Studie, die mit der Studienmedikation behandelt wurden und somit für die Sicherheits- und Wirksamkeitsanalysen von Eculizumab als auswertbar angesehen wurden. Diese Population wurde für die Analysen in dieser Studie herangezogen.

Die **Per-Protocol (PP-) Population** enthielt alle Patienten der Studie, die mit der Studienmedikation behandelt wurden und zugleich keine schwerwiegenden Protokollverletzungen aufwiesen. Diese Population wurde aufgrund der insgesamt geringen Studienpopulation nicht für die Analysen dieser Studie verwendet.

Demografische Charakteristika zur Baseline

Eine Übersicht der demografischen Patientencharakteristika zur Baseline ist in Tabelle 4-43 dargestellt. In der ITT-Population der Studie M07-005 waren drei männliche Patienten (3/7 Patienten, 42,9 %) und vier Patientinnen (4/7 Patienten, 57,1 %) eingeschlossen. Das mittlere Alter betrug zum Zeitpunkt der ersten Eculizumab-Infusion 15,0 Jahre (SD = 2,28; Median = 15,6). 1/7 Patienten (14,3 %) befand sich in der Alterskategorie der 6- bis < 12-Jährigen und 6/7 Patienten (85,7 %) waren zwischen 12 Jahren und < 18 Jahren alt. In der Studie M07-005 waren 5/7 Patienten (71,4 %) weiß und 2/7 Patienten (28,6 %) schwarz oder afroamerikanisch. Das mittlere Körpergewicht der gesamten Patientenpopulation zum Zeitpunkt der Baseline-Bestimmung betrug 59,19 kg (SD = 6,87; Median = 57,2). Dabei gab es keine Patienten, die einer Körpergewichtskategorie von unter 40 kg angehörten. 4/7 Patienten (57,1 %) gehörten der Kategorie von 40 kg bis < 60 kg Körpergewicht und 3/7 Patienten (42,9 %) der Kategorie von 60 kg bis < 100 kg Körpergewicht an. Die mittlere Körpergröße zur Baseline lag bei 161,43 cm (SD = 9,44; Median = 161,3). Der mittlere Body Mass Index (BMI) zur Baseline betrug 22,85 (SD = 3,42; Median 21,95) in der ITT-Population.

Krankheitscharakteristika

Eine Übersicht der krankheitsbezogenen Patientencharakteristika zur Baseline ist in Tabelle 4-44 dargestellt. Die Klongröße der PNH RBC Typ III Zellen, den PNH-Erythrozyten, mit einem vollständigen Fehlen GPI-verankerter Proteine, lag in der ITT-Population der Studie M07-005 im Mittel bei 22,39 % (SD = 20,42; Median = 18,41). Die mittlere LDH-Konzentration zur Baseline betrug 1019,6 U/L (SD = 967,3; Median = 651,0) und der mittlere Hämoglobin-Spiegel zur Baseline 97,9 g/L (SD = 18,8; Median = 96,0). 6/7 Patienten (85,7 %) der ITT-Population erhielten Erythrozytenkonzentrat (EK-)Transfusionen vor der ersten Ravulizumab-Dosis. Insgesamt wiesen 3/7 Patienten (42,9 %) der Studie M07-005 eine Vorgeschichte von MAVE (engl. major adverse vascular event, schweres unerwünschtes vaskuläres Ereignis) zu einem beliebigen Zeitpunkt vor der ersten Gabe der Studienmedikation auf. Dazu zählten Thrombophlebitis/ tiefe Venenthrombose (2/7 Patienten, 28,6 %), Lungenembolie (1/7 Patienten, 14,3 %) und transitorische ischämische Attacke (1/7 Patienten, 14,3 %).

Behandlungscharakteristika

Eine Übersicht zur Anzahl der behandelten Patienten sowie zur Adhärenz (engl. patient compliance) und zu Behandlungs- und Studienabbrüchen findet sich in Tabelle 4-45. Für die 7 Patienten der ITT-Population der Studie M07-005 bestand eine mittlere Behandlungsdauer von 12,18 Wochen (SD = 0,29; Median = 12,14). Alle Patienten erhielten während der Behandlungsperiode alle geplanten Infusionen, sodass die Compliance bei ≥ 100 % lag.

Patientenrelevante Endpunkte

Mortalität

Die Mortalität wurde im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben.

Morbidität

- Hämolyse, bestimmt anhand der Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline und anhand der entspr. Veränderung der Fläche unter der LDH-Konzentrations-Zeit-Kurve (engl. area under the curve, AUC).

- Inzidenz von Durchbruchhämolysen: Das Auftreten von Durchbruchhämolysen wurde anhand einer Erhöhung der LDH-Konzentration (LDH > obere Grenze des Normalbereichs, engl. upper limit of normal, ULN) und/ oder PNH-assoziierten Symptomen im Ermessen des behandelnden Prüfarztes festgestellt.

- Transfusionsvermeidung, bestimmt anhand der Gesamtzahl transfundierter Erythrozytenkonzentrat (EK)-Einheiten, der Gesamtzahl an erfolgten EK-Transfusionsepisoden und dem Anteil an Patienten mit Transfusionsbedarf.

- Freies Hämoglobin, bestimmt anhand der Veränderung des freien Hämoglobins relativ zur Baseline.

- Lebensqualität, gemessen anhand der Skalenwerte des PedsQL™ Generic Core Scales und des PedsQL™ Multidimensional Fatigue relativ zur Baseline.

- PNH Klongröße basierend auf Typ III Erythrozyten.

Sicherheit

- Langzeitsicherheit und Verträglichkeit (Toleranz): Körperliche Untersuchungen, Vitalzeichen, Laboruntersuchungen und Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) inkl. schweren unerwünschten vaskulären Ereignissen (MAVE).
- Ermittlung des Anteils an Patienten mit neutralisierenden Antikörpern gegen die Studienmedikation (engl. human anti-human antibodies, HAHA).

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bei der Studie ALXN1210-PNH-304 mit Ravulizumab und der Studie M07-005 mit Eculizumab handelt es sich jeweils um offene, einarmige Studien. Daher muss jeweils von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen werden.

Vergleichbarkeit der Studien

Die Studie ALXN1210-PNH-304 mit Ravulizumab und die Studie M07-005 mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab waren offene, einarmige Studien. In dem nachfolgenden deskriptiven Vergleich werden Daten der 26-wöchigen initialen Evaluationsperiode der Studie ALXN1210-PNH-304 mit Daten der 12-wöchigen Behandlungsperiode der Studie M07-005 als beste verfügbare Evidenz herangezogen. In der Studie ALXN1210-PNH-304 wurden Komplementinhibitor-naive, pädiatrische PNH-Patienten (Kohorte 1) und pädiatrische PNH-Patienten, welche zuvor mindestens für sechs Monate mit Eculizumab behandelt worden waren (Kohorte 2), untersucht. In der Studie M07-005 wurden

ausschließlich Komplementinhibitor-naive pädiatrische PNH-Patienten untersucht. In beiden Studien (ALXN1210-PNH-304, Kohorte 1 bzw. M07-005) wurden somit jeweils Komplementinhibitor-naive pädiatrische Patienten (< 18 Jahre) eingeschlossen. Die Intervention in der Ravulizumab-Studie ALXN1210-PNH-304 erfolgte entsprechend der Produktinformation von Ravulizumab (1). In der geplanten Intervention der Eculizumab-Studie M07-005 liegt hingegen eine Abweichung zur Produktinformation von Eculizumab für Patienten mit einem Körpergewicht zwischen 30 kg und < 40 kg vor. Während in der Studie M07-005 alle Patienten mit einem Körpergewicht ab 30 kg in vier aufeinanderfolgenden Wochen eine Initialdosis von 600 mg Eculizumab erhalten sollten, sieht die entsprechende Produktinformation dieses Dossierungsregime für alle Patienten ab einem Körpergewicht von 40 kg vor, während Patienten mit einem Körpergewicht zwischen 30 kg und < 40 kg nur in zwei aufeinanderfolgenden Wochen eine Initialdosis von 600 mg Eculizumab erhalten sollen (17). In der Studie M07-005 wurden allerdings keine Patienten mit einem Körpergewicht unterhalb von 40 kg rekrutiert und behandelt. Somit erhielten auch alle eingeschlossenen Patienten der Studie M07-005 eine Behandlung mit Eculizumab gemäß der Produktinformation. Die Patienten beider Studien bekamen zudem alle von klinischen Experten empfohlenen supportiven Therapien. In beiden Studien hatten alle Patienten alle geplanten Infusionen mit der jeweiligen Studienmedikation erhalten.

Das durchschnittliche Alter zu Behandlungsbeginn der Gesamtpopulationen beider Studien lag mit 14,4 Jahren (ALXN1210-PNH-304; SD = 2,78; Median = 15) bzw. 15,0 Jahren (M07-005; SD = 2,28; Median = 15,6) sehr nahe beieinander. Auch das durchschnittliche Körpergewicht zur Baseline mit 56,31 kg (ALXN1210-PNH-304; SD = 12,01; Median = 57,10) bzw. mit 59,19 kg (M07-005; SD = 6,87; Median = 57,20) und die durchschnittliche Körpergröße zur Baseline mit 161,74 cm (ALXN1210-PNH-304; SD = 10,36; Median = 163,05) bzw. 161,43 cm (M07-005; SD = 9,44; Median = 161,3) waren zwischen den Patienten-Populationen beider Studien sehr ähnlich. In beiden Studien war die Mehrzahl der Patienten zudem weiß. In der Studie ALXN1210-PNH-304 waren 7/12 Patienten (58,3 %) der Gesamtpopulation weiß, wobei von 2/12 Patienten (16,7 %) der ethnische Hintergrund jedoch nicht berichtet wurde. In der Kohorte 1 der Ravulizumab-Studie waren alle Patienten (4/4 Patienten, 100,0 %) weiß. In der Studie M07-005 waren 5/7 Patienten (71,4 %) weiß.

Zur Baseline wies die Mehrheit der Komplementinhibitor-naiven Patienten beider Studien eine vergleichbare, deutlich erhöhte LDH-Konzentration von 961,4 U/L (ALXN1210-PNH-304, Kohorte 1; SD = 874,3; Median = 565,9) bzw. von 1019,6 U/L (M07-005; SD = 967,3; Median = 651,0) als Zeichen einer behandlungsbedürftigen hämolytischen PNH auf. Auch die Klongröße der PNH RBC des Typ III, der Erythrozyten mit einem vollständigen Fehlen GPI-verankerter Proteine, ist zwischen der Kohorte 1 der Ravulizumab-Studie mit 14,00 % (SD = 6,62; Median = 13,85) und der Eculizumab-Studie mit 22,39 % (SD = 20,42; Median = 18,41) vergleichbar.

Bei den mit Eculizumab vorbehandelten Patienten der Kohorte 2 in der Studie ALXN1210-PNH-304 unterschieden sich einige der zur Baseline vorliegenden krankheitsbezogenen Charakteristika sowohl zu denen der Komplementinhibitor-naiven Patienten der Kohorte 1 als

auch zu den Teilnehmern der Studie M07-005. Aufgrund der Vorbehandlung mit Eculizumab wies die Kohorte 2 einen zur Baseline (annähernd) normalisierten LDH-Spiegel von 262,8 U/L (SD = 106,0; Median = 251,5) auf, sodass sich die Patienten nicht in einem akuten Zustand der Erkrankung PNH befanden. Die Kohorte 2 der Studie ALXN1210-PNH-304 wurde ergänzend zu dem deskriptiven Vergleich der Kohorte 1 der Studie ALXN1210-PNH-304 gegenüber der Studie M07-005 dargestellt. Hierdurch lässt sich darlegen, inwieweit nach Eculizumab-Vorbehandlung eine weitere Stabilisierung unter der Behandlung mit Ravulizumab auftritt oder es zu einer Verbesserung des Zustandes des Patienten nach Umstellung auf Ravulizumab kommt.

In der Gesamtschau sind die Studien ALXN1210-PNH-304 (Ravulizumab) und M07-005 (Eculizumab) im Hinblick auf die demografischen und krankheitsbezogenen Charakteristika der untersuchten Patienten hinreichend vergleichbar, um in einem deskriptiven Vergleich gegenübergestellt werden zu können.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der pädiatrischen Studien ALXN1210-PNH-304 (Ravulizumab) und M07-005 (Eculizumab) auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben. In beiden Studien wurden alle eingeschlossenen Patienten gemäß Produktinformation mit der entsprechenden Studienmedikation behandelt (1, 17). Die Patienten der Studien ALXN1210-PNH-304 und M07-005 erhielten zudem die von nationalen und internationalen klinischen Experten (129-131) sowie in der aktuellen medizinischen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) zur Behandlung der PNH empfohlenen und im deutschen Versorgungskontext angewendeten supportiven Therapien (10). Die medizinische Leitlinie der DGHO für Patienten mit PNH umfasst Patienten aller Altersgruppen und differenziert nicht zwischen Erwachsenen und Kindern. Die Behandlung der Patienten in den Studien entsprach somit dem in der deutschen Versorgungslandschaft etablierten Therapieregime.

In beiden Studien war die Mehrzahl der eingeschlossenen Patienten weiß: Der ethnische Hintergrund wurde bei einem Patientenanteil von mindestens 58,3 % in der Ravulizumab-Studie ALXN1210-PNH-304 (bei 2/12 Patienten, 16,7 % wurde die Ethnizität nicht festgestellt) und 71,4 % in der Eculizumab-Studie M07-005 berichtet. In der Studien ALXN1210-PNH-304 wurde die Mehrzahl der Patienten in europäischen Studienzentren (inkl. westrussischen Studienzentren) untersucht und behandelt (ALXN1210-PNH-304: 9/12 Patienten, 75,0 %). In der Studie M07-005 erfolgte die Untersuchung der Patienten (7/7 Patienten, 100,0 %) ausschließlich in Zentren in den USA, wobei der Versorgungsstandard nordamerikanischer Patienten als dem der europäischen Patienten als sehr ähnlich angesehen werden kann. Demnach besteht eine hohe Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika der Studienpopulationen gegenüber Patienten im deutschen Versorgungskontext.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-49: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	ALXN1210-PNH-304	M07-005
Mortalität	Tod	Inzidenz von Tod	X	X
Morbidität	Hämolyse	Veränderung des LDH-Spiegels	X^2	X^2
		Patientenanteil mit LDH-Normalisierung	X^2	–
	Durchbruchhämolyse	Inzidenz von Durchbruchhämolysen	X^2	X^V
	Transfusionsvermeidung	Gesamtzahl transfundierter EK	X^2	X^V
		Patientenanteil mit Transfusionsvermeidung	X^2	–
	Hämoglobin-Stabilisierung	Veränderung des Hämoglobin-Spiegels	X^2	–
		Patientenanteil mit Hämoglobin-Stabilisierung	X^2	–
	Fatigue	Veränderung des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes	X^2	–
		Patientenanteil mit einer klinisch relevanten Verbesserung im Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert	X^2	–
Lebensqualität	–	–	–	–
Sicherheit	UE und SUE	Inzidenz von UE und SUE	X	X
	Immunogenität	ADA/HAHA	X	X
PK/PD Parameter [a]	PK Parameter	Maximale Serumkonzentration und Serumkonzentration von Ravulizumab am Ende eines Dosierungsintervalls	X^1	X^1
	PD Parameter	Serumkonzentration von freiem Komplementfaktor C5	X^1	–

X: Endpunkt wurde erhoben; X^1: primärer Endpunkt; X^2: sekundärer Endpunkt; X^V: andere Variable.

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	ALXN1210-PNH-304	M07-005
a: Die Ergebnisse zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik sind in Modul 2 dargestellt. ADA: Anti-drug Antikörper; EK: Erythrozytenkonzentrate; UE: Unerwünschtes Ereignis; HAHA: Human anti-human Antikörper; LDH: Laktatdehydrogenase; PD: Pharmakodynamik; PK: Pharmakokinetik; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.				

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 4-50: Operationalisierung von Hämolyse – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ALXN1210-PNH-304	Für den Endpunkt Hämolyse wurde die hämolytische Aktivität eines Patienten anhand der Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline sowie anhand des Patientenanteils mit LDH-Normalisierung bestimmt. Die Erhebungen wurden für Komplementinhibitor-naive Patienten (Kohorte 1) und mit Eculizumab vorbehandelte Patienten (Kohorte 2) durchgeführt. Für die Auswertung des LDH-Spiegels wurden alle Patienten des FAS (engl. full analysis set) berücksichtigt. Der LDH-Spiegel der Patienten wurde zum Screening und zu allen Studienvisiten während der initialen Evaluationsperiode, d.h. dem Tag der ersten Infusion (Tag 1) sowie an den Tagen 15, 43, 71 (jeweils in einem Zeitfenster von ± 3 Tagen), 99, 127, 155 (jeweils in einem Zeitfenster von ± 5 Tagen) und 183 (in einem Zeitfenster von ± 2 Tagen) gemessen. Die Baseline war definiert als der Mittelwert aller verfügbaren Messungen vor der ersten Dosis Ravulizumab. Die Proben wurden an Infusionstagen jeweils vor der Gabe der Studienmedikation genommen. Die Laborwerte wurden von einem Zentrallabor ermittelt. Zu Beginn der Studie war vorgesehen, dass Proben, insofern sie im Zentrallabor einen LDH-Wert von ≥ 2 x ULN (Obergrenze des Normalbereiches, engl. upper limit of normal) in Kombination mit einer Kaliumserumkonzentration von ≥ 6 mmol/L aufwiesen, für die weitere Analyse des Endpunkts Hämolyse ausgeschlossen werden, da dies für einen Anstieg des LDH-Wertes aufgrund unsachgemäßer Handhabung der Probe sprechen kann (engl. table top hemolysis, TTH). Allerdings war die TTH-Bestimmung basierend auf der Messung der Kaliumserumkonzentration für manche Patienten nicht verfügbar, sodass in der Studie keine Proben aufgrund von TTH ausgeschlossen wurden. Stattdessen wurde vom Zentrallabor ein hämolytischer Index (HI)-Wert ermittelt, welcher auf der Serumkonzentration von freiem Hämoglobin basiert. Nach Angabe des Zentrallabors kann ein HI-Wert > 15 für eine Test-Interferenz sprechen, die fälschlich zu einem erhöhten LDH-Wert führen kann. Die entsprechenden Proben wurden somit nicht mehr aus der Erhebung des LDH-Wertes ausgeschlossen, es wurde allerdings auf den erhöhten HI-Wert verwiesen. **Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline** Die beobachteten LDH-Werte sowie die absolute sowie prozentuale Veränderung relativ zur Baseline wurden deskriptiv zu jeder Studienvisite bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) erfasst. Dargestellt sind sowohl die beobachteten Werte (engl. observed case, OC) ohne Imputation fehlender Werte als auch mittels LOCF (engl. last observation carried forward) imputierte Werte. Es wurden zusätzlich der Mittelwert inklusive der Standardabweichung, der Median sowie Minimal- und Maximal-Werte der erhobenen Daten dargestellt. Für die absolute und prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels wurde außerdem das exakte 95 %-Konfidenzintervall (KI) post-hoc mittels unbedingter Methode berechnet. **Patientenanteil mit LDH-Normalisierung** Für alle Studienvisiten sind die Anzahl sowie der prozentuale Anteil der Patienten, die eine Normalisierung des LDH-Spiegels (definiert als LDH ≤ ULN) erreichten und in einer weiteren

	Analyse eine annähernde Normalisierung des LDH-Spiegels (definiert als LDH ≤ 1,5-fach ULN) zeigten, deskriptiv bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) zusammengefasst. Die ULN der LDH-Konzentration wurde in Abhängigkeit von Parametern wie Alter und Geschlecht des Patienten individuell festgelegt (220 U/L – 290 U/L, engl. units per liter).
M07-005	Die hämolytische Aktivität eines Patienten wurde anhand der prozentualen Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline bestimmt. Der LDH-Spiegel der Patienten wurde zum Screening und zu allen Studienvisiten, d.h. dem Tag der ersten Infusion (Tag 0) sowie an den Tagen 7, 14, 21, 28, 56 und 84 (jeweils in einem Zeitfenster von ± 2 Tagen) gemessen. Baseline-Werte wurden an dem Tag der ersten Infusion (Tag 0) vor Gabe der ersten Dosis Eculizumab erhoben. Die Proben wurden an Infusionstagen jeweils vor der Gabe der Studienmedikation genommen. Die Laborwerte wurden in drei Zentrallaboren ermittelt. Für die Auswertung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline wurden alle Patienten der ITT-Population (engl. intention to treat) berücksichtigt. **Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline** Die beobachteten LDH-Werte sowie die absolute sowie prozentuale Veränderung relativ zur Baseline wurden deskriptiv zu jeder Studienvisite bis zum Tag 84 (Woche 12) zusammengefasst. Fehlende LDH-Werte für einzelne Patienten zu einzelnen Studienvisiten sollten mittels LOCF imputiert werden, jedoch traten keine zu imputierenden Datenlücken auf. Es sind der Mittelwert inklusive der Standardabweichung wie auch der Median sowie die Minimal- und Maximal-Werte der erhobenen Daten dargestellt. Zur absoluten Veränderung des LDH-Wertes relativ zur Baseline wurde außerdem das 95 %-KI und der p-Wert zu den oben benannten Visiten berechnet. Die Berechnungen zur Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline wurden auf Basis eines gemischten Modells (engl. mixed model, MM) mit der Zeit als festem Effekt und dem Patienten als zufälligem Effekt durchgeführt. Die Modellanalysen wurden mit Kovarianzstrukturen wie der zusammengesetzten Symmetrie (engl. compound symmetry, CS), Toeplitz (TOEP) und dem autoregressiven Modell erster Ordnung (AR(I)) angepasst und mit dem Akaike Informationskriterium (engl. corrected Akaike‘s information criteria, AICC) verglichen. Die Kovarianzstruktur, mit der der kleinste AICC-Wert erhalten wurde, ist AR(I).

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Da es sich bei den Studien ALXN1210-PNH-304 und M07-005 um offene, einarmige Interventionsstudien handelt, die mit einem hohen Risiko der Verzerrung einhergehen, ist auch für den Endpunkt Hämolyse prinzipiell von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Bei der Messung des LDH-Spiegels handelt es sich um einen objektiven, für die Studie ALXN1210-PNH-304 in einem Zentrallabor ausgewerteten Parameter, weshalb ein Einfluss der Endpunkterheber auf die Ergebnisse des Endpunktes Hämolyse unwahrscheinlich erscheint. Gleiches gilt für die Studie M07-005, für die der LDH-Spiegel in einem von drei Zentrallaboren anhand der von einem Zentrallabor vorgegebenen Kriterien ermittelt wurde. Es wurden alle Patienten des FAS bzw. der ITT-Population in die Analyse eingeschlossen, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Zudem liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline

Tabelle 4-51: Beobachtete Werte, absolute und prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183, Woche 26) im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-PNH-304 (FAS) mit Ravulizumab bzw. bis Woche 12 (Tag 84) im zeitlichen Verlauf der Studie M07-005 (ITT-Population) mit Eculizumab

Visite	Statistik	ALXN1210-PNH-304 [a]		M07-005 [b] (N = 7)
		Kohorte 1: Komplementinhibitor-naiv (N = 4)	Kohorte 2: Mit Eculizumab vorbehandelt (N = 8)	
Baseline				
Beobachteter Wert (U/L)	n	4	8	7
	Mittelwert (SD)	961,4 (874,3)	262,8 (106,0)	1019,6 (967,3)
	Median	565,9	251,5	651,0
	Min; Max	444; 2269,7	140,5; 487	308; 3144
Woche 1				**Tag 7**
Beobachteter Wert (U/L)	n	–	–	7
	Mittelwert (SD)	–	–	347,9 (137,6)
	Median	–	–	330,0
	Min; Max	–	–	196; 633
Absolute Veränderung zur Baseline (U/L)	n	–	–	7
	Mittelwert (SD)	–	–	-671,7 (836,7)
	Median	–	–	-363,0
	Min; Max	–	–	-2511; -112
	95 %-KI p-Wert	–	–	-1503,3; 159,9 0,0956
Prozentuale Veränderung zur Baseline	n	–	–	7
	Mittelwert (SD)	–	–	-55,33 (15,3)
	Median	–	–	-51,7
	Min; Max	–	–	-79,9; -36,4
Woche 2		**Tag 15**	**Tag 15**	**Tag 14**
Beobachteter Wert (U/L)	n	4	8	7
	Mittelwert (SD)	316,5 (105,0)	278,9 (112,8)	257,0 (61,6)
	Median	341,5	246,5	230,0

Visite	Statistik	ALXN1210-PNH-304 [a]		M07-005 [b] (N = 7)
		Kohorte 1: Komplementinhibitor-naiv (N = 4)	Kohorte 2: Mit Eculizumab vorbehandelt (N = 8)	
	Min; Max	174; 409	153; 484	200; 374
Absolute Veränderung zur Baseline (U/L)	n	4	8	7
	Mittelwert (SD)	-644,9 (841,9)	16,1 (125,1)	-762,6 (916,4)
	Median	-327,4	15,3	-430,0
	Min; Max	-1889,7; -35	-234; 209	-2770; -108
	95 %-KI p-Wert	-1984,6; 694,9	-88,4; 120,7	-1594,1; 69,0 0,0660
Prozentuale Veränderung zur Baseline	n	4	8	7
	Mittelwert (SD)	-51,9 (32,6)	11,5 (36,0)	-63,6 (18,1)
	Median	-58,2	6,1	-66,1
	Min; Max	-83,3; -7,9	-48,0; 76,0	-88,1; -35,1
	95 %-KI	-103,8; 0,0	-18,6; 41,6	–
Woche 3				**Tag 21**
Beobachteter Wert (U/L)	n	–	–	7
	Mittelwert (SD)	–	–	267,9 (101,7)
	Median	–	–	240,0
	Min; Max	–	–	177; 459
Absolute Veränderung zur Baseline (U/L)	n	–	–	7
	Mittelwert (SD)	–	–	-751,7 (934,1)
	Median	–	–	-411,0
	Min; Max	–	–	-2794; -109
	95 %-KI p-Wert	–	–	-1583,3; 79,9 0,0690
Prozentuale Veränderung zur Baseline	n	–	–	7
	Mittelwert (SD)	–	–	-62,0 (20,6)
	Median	–	–	-63,1
	Min; Max	–	–	-88,9; -34,4
Woche 4				**Tag 28**
Beobachteter Wert (U/L)	n	–	–	7
	Mittelwert (SD)	–	–	258,7 (80,2)
	Median	–	–	221,0
	Min; Max	–	–	200; 387
Absolute	n	–	–	7

Visite	Statistik	ALXN1210-PNH-304 [a]		M07-005 [b] (N = 7)
		Kohorte 1: Komplementinhibitor-naiv (N = 4)	Kohorte 2: Mit Eculizumab vorbehandelt (N = 8)	
Veränderung zur Baseline (U/L)	Mittelwert (SD)	–	–	-760,9 (923,6)
	Median	–	–	-427,0
	Min; Max	–	–	-2781; -91
	95 %-KI p-Wert	–	–	-1592,4; 70,7 0,0665
Prozentuale Veränderung zur Baseline	n	–	–	7
	Mittelwert (SD)	–	–	-63,1 (19,9)
	Median	–	–	-65,9
	Min; Max	–	–	-88,5; -29,5
Woche 6		**Tag 43**	**Tag 43**	
Beobachteter Wert (U/L)	n	4	8	–
	Mittelwert (SD)	345,5 (103,6)	241,6 (68,8)	–
	Median	357,5	253,0	–
	Min; Max	210; 457	144; 351	–
Absolute Veränderung zur Baseline (U/L)	n	4	8	–
	Mittelwert (SD)	-615,88 (861,4)	-21,13 (87,8)	–
	Median	-293,9	-7,0	–
	Min; Max	-1888,7; 13	-210; 98	–
	95 %-KI	-1986,5; 754,8	-94,5; 52,3	–
Prozentuale Veränderung zur Baseline	n	4	8	–
	Mittelwert (SD)	-46,2 (36,6)	-3,07 (23,4)	–
	Median	-52,3	-4,2	–
	Min; Max	-83,2; 2,9	-43,1; 38,7	–
	95 %-KI	-104,5; 12,0	-22,7; 16,5	–
Woche 8				**Tag 56**
Beobachteter Wert (U/L)	n	–	–	7
	Mittelwert (SD)	–	–	272,1 (100,3)
	Median	–	–	234,0
	Min; Max	–	–	186; 421
Absolute Veränderung zur Baseline (U/L)	n	–	–	7
	Mittelwert (SD)	–	–	-747,4 (903,9)
	Median	–	–	-411,0
	Min; Max	–	–	-2723; -103

Visite	Statistik	ALXN1210-PNH-304 [a]		M07-005 [b] (N = 7)
		Kohorte 1: Komplementinhibitor-naiv (N = 4)	Kohorte 2: Mit Eculizumab vorbehandelt (N = 8)	
	95 %-KI p-Wert	–	–	-1579,0; 84,1 0,0702
Prozentuale Veränderung zur Baseline	n	–	–	7
	Mittelwert (SD)	–	–	-62,5 (19,0)
	Median	–	–	-63,1
	Min; Max	–	–	-86,6; -33,4
Woche 10		**Tag 71**	**Tag 71**	
Beobachteter Wert (U/L)	n	4	7	–
	Mittelwert (SD)	305,8 (104,7)	245,7 (76,3)	–
	Median	316,5	265,0	–
	Min; Max	183; 407	144; 357	–
Absolute Veränderung zur Baseline (U/L)	n	4	7	–
	Mittelwert (SD)	-655,6 (837,6)	-18,86 (55,7)	–
	Median	-346,4	-5,5	–
	Min; Max	-1892,7; -37	-130; 45	–
	95 %-KI	-1988,4; 677,2	-70,4; 32,6	–
Prozentuale Veränderung zur Baseline	n	4	7	–
	Mittelwert (SD)	-53,6 (32,2)	-3,39 (15,2)	–
	Median	-61,4	-2,4	–
	Min; Max	-83,4; -8,3	-26,7; 17,8	–
	95 %-KI	-104,8; -2,4	-17,4; 10,6	–
Woche 12				**Tag 84**
Beobachteter Wert (U/L)	n	–	–	7
	Mittelwert (SD)	–	–	248,4 (72,4)
	Median	–	–	217,0
	Min; Max	–	–	161; 376
Absolute Veränderung zur Baseline (U/L)	n	–	–	7
	Mittelwert (SD)	–	–	-771,1 (914,2)
	Median	–	–	-467,0
	Min; Max	–	–	-2768; -103
	95 %-KI p-Wert	–	–	-1602,7; 60,4 0,0638
Prozentuale	n	–	–	7

Visite	Statistik	ALXN1210-PNH-304 [a]		M07-005 [b] (N = 7)
		Kohorte 1: Komplementinhibitor-naiv (N = 4)	Kohorte 2: Mit Eculizumab vorbehandelt (N = 8)	
Veränderung zur Baseline	Mittelwert (SD)	–	–	-64,7 (19,3)
	Median	–	–	-66,7
	Min; Max	–	–	-88,0; -33,4
Woche 14		**Tag 99**	**Tag 99**	
Beobachteter Wert (U/L)	n	2	8	–
	Mittelwert (SD)	245,5 (85,6)	230,9 (54,1)	–
	Median	245,5	244,5	–
	Min; Max	185; 306	147; 288	–
Absolute Veränderung zur Baseline (U/L)	n	2	8	–
	Mittelwert (SD)	-320,4 (53,6)	-31,9 (72,9)	–
	Median	-320,4	-3,8	–
	Min; Max	-358,3; -282,5	-202; 13	–
	95 %-KI	-802,0; 161,2	-92,8; 29,1	–
Prozentuale Veränderung zur Baseline	n	2	8	–
	Mittelwert (SD)	-57,0 (12,7)	-7,3 (16,2)	–
	Median	-57,0	-2,0	–
	Min; Max	-65,9; -48,0	-41,5; 4,7	–
	95 %-KI	-171,0; 57,0	-20,8; 6,3	–
Woche 18		**Tag 127**	**Tag 127**	
Beobachteter Wert (U/L)	n	4	8	–
	Mittelwert (SD)	293,8 (116,0)	252,4 (78,7)	–
	Median	273,5	244,5	–
	Min; Max	177, 451	147; 372	–
Absolute Veränderung zur Baseline (U/L)	n	4	8	–
	Mittelwert (SD)	-667,6 (916,3)	-10,4 (93,7)	–
	Median	-328,4	-10,3	–
	Min; Max	-2020,7; 7	-200; 141,5	–
	95 %-KI	-2125,7; 790,5	-88,7; 68,0	–
Prozentuale Veränderung zur Baseline	n	4	8	–
	Mittelwert (SD)	-51,1 (38,7)	1,3 (28,9)	–
	Median	-58,4	-4,2	–
	Min; Max	-89,0; 1,6	-41,1; 61,4	–
	95 %-KI	-112,6; 10,5	-22,9; 25,5	–

Visite	Statistik	ALXN1210-PNH-304 [a]		M07-005 [b] (N = 7)
		Kohorte 1: Komplementinhibitor-naiv (N = 4)	Kohorte 2: Mit Eculizumab vorbehandelt (N = 8)	
Woche 21		**Tag 155**	**Tag 155**	
Beobachteter Wert (U/L)	n	4	8	–
	Mittelwert (SD)	260,8 (96,4)	230,9 (54,7)	–
	Median	254,0	254,5	–
	Min; Max	152; 383	131; 277	–
Absolute Veränderung zur Baseline (U/L)	n	4	8	–
	Mittelwert (SD)	-700,6 (903,1)	-31,9 (80,3)	–
	Median	-351,4	-10,0	–
	Min; Max	-2038,7; -61	-255; 18,5	–
	95 %-KI	-2137,6; 736,4	-99,0; 35,3	–
Prozentuale Veränderung zur Baseline	n	4	8	–
	Mittelwert (SD)	-57,1 (32,6)	-7,0 (18,7)	–
	Median	-62,5	-3,8	–
	Min; Max	-89,8; -13,7	-46,2; 13,2	–
	95 %-KI	-109,0; -5,2	-22,7; 8,6	–
Woche 26		**Tag 183**	**Tag 183**	
Beobachteter Wert (U/L)	n	4	7	–
	Mittelwert (SD)	321,0 (212,7)	269,7 (158,3)	–
	Median	226,0	235,0	–
	Min; Max	195, 637	145; 611	–
Absolute Veränderung zur Baseline (U/L)	n	4	7	–
	Mittelwert (SD)	-640,4 (988,7)	5,1 (150,7)	–
	Median	-339,9	-9,5	–
	Min; Max	-2074,7; 193	-201; 306,5	–
	95 %-KI	-2213,6; 932,8	-134,2; 144,5	–
Prozentuale Veränderung zur Baseline	n	4	7	–
	Mittelwert (SD)	-42,1 (59,0)	4,7 (44,7)	–
	Median	-60,2	-4,6	–
	Min; Max	-91,4; 43,5	-41,3; 100,7	–
	95 %-KI	-136,0; 51,8	-36,7; 46,0	–

Visite	Statistik	ALXN1210-PNH-304 [a]		M07-005 [b] (N = 7)
		Kohorte 1: Komplementinhibitor-naiv (N = 4)	Kohorte 2: Mit Eculizumab vorbehandelt (N = 8)	
Die absolute und prozentuale Veränderung zur Baseline ist nur für Patienten dargestellt, von denen zur Baseline und zur jeweiligen Studienvisite Daten vorlagen. a: Die Baseline war definiert als der Mittelwert aller verfügbaren Messungen vor der ersten Dosis Ravulizumab. Exakte 95 %-Konfidenzintervalle (KI) wurden mittels unbedingter Methode berechnet. Der Tag der ersten Dosis Ravulizumab markierte den Tag 1. b: Baseline-Werte wurden an dem Tag der ersten Infusion (Tag 0) vor Gabe der ersten Dosis Eculizumab erhoben. Die Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline durch ein gemischtes Modell (engl. mixed model, MM) mit der Zeit als festem Effekt und dem Patienten als zufälligem Effekt analysiert, auf dessen Basis das 95 %-KI und der p-Wert berechnet wurden. Der Tag der ersten Dosis Eculizumab markierte den Tag 0.				

Die beobachteten mittleren LDH-Spiegel (engl. observed cases, OC) sowie deren absolute und prozentuale Veränderungen relativ zur Baseline sind in Tabelle 4-51 dargestellt. Die LDH-Konzentration wurde im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-PNH-304 mit Ravulizumab bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183, Woche 26) und in der Studie M07-005 mit Eculizumab bis Woche 12 (Tag 84) erhoben. Abbildung 4-6 zeigt zudem die prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-PNH-304 bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode relativ zur Baseline.

Zur Baseline betrug der mittlere LDH-Spiegel der Komplementinhibitor-naiven Patienten (Kohorte 1) der Studie ALXN1210-PNH-304 961,4 U/L (SD = 874,3 U/L; Median = 565,9 U/L). In der Studie M07-005 lag die mittlere LDH-Konzentration zur Baseline bei 1019,6 U/L (SD = 967,3 U/L; Median = 651,0 U/L). Damit wiesen die Komplementinhibitor-naiven Patienten beider Studien vor Behandlungsbeginn einen vergleichbaren sowie jeweils drastisch erhöhten LDH-Spiegel und somit ein hohes Maß der Hämolyse auf. Zu allen Studienvisiten war in den Komplementinhibitor-naiven Behandlungsgruppen beider Studien im Vergleich zur Baseline im Mittel eine deutliche Verringerung des LDH-Spiegels und damit eine Reduktion der hämolytischen Aktivität zu beobachten. An Tag 15 (Woche 2) wurde in Kohorte 1 der Studie ALXN1210-PNH-304 unter Behandlung mit Ravulizumab bereits eine mittlere Verringerung des LDH-Spiegels um -644,9 U/L (SD = 841,9 U/L; KI = [-1984,6; 694,9]) bzw. um -51,9 % (SD = 32,6 %; KI = [-103,8; 0,0]) im Vergleich zur Baseline beobachtet, während bei Patienten der Studie M07-005 unter der Therapie mit Eculizumab eine entsprechende Veränderung von -762,6 U/L (SD = 916,4 U/L; KI = [-1594,1; 69,0]) bzw. -63,6 % (SD = 18,1 %; Median = -66,1 %) relativ zur Baseline festgestellt wurde. Somit zeigten die Komplementinhibitor-naiven Patienten beider Studien bereits nach zwei Wochen unter der Therapie mit Ravulizumab bzw. Eculizumab ähnliche Verringerungen der LDH-Konzentrationen. Zum Ende der Behandlungsperiode der Studie M07-005 in Woche 12 (Tag 84) wurde unter Therapie mit Eculizumab eine durchschnittliche Veränderung von -771,1 U/L (SD = 914,2 U/L; KI = [-1602,7; 60,4]) bzw. -64,7 % (SD = 19,3 %; Median = -66,7 %) relativ zur Baseline erfasst. Die Visite der Studie ALXN1210-PNH-304 an Tag 99 (Woche 14) war der zur letzten

durchgeführten Visite der Studie M07-005 an Tag 84 (Woche 12) nächstgelegene Zeitpunkt der Datenerhebung. An Tag 99 wurde in der Studie ALXN1210-PNH-304 für die Kohorte 1 eine durchschnittliche Veränderung des LDH-Spiegels von -320,4 U/L (SD = 53,6 U/L; KI = [-802,0; 161,2]) bzw. -57,0 % (SD = 12,7 %; KI = [-171,0; 57,0]) relativ zur Baseline beobachtet. Am Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) der Studie ALXN1210-PNH-304 lag die mittlere Verbesserung des LDH-Spiegels unter Ravulizumab-Therapie im Vergleich zur Baseline bei Patienten der Kohorte 1 bei -640,4 U/L (SD = 988,7 U/L; KI = [-2213,6; 932,8]) bzw. -42,1 % (SD = 59,0 %; KI = [-136,0; 51,8]). Damit konnte unter der Therapie mit Ravulizumab in Kohorte 1 der Studie ALXN1210-PNH-304 eine ähnlich ausgeprägte Senkung der LDH-Konzentration sowie auch der hämolytischen Aktivität der Patienten beobachtet werden wie unter Behandlung mit Eculizumab in der Studie M07-005.

Zur Baseline betrug die LDH-Konzentration der mit Eculizumab vorbehandelten Patienten (Kohorte 2) der Studie ALXN1210-PNH-304 im Durchschnitt 262,8 U/L (SD = 106,0 U/L; Median = 251,5 U/L). Im Verlauf der Studie lag die relative Veränderung des LDH-Spiegels zumeist wenige Prozent über bzw. unter dem zur Baseline gemessenen Wert und war damit stabil. Am Ende der initialen Evaluationsperiode an Tag 183 der Studie ALXN1210-PNH-304 betrug die mittlere Veränderung des LDH-Spiegels unter Ravulizumab-Therapie im Vergleich zur Baseline für die Kohorte 2 5,1 U/L (SD = 150,7 U/L; KI = [-134,2; 144,5]) bzw. 4,7 % (SD = 44,7 %; KI = [-36,7; 46,0]). Nach Umstellung des Komplementinhibitors von Eculizumab auf Ravulizumab zeigten die Patienten der Kohorte 2 somit weiterhin einen stabilen und niedrigen LDH-Spiegel und wiesen keine Hämolyse auf.

Tabelle 4-52: Beobachtete Werte, absolute und prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-PNH-304 (FAS) mit Ravulizumab, LOCF

Visite	Statistik	ALXN1210-PNH-304	
		Kohorte 1: Komplementinhibitor-naiv (N = 4)	Kohorte 2: Mit Eculizumab vorbehandelt (N = 8)
Baseline			
Beobachteter Wert (U/L)	n	4	8
	Mittelwert (SD)	961,4 (874,3)	262,8 (106,0)
	Median	565,9	251,5
	Min; Max	444; 2269,7	140,5; 487
Woche 2		**Tag 15**	**Tag 15**
Beobachteter Wert (U/L)	n	4	8
	Mittelwert (SD)	316,5 (105,0)	278,9 (112,8)
	Median	341,5	246,5
	Min; Max	174; 409	153; 484
Absolute Veränderung zur	n	4	8
	Mittelwert (SD)	-644,9 (842,0)	16,1 (125,1)

Visite	Statistik	ALXN1210-PNH-304	
		Kohorte 1: Komplementinhibitor-naiv (N = 4)	**Kohorte 2: Mit Eculizumab vorbehandelt (N = 8)**
Baseline (U/L)	Median	-327,4	15,3
	Min; Max	-1889,7; -35	-234; 209
Prozentuale Veränderung zur Baseline	n	4	8
	Mittelwert (SD)	-51,9 (32,6)	11,5 (36,0)
	Median	-58,2	6,1
	Min; Max	-83,3; -7,9	-48,0; 76,0
Woche 6		**Tag 43**	**Tag 43**
Beobachteter Wert (U/L)	n	4	8
	Mittelwert (SD)	345,5 (103,6)	241,6 (68,8)
	Median	357,5	253,0
	Min; Max	210; 457	144; 351
Absolute Veränderung zur Baseline (U/L)	n	4	8
	Mittelwert (SD)	-615,9 (861,3)	-21,1 (87,8)
	Median	-293,9	-7,0
	Min; Max	-1888,7; 13	-210; 98
Prozentuale Veränderung zur Baseline	n	4	8
	Mittelwert (SD)	-46,2 (36,6)	-3,1 (23,4)
	Median	-52,3	-4,2
	Min; Max	-83,2; 2,9	-43,1; 38,7
Woche 10		**Tag 71**	**Tag 71**
Beobachteter Wert (U/L)	n	4	8
	Mittelwert (SD)	305,8 (104,7)	249,3 (71,4)
	Median	316,5	269,5
	Min; Max	183; 407	144; 357
Absolute Veränderung zur Baseline (U/L)	n	4	8
	Mittelwert (SD)	-655,6 (837,6)	-13,5 (53,7)
	Median	-346,4	-3,3
	Min; Max	-1892,7; -37	-130; 45
Prozentuale Veränderung zur Baseline	n	4	8
	Mittelwert (SD)	-53,3 (32,1)	-1,8 (14,8)
	Median	-61,4	-1,4
	Min; Max	-83,4; -8,3	-26,7; 17,8

Visite	Statistik	ALXN1210-PNH-304	
		Kohorte 1: Komplementinhibitor-naiv (N = 4)	Kohorte 2: Mit Eculizumab vorbehandelt (N = 8)
Woche 14		**Tag 99**	**Tag 99**
Beobachteter Wert (U/L)	n	4	8
	Mittelwert (SD)	318,8 (98,7)	230,88 (54,1)
	Median	341,5	244,5
	Min; Max	185; 407	147; 288
Absolute Veränderung zur Baseline (U/L)	n	4	8
	Mittelwert (SD)	-642,6 (844,6)	-31,9 (72,9)
	Median	-320,4	-3,8
	Min; Max	-1892,7; -37	-202; 13
Prozentuale Veränderung zur Baseline	n	4	8
	Mittelwert (SD)	-51,4 (32,2)	-7,27 (16,2)
	Median	-57,0	-2,0
	Min; Max	-83,4; -8,3	-41,5; 4,7
Woche 18		**Tag 127**	**Tag 127**
Beobachteter Wert (U/L)	n	4	8
	Mittelwert (SD)	293,8 (116,0)	252,38 (78,7)
	Median	273,5	244,5
	Min; Max	177; 451	147; 372
Absolute Veränderung zur Baseline (U/L)	n	4	8
	Mittelwert (SD)	-667,6 (916,3)	-10,38 (93,7)
	Median	-328,4	-10,3
	Min; Max	-2020,7; 7	-200; 141,5
Prozentuale Veränderung zur Baseline	n	4	8
	Mittelwert (SD)	-51,1 (38,7)	1,3 (28,9)
	Median	-58,4	-4,2
	Min; Max	-89,0; 1,6	-41,1; 61,4
Woche 21		**Tag 155**	**Tag 155**
Beobachteter Wert (U/L)	n	4	8
	Mittelwert (SD)	260,8 (96,5)	230,9 (54,7)
	Median	254,0	254,5
	Min; Max	152; 383	131; 277
Absolute Veränderung zur	n	4	8
	Mittelwert (SD)	-700,63 (903,1)	-31,9 (80,3)

Visite	Statistik	ALXN1210-PNH-304	
		Kohorte 1: Komplementinhibitor-naiv (N = 4)	**Kohorte 2: Mit Eculizumab vorbehandelt (N = 8)**
Baseline (U/L)	Median	-351,4	-10,0
	Min; Max	-2038,7; -61	-255; 18,5
Prozentuale Veränderung zur Baseline	n	4	8
	Mittelwert (SD)	-57,13 (32,6)	-7,04 (18,7)
	Median	-62,5	-3,8
	Min; Max	-89,8; -13,7	-46,2; 13,2
Woche 26		**Tag 183**	**Tag 183**
Beobachteter Wert (U/L)	n	4	8
	Mittelwert (SD)	321,0 (212,7)	266,00 (147,0)
	Median	226,0	235,5
	Min; Max	195; 637	145; 611
Absolute Veränderung zur Baseline (U/L)	n	4	8
	Mittelwert (SD)	-640,4 (988,7)	3,3 (139,6)
	Median	-339,9	-9,8
	Min; Max	-2074,7; 193	-201; 306,5
Prozentuale Veränderung zur Baseline	n	4	8
	Mittelwert (SD)	-42,1 (59,0)	3,6 (41,5)
	Median	-60,2	-4,4
	Min; Max	-91,4; 43,5	-41,3; 100,7

Die Baseline war definiert als der Mittelwert aller verfügbaren Messungen vor der ersten Dosis Ravulizumab. Der Tag der ersten Dosis Ravulizumab markierte den Tag 1.

Die absolute Veränderung zur Baseline ist für alle Patienten dargestellt. Bei fehlenden Werten wurde der letzte zuvor gemessene Wert verwendet (engl. last observation carried forward, LOCF). Für die Studie M07-005 gab es keine zu imputierenden Datenlücken, weshalb die Studie in dieser Tabelle nicht abgebildet ist.

Wie in Tabelle 4-52 dargestellt, wurden in der Studie ALXN1210-PNH-304 fehlende Werte für den LDH-Spiegel zudem in einer weiteren Analyse mittels LOCF-Verfahren imputiert. Dies betrifft die Messungen von zwei Komplementinhibitor-naiven Patienten an Tag 99. Somit wurde für diese Studienvisite der Kohorte 1 mittels LOCF-Verfahren im Vergleich zu den beobachteten Werten eine größere mittlere Verbesserung relativ zur Baseline von -642,6 U/L (SD = 844,6 U/L; Median = 320,4 U/L) bzw. -51,4 % (SD = 32,2 %; Median = -57,0 %) ermittelt. Die Imputation fehlender Werte mittels LOCF war ebenfalls für die Studie M07-005 vorgesehen, jedoch kam dieses Verfahren hier aufgrund des Ausbleibens von Datenlücken nicht zur Anwendung.

Für jeweils einen mit Eculizumab vorbehandelten Patienten fehlten Werte für die Tage 71 und 183. Durch die Imputation dieser Werte wurde die mittlere Veränderung relativ zur Baseline auch hier nur geringfügig verändert, sodass an Tag 71 eine Verbesserung von -13,5 U/L (SD = 53,7 U/L; Median = -3,3 U/L) bzw. -1,8 % (SD = 14,8 %; Median = -1,4 %) und an Tag 183 eine Veränderung von 3,3 U/L (SD = 139,6 U/L; Median = -9,8 U/L) bzw. 3,6 % (SD = 41,5 %; Median = -4,4 %) gegenüber der Baseline bestimmt wurden. In der Analyse mit mittels LOCF-Verfahren imputierten Werten für die LDH-Konzentration zeigten sich somit nur geringfügige Veränderungen im Vergleich zur Analyse ohne Imputation von fehlenden Werten (Tabelle 4-51).

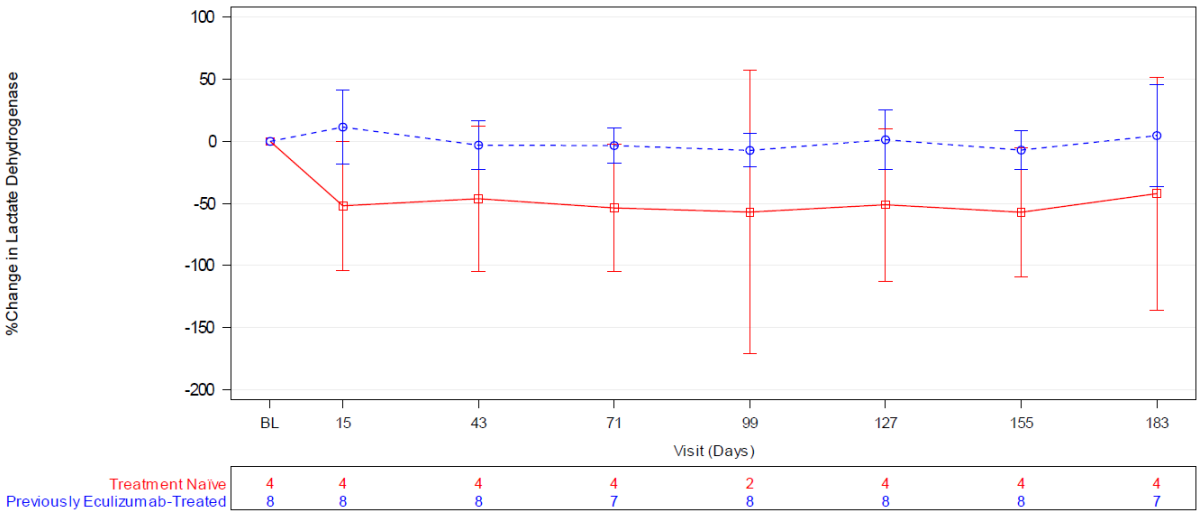

Abbildung 4-6: Mittlere prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels (U/L) und 95 %-KI bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-PNH-304 (FAS) für Komplementinhibitor-naive Patienten (Kohorte 1, rote durchgezogene Linie) und für mit Eculizumab vorbehandelte Patienten (Kohorte 2, blaue gestrichelte Linie). Die roten bzw. blauen Zahlen geben die Anzahl Komplementinhibitor-naiver bzw. mit Eculizumab vorbehandelten Patienten an. Die Baseline (BL) war definiert als der Mittelwert aller verfügbaren Messungen vor der ersten Dosis Ravulizumab.

Patientenanteil mit LDH-Normalisierung

Tabelle 4-53: Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten, die bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) eine Normalisierung des LDH-Spiegels auf ≤ ULN erreichten, im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-PNH-304 (FAS) mit Ravulizumab

Visite	LDH ≤ ULN	ALXN1210-PNH-304	
		Kohorte 1: Komplementinhibitor-naiv (N = 4)	Kohorte 2: Mit Eculizumab vorbehandelt (N = 8)
Baseline	n (%)	0/4 (0,0)	4/8 (50,0)
Tag 15	n (%)	1/4 (25,0)	3/8 (37,5)
Tag 43	n (%)	1/4 (25,0)	4/8 (50,0)
Tag 71	n (%)	1/4 (25,0)	4/7 (57,1)
Tag 99	n (%)	1/2 (50,0)	5/8 (62,5)
Tag 127	n (%)	2/4 (50,0)	4/8 (50,0)
Tag 155	n (%)	2/4 (50,0)	4/8 (50,0)
Tag 183	n (%)	2/4 (50,0)	4/7 (57,1)

Die ULN der LDH-Konzentration wurde in Abhängigkeit von Parametern wie Alter und Geschlecht des Patienten individuell festgelegt. Die Baseline war definiert als der Mittelwert aller verfügbaren Messungen vor der ersten Dosis Ravulizumab. Der prozentuale Anteil der Patienten basiert auf der Gesamtzahl der zur Visite verfügbaren Patienten jeder Gruppe.

Die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten, die im Verlauf der Studie ALXN1210-PNH-304 bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) eine Normalisierung des LDH-Spiegels, definiert als LDH ≤ ULN (engl. upper limit of normal, Obergrenze des Normalbereiches) erreichten, sind in Tabelle 4-53 dargestellt. Zur Baseline wiesen alle vier zuvor nicht mit Komplementinhibitor behandelten Patienten (Komplementinhibitor-naive Patienten, Kohorte 1) einen über ULN liegenden LDH-Spiegel und somit einen hämolytischen Zustand auf. Schon an Tag 15 konnte bei 25 % der Komplementinhibitor-naiven Patienten (1/4 Patienten) eine Normalisierung des LDH-Spiegels beobachtet werden. Im weiteren Verlauf erreichten ab Tag 127 bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) 50 % der Patienten (2/4 Patienten) dieser Kohorte eine LDH-Konzentration im Normalbereich. Die Probe eines der Patienten (ID 0432-501) mit nicht normalisiertem LDH-Spiegel zeigte jedoch an Tag 183 einen erhöhten Hämolytischen Index (HI)-Wert von 236. Nach Angabe des Zentrallabors kann bereits ein HI-Wert > 15 für eine Testinterferenz sprechen, die fälschlich zu einem erhöhten LDH-Wert führen kann. Aufgrund der geringen Patientenzahl besteht somit bereits durch das einmalige Auftreten einer solchen Testinterferenz eine mögliche Unterschätzung des Patientenanteils, der tatsächlich eine Normalisierung des LDH-Spiegels zu einer Studienvisite erreichte.

In der Kohorte 2, der mit Eculizumab vorbehandelten Patienten, wiesen 50 % der Patienten (4/8 Patienten) zur Baseline eine LDH-Konzentration oberhalb der ULN auf. Ab Tag 43 erreichten zu allen nachfolgenden Studienvisiten mindestens 50 % der Patienten eine

Normalisierung des LDH-Spiegels. Zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) lag bei 57,1 % der Patienten von Kohorte 2 (4/7 Patienten) die LDH-Konzentration im Normalbereich.

Tabelle 4-54: Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten, die bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) eine annähernde Normalisierung des LDH-Spiegels auf ≤ 1,5fach ULN erreichten, im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-PNH-304 (FAS) mit Ravulizumab

Visite	LDH ≤ 1,5-fach ULN	ALXN1210-PNH-304	
		Kohorte 1: Komplementinhibitor-naiv (N = 4)	Kohorte 2: Mit Eculizumab vorbehandelt (N = 8)
Baseline	n (%)	0/4 (0,0)	7/8 (87,5)
Tag 15	n (%)	4/4 (100)	7/8 (87,5)
Tag 43	n (%)	3/4 (75,0)	8/8 (100)
Tag 71	n (%)	4/4 (100)	7/7 (100)
Tag 99	n (%)	2/2 (100)	8/8 (100)
Tag 127	n (%)	3/4 (75,0)	7/8 (87,5)
Tag 155	n (%)	4/4 (100)	8/8 (100)
Tag 183	n (%)	3/4 (75,0)	6/7 (85,7)

Die ULN der LDH-Konzentration wurde in Abhängigkeit von Parametern wie Alter und Geschlecht des Patienten individuell festgelegt. Die Baseline war definiert als der Mittelwert aller verfügbaren Messungen vor der ersten Dosis Ravulizumab. Der prozentuale Anteil der Patienten basiert auf der Gesamtzahl der zur Visite verfügbaren Patienten jeder Gruppe.

Neben der vollständigen Normalisierung des LDH-Spiegels, definiert als LDH ≤ ULN, stellt bereits die annähernde Normalisierung des LDH-Spiegels von LDH ≤ 1,5-fach ULN die Vermeidung einer klinisch relevanten Hämolyse dar, welche im Folgenden beschrieben wird. Die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten, die im Verlauf der Studie ALXN1210-PNH-304 bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) eine annähernde Normalisierung des LDH-Spiegels (definiert als LDH ≤ 1,5-fach ULN) erreichten, sind in Tabelle 4-54 dargestellt. Mit dem Unterschreiten dieser Schwelle des LDH-Spiegels besteht für die Patienten keine klinisch relevante hämolytische Aktivität mehr. Zur Baseline wiesen alle Komplementinhibitor-naiven Patienten (Kohorte 1; 4/4 Patienten; 100 %) einen erhöhten LDH-Spiegel von ≥ 1,5-fach der ULN auf. Bereits an Tag 15 konnte bei allen Patienten der Kohorte 1 (4/4 Patienten; 100 %) eine annähernde Normalisierung des LDH-Spiegels beobachtet werden. Bei den nachfolgenden Visiten lag die LDH-Konzentration jeweils bei mindestens 75 % der Patienten unterhalb dieser klinisch relevanten Schwelle. Bei der letzten Visite innerhalb der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) zeigten 75 % der Patienten der Kohorte 1 (3/4 Patienten) eine annähernde Normalisierung der LDH-Konzentration, sodass diese Patienten klinisch keine relevante Hämolyse aufwiesen. Die Probe eines Patienten (ID 0432-501) mit erhöhtem LDH-Spiegel zeigte jedoch bei der letzten Visite an Tag 183 einen erhöhten

HI-Wert von 236 und somit einen Hinweis für eine Test-Interferenz. Bei allen anderen Visiten war bei diesem Patienten jedoch ein LDH-Spiegel von ≤ 1,5-fach ULN beobachtet worden.

In der Kohorte der mit Eculizumab vorbehandelten Patienten (Kohorte 2) wurde bereits zur Baseline bei 87,5 % der Patienten (7/8 Patienten) ein annähernd normalisierter LDH-Spiegel von ≤ 1,5-fach ULN beobachtet. Somit bestand schon zur Baseline bei einem Großteil der Patienten der Kohorte 2 keine klinisch relevante Hämolyse. Im Verlauf der initialen Evaluationsperiode erreichten teilweise bis zu 100 % der Patienten eine annähernde Normalisierung der LDH-Konzentration. Bei der letzten betrachteten Visite (Tag 183) wiesen 85,7 % der Patienten (6/7 Patienten) in Kohorte 2 einen annähernd normalisierten LDH-Spiegel auf. Daher konnte der schon zu Beginn der Studie vorliegende hohe Anteil an Patienten mit annähernder Normalisierung des LDH-Spiegels und somit ohne hämolytische Aktivität nach der Umstellung von Eculizumab auf Ravulizumab aufrechterhalten werden.

Gesamtschau der Ergebnisse

Unter Behandlung mit Ravulizumab wurde bei der Mehrzahl der Patienten der Studie ALXN1210-PNH-304 eine deutliche Reduktion bzw. Stabilisierung der Hämolyse erreicht: Zur Baseline war noch bei keinem der Komplementinhibitor-naiven Patienten (Kohorte 1) ein annähernd normalisierter LDH-Spiegel (LDH ≤ 1,5-fach ULN) beobachtet worden. Zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) erreichten in der Kohorte 1 75 % der Patienten (3/4 Patienten) eine annähernde Normalisierung der LDH-Konzentration und zeigten somit klinisch keine hämolytische Aktivität mehr, was einer deutlichen Verbesserung gegenüber der Baseline entspricht. In der Kohorte der mit Eculizumab vorbehandelten Patienten (Kohorte 2), in welcher zu Beginn der Studie 87,5 % der Patienten (7/8 Patienten) bereits eine annähernde Normalisierung der LDH-Konzentration aufwiesen, lag an Tag 183 der Studie bei 85,7 % der Patienten (6/7 Patienten) und somit in vergleichbarem Maß eine annähernde Normalisierung des LDH-Spiegels vor. Der Anteil an Patienten mit annähernder Normalisierung des LDH-Spiegels und somit ohne klinisch relevante hämolytische Aktivität konnte nach der Umstellung von Eculizumab auf Ravulizumab stabil gehalten werden.

Zum Ende der Studie M07-005 in Woche 12 (Tag 84) wurde unter der Behandlung mit Eculizumab eine durchschnittliche Veränderung der LDH-Konzentration von 771,1 U/L (SD = 914,2 U/L; KI = [1602,7; 60,4]) bzw. -64,7 % (SD = 19,3 %; Median = 66,7 %) relativ zur Baseline festgestellt. Die Visite der Studie ALXN1210-PNH-304 an Tag 99 (Woche 14) war der zur letzten durchgeführten Visite der Studie M07-005 an Tag 84 (Woche 12) nächstgelegene Zeitpunkt der Datenerhebung. An Tag 99 wurde in der Studie ALXN1210-PNH-304 für die Kohorte 1 eine durchschnittliche Veränderung des LDH-Spiegels von 320,4 U/L (SD = 53,6 U/L; KI = [-802,0; 161,2]) bzw. 57,0 % (SD = 12,7 %; KI = [171,0; 57,0]) relativ zur Baseline beobachtet. Zum Ende der initialen Evaluationsperiode der Studie ALXN1210-PNH-304 betrug die mittlere Veränderung des LDH-Spiegels unter der Therapie mit Ravulizumab im Vergleich zur Baseline bei Komplementinhibitor-naiven Patienten 640,4 U/L (SD = 988,7 U/L; KI = [2213,6; 932,8]) bzw. -42,1 % (SD = 59,0 %; KI = [-136,0; 51,8]). Im deskriptiven Vergleich erreichten die Komplementinhibitor-naiven Patienten der Studie ALXN1210-PNH-304 unter der Behandlung mit Ravulizumab damit eine erhebliche

sowie ähnliche Reduktion des LDH-Spiegels wie Patienten der Studie M07-005 unter Eculizumab-Therapie. Für mit Eculizumab vorbehandelte Patienten der Studie ALXN1210-PNH-304 lag die Veränderung des LDH-Spiegels an Tag 183 unter Ravulizumab-Therapie bei 5,1 U/L (SD = 150,7 U/L; KI = [-134,2; 144,5]) bzw. 4,7 % (SD = 44,7 %; KI = [-36,7; 46,0]) relativ zur Baseline. Somit konnte der LDH-Spiegel in der Kohorte 2 nach der Umstellung von Eculizumab auf Ravulizumab stabil gehalten werden.

Zusammenfassend dargelegt, wurde bei der Mehrzahl der Komplementinhibitor-naiven Patienten der Studie ALXN1210-PNH-304 unter der Behandlung mit Ravulizumab eine klinisch relevante Hämolyse verhindert. Währenddessen konnte für Patienten, welche mit Eculizumab vorbehandelt worden waren, nach Umstellung auf Ravulizumab entsprechend weiterhin eine stabile Inhibition der Hämolyse erreicht werden.

4.3.2.3.3.2 Durchbruchhämolyse – 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 4-55: Operationalisierung von Durchbruchhämolyse – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ALXN1210-PNH-304	**Inzidenz von Durchbruchhämolysen** Durchbruchhämolyse wurde definiert als mindestens ein neu auftretendes oder sich verschlechterndes Symptom oder Anzeichen einer intravaskulären Hämolyse. Darunter zählten Fatigue, Hämoglobinurie, abdomineller Schmerz, Kurzatmigkeit (Dyspnoe), Anämie (Hämoglobinkonzentration < 10 g/dL), ein schweres unerwünschtes vaskuläres Ereignis (inkl. Thrombose), Dysphagie oder erektile Dysfunktion. Gleichzeitig zu dem Auftreten oder dem Verschlechtern mindestens eines dieser Symptome musste bei Komplementinhibitor-naiven Patienten (Kohorte 1) ein um das ≥ 2-fache der ULN erhöhter LDH-Spiegel vorliegen nach vorheriger Reduktion der LDH-Konzentration auf < 1,5-fach ULN unter der Therapie mit Ravulizumab. Bei mit Eculizumab vorbehandelten Patienten (Kohorte 2) musste zusätzlich zu dem Auftreten oder Verschlechtern mindestens eines der vorbenannten Symptome der LDH-Spiegel auf das ≥ 2-fache der ULN ansteigen. Die ULN der LDH-Konzentration wurde in Abhängigkeit von Parametern wie Alter und Geschlecht des Patienten individuell festgelegt (220 U/L – 290 U/L). Das Auftreten einer Durchbruchhämolyse wurde während der Studie kontinuierlich überwacht. Die oben beschriebenen klinischen Manifestationen der PNH, die neben dem LDH-Spiegel zur Definition einer Durchbruchhämolyse herangezogen wurden, wurden durch den Prüfarzt eingeschätzt. Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (engl. major adverse vascular events, MAVE) wurden zudem im Rahmen der Erhebung unerwünschter Ereignisse dokumentiert. Die nähere Definition schwerer unerwünschter vaskulärer Ereignisse findet sich daher in dem Abschnitt der Operationalisierung unerwünschter Ereignisse. Für die Auswertung der Inzidenz von Durchbruchhämolysen wurden alle Patienten des FAS berücksichtigt. Die PNH-Symptomatik wurde zum Screening und zu allen planmäßigen Studienvisiten während der initialen Evaluationsperiode festgehalten. An Infusionstagen wurde die Symptomatik der PNH vor Verabreichung der Infusion ermittelt. Wenn eine Durchbruchhämolyse zu einem anderen Zeitpunkt als den vorgesehenen Studienvisiten auftrat, wurde eine außerplanmäßige Visite veranlasst. In der Responderanalyse sind die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten, die bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) eine Durchbruchhämolyse aufwiesen, deskriptiv dargestellt. Bei der Evaluation von

	Durchbruchhämolysen wurden neben dem LDH-Spiegel auch die Parameter zur Erfassung der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Ravulizumab im Zentrallabor ausgewertet. Patienten, die aufgrund von mangelnder Wirksamkeit während der Behandlungsphase aus der Studie ausschieden, sollten als Non-Responder und somit in der Gruppe der Patienten mit aufgetretener Durchbruchhämolyse gewertet werden. Für Patienten, die aus anderen Gründen vorzeitig aus der Studie austraten, sollten die bis zum Ausscheiden verfügbaren Daten verwendet werden. Es sind allerdings keine Patienten vorzeitig aus der Studie ausgeschieden.
M07-005	**Inzidenz von Durchbruchhämolysen** Das Auftreten von Durchbruchhämolysen wurde mithilfe der LDH-Konzentration (LDH > ULN) und/oder PNH-assoziierten Symptomen im Ermessen des behandelnden Prüfarztes festgestellt. Der LDH-Spiegel der Patienten wurde zum Screening und zu allen geplanten Studienvisiten gemessen. Es sind die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten, die bis Tag 84 (Woche 12) eine Durchbruchhämolyse aufwiesen, deskriptiv dargestellt. Für die Auswertung der Inzidenz von Durchbruchhämolysen wurden alle Patienten der ITT-Population berücksichtigt. Die Laborwerte wurden in drei Zentrallaboren ermittelt. Für Patienten, die vorzeitig aus der Studie austraten, sollten die bis zum Ausscheiden verfügbaren Daten verwendet werden. Es sind allerdings keine Patienten vorzeitig aus der Studie ausgeschieden.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Da es sich bei den Studien ALXN1210-PNH-304 und M07-005 um offene, einarmige Interventionsstudien handelt, die mit einem hohen Risiko der Verzerrung einhergehen, ist auch für den Endpunkt Durchbruchhämolyse prinzipiell von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. In der Analyse wurden die Daten aller Patienten des FAS bzw. der ITT-Population berücksichtigt, auch wenn diese vorzeitig aus der jeweiligen Studie ausgeschieden wären. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf einen Einfluss der Endpunkterheber oder eine ergebnisabhängige Berichterstattung vor. Der Endpunkt Durchbruchhämolyse wurde in den Studien ALXN1210-PNH-304 und M07-005 unterschiedlich operationalisiert, sodass deren deskriptiver Vergleich zusätzlich eine erhebliche Verzerrung aufweist.

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

Tabelle 4-56: Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183, Woche 26) in der Studie ALXN1210-PNH-304 (FAS) mit Ravulizumab bzw. bis Woche 12 (Tag 84) in der Studie M07-005 (ITT-Population) mit Eculizumab

Statistik	ALXN1210-PNH-304		M07-005 [c] (N = 7)
	Kohorte 1: Komplementinhibitor-naiv [a] (N = 4)	Kohorte 2: Mit Eculizumab vorbehandelt [b] (N = 8)	
Studienende	**Bis Tag 183 (Woche 26)**	**Bis Tag 183 (Woche 26)**	**Bis Tag 84 (Woche 12)**
n (%)	0/4 (0,0)	0/8 (0,0)	0/7 (0,0)

a: Durchbruchhämolyse wurde für Kohorte 1 definiert als mindestens ein neu auftretendes oder sich verschlechterndes Symptom oder Anzeichen einer intravaskulären Hämolyse (Fatigue, Hämoglobinurie, abdomineller Schmerz, Kurzatmigkeit (Dyspnoe), Anämie (Hämoglobinkonzentration < 10 g/dL), ein schweres unerwünschtes vaskuläres Ereignis (inkl. Thrombose), Dysphagie oder erektile Dysfunktion) bei Vorliegen eines um das ≥ 2-fache der ULN erhöhten LDH-Spiegels nach vorheriger LDH-Reduktion auf < 1,5-fach ULN unter Therapie.

b: Durchbruchhämolyse wurde für Kohorte 2 definiert als mindestens eines dieser neu auftretenden oder sich verschlechternden Symptome oder Anzeichen einer intravaskulären Hämolyse bei Vorliegen eines um das ≥ 2-fache der ULN erhöhten LDH-Spiegels.

c: Das Auftreten von Durchbruchhämolysen wurde anhand der LDH-Konzentration (LDH > ULN) und/oder PNH-assoziierten Symptomen im Ermessen des behandelnden Arztes festgestellt.

Die ULN der LDH-Konzentration wurde jeweils in Abhängigkeit von Parametern wie Alter und Geschlecht des Patienten individuell festgelegt.

Die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten, die im Verlauf der Studie ALXN1210-PNH-304 bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) bzw. der Studie M07-005 bis Woche 12 (Tag 84) eine Durchbruchhämolyse erfuhren, sind in Tabelle 4-56 dargestellt. In der Studie ALXN1210-PNH-304 zeigte kein Komplementinhibitor-naiver Patient (Kohorte 1; 0/4 Patienten; 0 %) unter der Therapie mit Ravulizumab eine Durchbruchhämolyse. Gleichermaßen wurde auch bei den mit Eculizumab vorbehandelten Patienten der Kohorte 2 dieser Studie keine Durchbruchhämolyse festgestellt (0/8 Patienten; 0 %). In der Studie M07-005 wurde unter der Behandlung mit Eculizumab ebenfalls bei keinem Patienten (0/7 Patienten; 0 %) eine Durchbruchhämolyse beobachtet.

Durchbruchhämolysen können einen lebensbedrohlichen Zustand des Patienten hervorrufen. Zusammenfassend betrachtet zeigte kein Patient innerhalb der initialen Evaluationsperiode bis Tag 183 (Woche 26) der Studie ALXN1210-PNH-304 bzw. bis Tag 84 (Woche 12) der Studie M07-005 eine Durchbruchhämolyse. Somit ist die Wirksamkeit des zu bewertenden Arzneimittels Ravulizumab sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab in gleicher Weise hoch und vollumfänglich beständig.

4.3.2.3.3.3 Transfusionsvermeidung – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-57: Operationalisierung von Transfusionsvermeidung – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ALXN1210-PNH-304	Der Endpunkt Transfusionsvermeidung wurde anhand von zwei unterschiedlichen Operationalisierungen erhoben: Analysiert wurden die Gesamtzahl transfundierter Erythrozytenkonzentrate (EK) sowie der Patientenanteil mit Transfusionsvermeidung. Für die Auswertung des Endpunkts Transfusionsvermeidung wurden alle Patienten des FAS berücksichtigt. Die während sowie zwischen den Studienvisiten erhaltenen Transfusionen und deren Transfusionsparameter wurden ab Infusion der ersten Dosis Ravulizumab (Tag 1) bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) erfasst. Transfusionen wurden bei medizinischem Bedarf des Patienten im Ermessen des behandelnden Prüfarztes verabreicht. **Gesamtzahl transfundierter EK** Die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten, die EK-Transfusionen erhalten haben, sowie die Anzahl von EK-Transfusionen und die Anzahl transfundierter EK-Einheiten wurden deskriptiv bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) erfasst. Die Erhebungen wurden für Komplementinhibitor-naive Patienten (Kohorte 1) und mit Eculizumab vorbehandelte Patienten (Kohorte 2) sowie für die Gesamtkohorte durchgeführt. Es sind zusätzlich der Mittelwert inklusive der Standardabweichung, der Median sowie Minimal- und Maximal-Werte zur Anzahl der EK-Transfusionen und der Anzahl transfundierter EK-Einheiten basierend auf der Gesamtzahl der transfundierten Patienten dargestellt. Eine theoretische Normierung der Anzahl an transfundierten EK-Einheiten pro Patientenbehandlungswoche wurde mittels Quotienten aus Gesamtzahl an transfundierten EK-Einheiten und der Summe der Patientenbehandlungswochen in der jeweiligen Studienpopulation (Kohorte 1: 104 Wochen; Kohorte 2: 208 Wochen; Gesamtkohorte: 312 Wochen) berechnet. **Patientenanteil mit Transfusionsvermeidung** Transfusionsvermeidung wurde als der Patientenanteil definiert, welcher bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) keiner Transfusion bedurfte. Die Erhebungen wurden für Komplementinhibitor-naive Patienten (Kohorte 1) und mit Eculizumab vorbehandelte Patienten (Kohorte 2) durchgeführt. Es sind die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung dargestellt. Exakte zweiseitige 95 %-Konfidenzintervalle (KI) wurden mittels unbedingter Methode berechnet. Patienten, die aufgrund von mangelnder Wirksamkeit während der Behandlungsphase aus der Studie ausschieden, sollten als Non-Responder gewertet und in die Gruppe der Patienten mit notwendiger Transfusion gezählt werden. Für Patienten, die aus anderen Gründen vorzeitig aus der Studie austraten, sollten die bis zum Ausscheiden verfügbaren Daten verwendet werden. Es sind allerdings keine Patienten vorzeitig aus der Studie ausgeschieden.
M07-005	Der Endpunkt Transfusionsvermeidung wurde anhand der Gesamtzahl transfundierter EK erhoben. Für die Auswertung des Endpunktes Transfusionsvermeidung wurden alle Patienten der ITT-Population berücksichtigt. Die während sowie zwischen den Studienvisiten erhaltenen Transfusionen und deren Transfusionsparameter wurden bis Tag 84 (Woche 12) erfasst. **Gesamtzahl transfundierter EK** Die Anzahl und der prozentuale Anteil der Personen, die EK-Transfusionen erhalten haben, sowie die Anzahl transfundierter EK-Einheiten wurden deskriptiv dargestellt. Eine theoretische Normierung der Anzahl an transfundierten EK-Einheiten pro Patientenbehandlungswoche wurde mittels Quotienten aus Gesamtzahl an transfundierten EK-Einheiten und der Summe der Patientenbehandlungswochen in der Studienpopulation (84 Wochen) berechnet.

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

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

Da es sich bei den Studien ALXN1210-PNH-304 und M07-005 um offene, einarmige Interventionsstudien handelt, die mit einem hohen Risiko der Verzerrung einhergehen, ist auch für den Endpunkt Transfusionsvermeidung prinzipiell von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Die Verabreichung von Erythrozytenkonzentrat (EK)-Transfusionen erfolgte im Ermessen des behandelnden Prüfarztes bei medizinischer Notwendigkeit. Ein Einfluss der Endpunkterheber auf die Ergebnisse des Endpunktes Transfusionsvermeidung erscheint unwahrscheinlich. Es wurden alle Patienten des FAS bzw. der ITT-Population in die Analyse eingeschlossen, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Zudem liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Gesamtzahl transfundierter EK

Tabelle 4-58: Anzahl der Patienten mit Transfusion und Anzahl transfundierter Erythrozytenkonzentrate (EK) bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183, Woche 26) der Studie ALXN1210-PNH-304 (FAS) mit Ravulizumab bzw. bis Woche 12 (Tag 84) der Studie M07-005 (ITT-Population) mit Eculizumab

Statistik	ALXN1210-PNH-304			M07-005 (N = 7)
	Kohorte 1: Komplementinhibitor-naiv (N = 4)	Kohorte 2: Mit Eculizumab vorbehandelt (N = 8)	Gesamt (N = 12)	
Anzahl der Patienten, die EK-Transfusionen erhielten [a]				
n (%)	2 (50,0)	0 (0,0)	2 (16,7)	1 (14,3)
Anzahl der EK-Transfusionen [a]				
Gesamt	4	0	4	–
Mittelwert (SD) [b]	2,0 (1,4)	–	2,0 (1,4)	–
Median [b]	2	–	2	–
Min; Max [b]	1; 3	–	1; 3	–
Anzahl transfundierter EK-Einheiten [a]				
Gesamt	5	0	5	9
Normiert [c]	0,048/Woche	–	0,016/Woche	0,107/Woche
Mittelwert (SD) [b]	2,5 (0,7)	–	2,5 (0,7)	–
Median [b]	2,5	–	2,5	–

Statistik	ALXN1210-PNH-304			M07-005 (N = 7)
	Kohorte 1: Komplementinhibitor-naiv (N = 4)	Kohorte 2: Mit Eculizumab vorbehandelt (N = 8)	Gesamt (N = 12)	
Min; Max [b]	2; 3	–	2; 3	–

Der prozentuale Anteil der Patienten basiert auf der Gesamtzahl der Patienten in jeder Gruppe.

a: Die jeweilige Anzahl wurde über eine Studiendauer von 26 Wochen für Ravulizumab (ALXN1210-PNH-304) bzw. 12 Wochen für Eculizumab (M07-005) erfasst.

b: Der Parameter basiert auf der Gesamtzahl der Patienten in der jeweiligen Gruppe, die mindestens eine Erythrozytenkonzentrat (EK)-Transfusion erhielten.

c: Eine theoretische Normierung der Anzahl an transfundierten EK-Einheiten pro Patientenbehandlungswoche wurde mittels Quotienten aus Gesamtzahl an transfundierten EK-Einheiten und der Summe der Patientenbehandlungswochen in der jeweiligen Studienpopulation (ALXN1210-PNH-304, Kohorte 1: 104 Wochen; ALXN1210-PNH-304, Kohorte 2: 208 Wochen; ALXN1210-PNH-304, Gesamtkohorte: 312 Wochen; M07-005: 84 Wochen).

Die Gesamtzahl transfundierter Erythrozytenkonzentrate (EK) nach Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183, Woche 26) der Studie ALXN1210-PNH-304 mit Ravulizumab bzw. bis Woche 12 (Tag 84) der Studie M07-005 mit Eculizumab sind in Tabelle 4-58 dargestellt. Unter der 26-wöchigen Behandlung mit Ravulizumab benötigte die Hälfte der Komplementinhibitor-naiven Patienten (Kohorte 1; 2/4 Patienten; 50 %) EK-Transfusionen. Dabei war ein Patient (ID 1003-502) ausschließlich zu Beginn der primären Evaluationsperiode an Tag 1 transfusionsbedürftig und erhielt 2 EK-Einheiten. Dieser Komplementinhibitor-naive Patient wies einen Hämoglobin-Spiegel von 75 g/L vor Verabreichung der EK-Einheiten an Tag 1 auf. In der Kohorte 1 wurden insgesamt 4 EK-Transfusionen bzw. pro transfundierten Patienten durchschnittlich 2 EK-Transfusionen (SD = 1,4; Median = 2) appliziert. Dabei wurden insgesamt 5 EK-Einheiten bzw. pro transfundierten Patienten durchschnittlich 2,5 EK-Einheiten (SD = 0,7; Median = 2,5) in der Kohorte 1 verabreicht. Nach theoretischer Normierung wurden in Kohorte 1 0,048 EK-Einheiten pro Patientenbehandlungswoche appliziert. In der Kohorte 2 der Studie ALXN1210-PNH-304 erhielt keiner der mit Eculizumab vorbehandelten Patienten (0/8 Patienten, 0 %) unter Behandlung mit Ravulizumab EK-Transfusionen. Resultierend aus den zwei Patienten der Kohorte 1 der Studie ALXN1210-PNH-304, welche EK-Transfusionen verabreicht bekamen, erhielten in der Gesamtkohorte dieser Studie 16,7 % (2/12 Patienten) EK-Transfusionen. Nach theoretischer Normierung der Gesamtkohorte wurden somit 0,016 EK-Einheiten pro Patientenbehandlungswoche appliziert.

In der 12-wöchigen Behandlungsphase der Studie M07-005 benötigte unter Eculizumab-Therapie ein Patient (1/7 Patienten; 14,3 %) EK-Transfusionen. Dieser Patient erhielt insgesamt 9 EK-Einheiten. Bei einer theoretischen Normierung auf eine Patientenbehandlungswochen entspricht dies 0,107 EK-Einheiten unter Behandlung mit Eculizumab. Der Transfusionsbedarf der Patienten, erhoben anhand der transfundierten EK-Einheiten, war in der Studie ALXN1210-PNH-304 unter Behandlung mit Ravulizumab pro

Patientenbehandlungswoche somit deutlich geringer als in der Studie M07-005 mit Eculizumab-Therapie.

Patientenanteil mit Transfusionsvermeidung

Tabelle 4-59: Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode(Tag 183) der Studie ALXN1210-PNH-304 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	ALXN1210-PNH-304	
	Kohorte 1: Komplementinhibitor-naiv (N = 4)	**Kohorte 2: Mit Eculizumab vorbehandelt (N = 8)**
Anzahl der Patienten mit Transfusionsvermeidung, n (%)	2 (50,0)	8 (100,0)
95 %-KI	6,8; 93,2	63,1; 100,0
Transfusionsvermeidung wurde als der Patientenanteil definiert, welcher bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) keiner Transfusion bedurfte. Transfusionsvermeidung wurde somit nur von Patienten erreicht, die keine Transfusion bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) erhielten. Der prozentuale Anteil der Patienten basiert auf der Gesamtzahl der Patienten in jeder Gruppe. Exakte zweiseitige 95 %-Konfidenzintervalle (KI) wurden mittels unbedingter Methode berechnet.		

Die Patientenanteil, welcher bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) der Studie ALXN1210-PNH-304 Transfusionsvermeidung erreichte, ist in Tabelle 4-59 dargestellt. Unter der Behandlung mit Ravulizumab zeigten 50 % der Komplementinhibitor-naiven Patienten (Kohorte 1; 2/4 Patienten; 95 %-KI = [6,8; 93,2]) Transfusionsvermeidung. Bei allen mit Eculizumab vorbehandelten Patienten (Kohorte 2; 8/8 Patienten; 95 %-KI = [63,1; 100,0]) wurde nach Umstellung auf eine Therapie mit Ravulizumab Transfusionsvermeidung verzeichnet.

Gesamtschau der Ergebnisse

Insgesamt erreichten bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) in der Studie ALXN1210-PNH-304 50 % der Komplementinhibitor-naiven Patienten (Kohorte 1; 2/4 Patienten; 95 %-KI = [6,8; 93,2]) und alle mit Eculizumab vorbehandelten Patienten (Kohorte 2; 8/8 Patienten; 95 %-KI = [63,1; 100,0]) während der 26-wöchigen Behandlung mit Ravulizumab Transfusionsvermeidung. Wie zuvor beschrieben war dabei ein Komplementinhibitor-naiver Patient (ID 1003-502) ausschließlich zu Beginn der primären Evaluationsperiode an Tag 1 transfusionsbedürftig, mit einem Hämoglobin-Spiegel von 75 g/L vor Verabreichung der EK-Einheiten. Diese Responderanalyse wurde in der Studie M07-005 nicht durchgeführt.

In der Studie ALXN1210-PNH-304 erhielten in der Kohorte 1 50 % der Patienten (2/4 Patienten) insgesamt 4 EK-Transfusionen. Dabei wurden insgesamt 5 EK-Einheiten bzw. pro transfundierten Patienten durchschnittlich 2,5 EK-Einheiten (SD = 0,7; Median = 2,5) verabreicht. Bei einer theoretischen Normierung wurden damit in Kohorte 1 0,048 EK-Einheiten pro Patientenbehandlungswoche appliziert. In der Kohorte 2 der Studie ALXN1210-

PNH-304 erhielt keiner der mit Eculizumab vorbehandelten Patienten (0/8 Patienten, 0 %) unter Behandlung mit Ravulizumab EK-Transfusionen. Resultierend aus den zwei Patienten der Kohorte 1 der Studie ALXN1210-PNH-304, welche EK-Transfusionen verabreicht bekamen, erhielten in der Gesamtkohorte dieser Studie 16,7 % (2/12 Patienten) über den Zeitraum von 26 Wochen unter der Behandlung mit Ravulizumab EK-Transfusionen. Nach theoretischer Normierung der Gesamtkohorte wurden 0,016 EK-Einheiten pro Patientenbehandlungswoche appliziert.

Im Vergleich dazu erhielten in einem kürzeren Zeitraum von nur 12 Wochen unter der Behandlung mit Eculizumab 14,3 % der Patienten (1/7 Patienten) in der Studie M07-005 EK-Transfusionen. Dabei wurden insgesamt 9 EK-Einheiten transfundiert. Bei einer theoretischen Normierung entspricht dies 0,107 EK-Einheiten pro Patientenbehandlungswoche unter der Therapie mit Eculizumab.

Zusammenfassend zeigt die Betrachtung der Transfusionsvermeidung unter der Behandlung mit Ravulizumab einen Transfusionsbedarf von 50 % der Komplementinhibitor-naiven Patienten sowie eine Transfusionsfreiheit aller mit Eculizumab vorbehandelten Patienten. Trotz des längeren Beobachtungszeitraums von 26 Wochen in der Studie ALXN1210-PNH-304 gegenüber der Beobachtungsdauer von 12 Wochen in der Studie M07-005 wurden in der Ravulizumab-Studie absolut betrachtet weniger EK-Einheiten verabreicht (ALXN1210-PNH-304: 5 EK-Einheiten; M07-005: 9 EK-Einheiten). Zudem wurden nach theoretischer Normierung bei den Komplementinhibitor-naiven Patienten sowie auch bei der Gesamtkohorte unter Ravulizumab-Therapie deutlich weniger EK-Einheiten pro Patientenbehandlungswoche transfundiert als unter der Behandlung mit Eculizumab. Es zeigt sich daher ein numerischer Vorteil der Behandlung mit Ravulizumab gegenüber der Eculizumab-Therapie im Endpunkt Transfusionsvermeidung.

4.3.2.3.3.4 Hämoglobin-Stabilisierung – 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 4-60: Operationalisierung von Hämoglobin-Stabilisierung – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ALXN1210-PNH-304	Der Endpunkt Hämoglobin-Stabilisierung wurde anhand der absoluten Veränderung des Hämoglobin-Spiegels relativ zur Baseline sowie anhand des Patientenanteils mit Hämoglobin-Stabilisierung bestimmt. Die Erhebungen wurden für Komplementinhibitor-naive Patienten (Kohorte 1) und für mit Eculizumab vorbehandelte Patienten (Kohorte 2) getrennt voneinander durchgeführt. Die Hämoglobinkonzentration der Patienten, welche die Konzentration von in Erythrozyten gebundenem Hämoglobin bezeichnet, wurde zum Screening und zu allen Studienvisiten während der initialen Evaluationsperiode, d.h. dem Tag der ersten Infusion (Tag 1) sowie an den Tagen 15, 43, 71 (jeweils in einem Zeitfenster von ± 3 Tagen), 99, 127, 155 (jeweils in einem Zeitfenster von ± 5 Tagen) und 183 (in einem Zeitfenster von ± 2 Tagen) gemessen. Dabei wurden die Proben an Infusionstagen jeweils vor der Gabe der Studienmedikation genommen. Die Laborwerte wurden von einem Zentrallabor ermittelt.

Veränderung des Hämoglobin-Spiegels

Der beobachtete Hämoglobin-Spiegel und die absolute Veränderung des Hämoglobin-Spiegels relativ zur Baseline wurden zu jeder Studienvisite bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) deskriptiv zusammengefasst. Für die Auswertung des Hämoglobin-Spiegels wurden alle Patienten des Safety Sets berücksichtigt. Der Hämoglobin-Spiegel zur Baseline war definiert als der letzte vorliegende Wert vor der ersten Anwendung der Studienmedikation. Es sind der Mittelwert, die Standardabweichung, der Median sowie Minimal- und Maximal-Werte der erhobenen Daten dargestellt.

Patientenanteil mit Hämoglobin-Stabilisierung

Hämoglobin-Stabilisierung war definiert als das Vermeiden eines Absinkens der Hämoglobinkonzentration von ≥ 2 g/dL (bzw. ≥ 20 g/L) relativ zur Baseline bei ausbleibender Transfusion bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183). Für die Auswertung der Hämoglobin-Stabilisierung wurden alle Patienten des FAS berücksichtigt. Für die Responderanalyse ist die absolute Anzahl sowie der prozentuale Anteil der Patienten, die bis Tag 183 eine Hämoglobin-Stabilisierung erreichten, dargestellt. Der prozentuale Anteil basiert auf der Gesamtzahl der Patienten der entsprechenden Kohorte. Exakte zweiseitige 95 %-KI wurden mittels unbedingter Methode berechnet.

Patienten, die aufgrund von mangelnder Wirksamkeit während der Behandlungsphase aus der Studie ausschieden, sollten als Non-Responder gewertet und in die Gruppe der Patienten gezählt werden, die keine Hämoglobin-Stabilisierung erreichten. Für Patienten, die aus anderen Gründen vorzeitig aus der Studie austraten, sollten die bis zum Ausscheiden verfügbaren Daten verwendet werden. Es schieden allerdings keine Patienten aus der Studie aus.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Da es sich bei der Studie ALXN1210-PNH-304 um eine offene, einarmige Interventionsstudie handelt, die mit einem hohen Risiko der Verzerrung einhergeht, ist auch für den Endpunkt Hämoglobin-Stabilisierung prinzipiell von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Bei der Messung des Hämoglobin-Spiegels handelt es sich um einen objektiven, in einem Zentrallabor ausgewerteten Parameter, weshalb ein Einfluss der Endpunkterheber auf die Ergebnisse des Endpunktes Hämoglobin-Stabilisierung unwahrscheinlich erscheint. Es wurden alle Patienten des Safety Sets bzw. des FAS in die Analyse eingeschlossen, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Zudem liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Veränderung des Hämoglobin-Spiegels

Tabelle 4-61: Beobachtete Werte und absolute Veränderung des Hämoglobin-Spiegels relativ zur Baseline bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode(Tag 183) im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-PNH-304 (Safety Set) mit Ravulizumab

Visite	Statistik	ALXN1210-PNH-304	
		Kohorte 1: Komplementinhibitor-naiv (N = 4)	Kohorte 2: Mit Eculizumab vorbehandelt (N = 8)
Baseline			
Beobachteter Wert (g/L)	n	4	8
	Mittelwert (SD)	108,3 (27,9)	102,4 (15,8)
	Median	103,0	103,0
	Min; Max	82; 145	71; 119
Tag 15			
Beobachteter Wert (g/L)	N	4	7
	Mittelwert (SD)	113,5 (20,5)	113,6 (34,5)
	Median	107,0	98,0
	Min; Max	97; 143	85; 187
Absolute Veränderung zur Baseline (g/L)	n	4	7
	Mittelwert (SD)	5,3 (14,2)	11,6 (46,8)
	Median	6,5	-3,0
	Min; Max	-11; 19	-20; 116
Tag 43			
Beobachteter Wert (g/L)	n	4	7
	Mittelwert (SD)	110,8 (27,4)	107,7 (11,9)
	Median	105,0	111,0
	Min; Max	85; 148	90;122
Absolute Veränderung zur Baseline (g/L)	n	4	7
	Mittelwert (SD)	2,5 (2,5)	4,7 (9,1)
	Median	3,0	3,0
	Min; Max	-1; 5	-4; 19
Tag 71			
Beobachteter Wert (g/L)	n	4	6
	Mittelwert (SD)	107,5 (23,3)	103,5 (19,9)
	Median	101,5	107,0
	Min; Max	87; 140	77; 126
Absolute	n	4	6

Visite	Statistik	ALXN1210-PNH-304	
		Kohorte 1: Komplementinhibitor-naiv (N = 4)	**Kohorte 2: Mit Eculizumab vorbehandelt (N = 8)**
Veränderung zur Baseline (g/L)	Mittelwert (SD)	-0,8 (5,6)	0,8 (13,2)
	Median	-1,0	5,0
	Min; Max	-6; 5	-24; 14
Tag 99			
Beobachteter Wert (g/L)	n	2	7
	Mittelwert (SD)	121,0 (41,0)	109,1 (20,4)
	Median	121,0	119,0
	Min; Max	92; 150	77; 132
Absolute Veränderung zur Baseline (g/L)	n	2	7
	Mittelwert (SD)	7,5 (3,5)	6,1 (13,2)
	Median	7,5	4,0
	Min; Max	5; 10	-16; 27
Tag 127			
Beobachteter Wert (g/L)	n	4	8
	Mittelwert (SD)	118,0 (23,0)	107,3 (20,1)
	Median	119,0	113,5
	Min; Max	89; 145	77; 130
Absolute Veränderung zur Baseline (g/L)	n	4	8
	Mittelwert (SD)	9,8 (13,8)	4,9 (11,0)
	Median	4,5	5,0
	Min; Max	0; 30	-16; 25
Tag 155			
Beobachteter Wert (g/L)	n	4	7
	Mittelwert (SD)	116,3 (15,1)	107,9 (14,3)
	Median	112,0	108,0
	Min; Max	103; 138	85; 127
Absolute Veränderung zur Baseline (g/L)	n	4	7
	Mittelwert (SD)	8,0 (14,1)	4,9 (11,3)
	Median	9,0	3,0
	Min; Max	-7; 21	-7; 22
Tag 183			
Beobachteter Wert (g/L)	n	4	5
	Mittelwert (SD)	120,0 (16,8)	112,0 (21,3)

Visite	Statistik	ALXN1210-PNH-304	
		Kohorte 1: Komplementinhibitor-naiv (N = 4)	**Kohorte 2: Mit Eculizumab vorbehandelt (N = 8)**
	Median	115,5	116,0
	Min; Max	106; 143	76; 132
Absolute Veränderung zur Baseline	n	4	5
	Mittelwert (SD)	11,8 (19,5)	9,0 (17,6)
	Median	12,5	5,0
	Min; Max	-8; 30	-5; 39
Die absolute Veränderung zur Baseline ist nur für Patienten dargestellt, von denen zur Baseline und zur jeweiligen Studienvisite Daten vorlagen. Die Baseline war definiert als der letzte vorliegende Wert vor der ersten Anwendung der Studienmedikation.			

Hämoglobin bezeichnet an Erythrozyten gebundenes Hämoglobin. Der beobachtete mittlere Hämoglobin-Spiegel sowie dessen absolute Veränderung relativ zur Baseline sind in Tabelle 4-61 dargestellt. Dabei wurde die Konzentration des Hämoglobins im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-PNH-304 mit Ravulizumab bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) erhoben. Unter der Behandlung mit Ravulizumab stieg die durchschnittliche Hämoglobinkonzentration bei Komplementinhibitor-naiven Patienten (Kohorte 1) von 108,3 g/L (SD = 27,9; Median = 103,0) zur Baseline auf 120,0 g/L (SD = 16,8; Median = 115,5) an Tag 183 an. Dies entspricht einer mittleren absoluten Steigerung des Hämoglobin-Spiegels um 11,8 g/L (SD = 19,5; Median = 12,5) relativ zur Baseline. Es konnte bei der Mehrzahl der Studienvisiten sowie zum Ende der initialen Evaluationsperiode für Patienten der Kohorte 1 numerisch eine Erhöhung der Hämoglobinkonzentration erreicht werden.

Zu Beginn der Studie lag die durchschnittliche Hämoglobinkonzentration für mit Eculizumab vorbehandelte Patienten (Kohorte 2) bei 102,4 g/L (SD = 15,8; Median = 103,0). Im Verlauf der initialen Evaluationsperiode wurde im Mittel keine Abnahme der Hämoglobinkonzentration im Vergleich zur Baseline beobachtet. Bis Tag 183 stieg der mittlere Hämoglobin-Spiegel der Kohorte 2 um 9,0 g/L (SD = 17,6; Median = 5,0) relativ zur Baseline auf 112,0 g/L (SD = 21,3; Median = 116,0) an. Dies zeigt ebenfalls eine numerische Verbesserung der Hämoglobinkonzentration für Patienten nach einer Umstellung von Eculizumab auf Ravulizumab. Der Hämoglobin-Spiegel für Kohorte 1 und Kohorte 2 der Studie ALXN1210-PNH-304 ist darüber hinaus in der Abbildung 4-7 dargestellt. In beiden Kohorten war unter Behandlung mit Ravulizumab im zeitlichen Verlauf weitestgehend eine Stabilisierung des Hämoglobin-Spiegels zu beobachten.

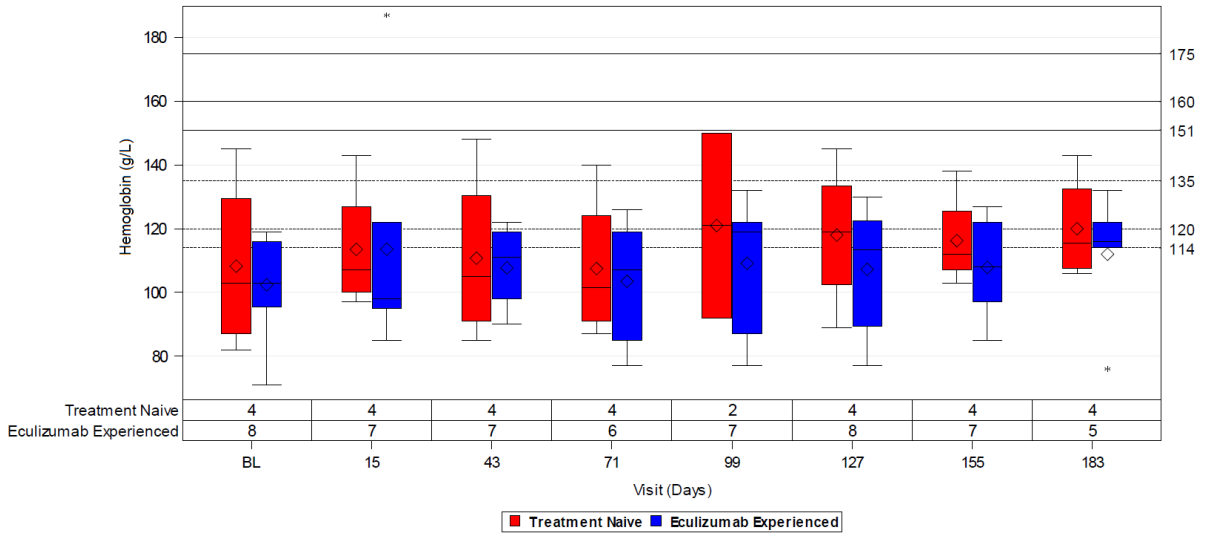

Abbildung 4-7: Hämoglobin-Spiegel bei Komplementinhibitor-naiven Patienten (Kohorte 1, rot) und bei mit Eculizumab vorbehandelten Patienten (Kohorte 2, blau) ermittelt in der Studie ALXN1210-PNH-304 (Safety Set). Aufgetragen ist die Konzentration an Hämoglobin (g/L) gegen die Zeit (Tage) als Kastengrafik. Die Baseline (BL) war definiert als der letzte vorliegende Hämoglobinwert vor erstmaliger Gabe der Studienmedikation. Es sind der Median (horizontale Linie innerhalb einer Box), der Mittelwert (Raute) sowie das 75 %- bzw. 25 %-Perzentile angegeben. Die Whisker geben den 1,5-Interquartilsabstand des unteren sowie oberen Quartils an. Ausreißer sind durch Sternchen gekennzeichnet. Gestrichelte Linien zeigen die patientenindividuellen Untergrenzen des Normalbereichs (LLN) der Hämoglobinkonzentration an, durchgezogene Linien zeigen die entsprechenden patientenindividuellen Obergrenzen (ULN) an (114 g/L – 151 g/L; 120 g/L – 160 g/L bzw. 135 g/L – 175 g/L).

Patientenanteil mit Hämoglobin-Stabilisierung

Tabelle 4-62: Anteil der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) in der Studie ALXN1210-PNH-304 (FAS) mit Ravulizumab

Variable	ALXN1210-PNH-304	
	Kohorte 1: Komplementinhibitor-naiv (N = 4)	**Kohorte 2: Mit Eculizumab vorbehandelt (N = 8)**
Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung, n (%)	2 (50,0)	6 (75,0)
95 %-KI	6,8; 93,2	34,9; 96,8
Hämoglobin-Stabilisierung war definiert als das Vermeiden eines Absinkens der Hämoglobinkonzentration von ≥ 2 g/dL (bzw. ≥ 20 g/L) relativ zur Baseline bei ausbleibender Transfusion bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183). Der prozentuale Anteil basiert auf der Gesamtzahl der Patienten der entsprechenden Kohorte. Exakte zweiseitige 95 %-Konfidenzintervalle (KI) wurden mittels unbedingter Methode berechnet.		

Tabelle 4-62 zeigt den Anteil der Patienten, welcher in der Studie ALXN1210-PNH-304 bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) Hämoglobin-Stabilisierung erreichte. Unter der Behandlung mit Ravulizumab wurde bei 50 % der Komplementinhibitor-naiven Patienten (Kohorte 1; 2/4 Patienten; 95 %-KI = [6,8; 93,2]) am Ende der initialen Evaluationsperiode eine Hämoglobin-Stabilisierung beobachtet. Zudem wurde bei 75 % der mit Eculizumab vorbehandelten Patienten (Kohorte 2; 6/8 Patienten; 95 %-KI = [34,9; 96,8]) bis Tag 183 eine Hämoglobin-Stabilisierung festgestellt. Damit konnte insgesamt unter der Behandlung mit Ravulizumab bei der Mehrheit der Patienten eine Hämoglobin-Stabilisierung erreicht bzw. aufrechterhalten werden. Eine Senkung der Hämoglobinkonzentration um ≥ 2 g/dL belegt einen medizinisch relevanten Blutverlust mit entsprechender Symptomatik. Die erreichte Hämoglobin-Stabilisierung zeigt somit eine klinisch relevante Verbesserung bzw. Stabilisierung des Gesundheitszustands der Patienten.

Gesamtschau der Ergebnisse

Unter Behandlung mit Ravulizumab wurde bei der Mehrzahl der Patienten der Studie ALXN1210-PNH-304 numerisch eine Verbesserung des Hämoglobin-Spiegels verzeichnet. Die Kohorte der Komplementinhibitor-naiven Patienten (Kohorte 1) zeigte zur Baseline eine durchschnittliche Hämoglobinkonzentration von 108,3 g/L (SD = 27,9; Median = 103,0). Bis Tag 183 stieg der mittlere Hämoglobin-Spiegel um 11,8 g/L (SD = 19,5; Median = 12,5) relativ zur Baseline auf 120,0 g/L (SD = 16,8; Median = 115,5) an. Zudem erreichte die Hälfte der Patienten der Kohorte 1 (2/4 Patienten; 50 %; 95 %-KI = [6,8; 93,2]) bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) eine Hämoglobin-Stabilisierung ohne weiteren Transfusionsbedarf.

In der Kohorte 2 der mit Eculizumab vorbehandelten Patienten konnte im Vergleich zur Baseline mit durchschnittlich 102,4 g/L (SD = 15,8; Median = 103,0) ebenfalls ein Anstieg des Hämoglobin-Spiegels beobachtet werden. Im Mittel stieg die Hämoglobinkonzentration bis Tag 183 um 9,0 g/L (SD = 17,6; Median = 5,0) relative zur Baseline an und erreichte somit einen durchschnittlichen Wert von 112,0 g/L (SD = 21,3; Median = 116,0). Zum Ende der initialen Evaluationsperiode konnte bei 75 % (6/8 Patienten; 95 %-KI = [34,9; 96,8]) der Patienten der Kohorte 2 eine Hämoglobin-Stabilisierung ohne weiteren Transfusionsbedarf festgestellt werden.

Insgesamt war in beiden Kohorten der Studie ALXN1210-PNH-304 unter Behandlung mit Ravulizumab eine numerische Verbesserung des Hämoglobin-Spiegels zu beobachten. Zudem konnte unter der Behandlung mit Ravulizumab bei der Mehrheit der Patienten eine Hämoglobin-Stabilisierung erreicht bzw. aufrechterhalten werden. Somit bestanden in beiden Kohorten unter der Behandlung mit Ravulizumab keine Anzeichen für eine Hämolyse-bedingte Anämie. Die erreichte Hämoglobin-Stabilisierung zeigt daher eine klinisch relevante Verbesserung bzw. Stabilisierung des Gesundheitszustands der Patienten.

4.3.2.3.3.5 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 4-63: Operationalisierung von Fatigue – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ALXN1210-PNH-304	Zur Erfassung des Endpunkts Fatigue bei pädiatrischen Patienten wurde der Fragebogen Pediatric Functional Assessment of Chronic Illness Therapy, Subskala Fatigue (Peds-FACIT-F) verwendet. Es wurde sowohl die Veränderung des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes relativ zur Baseline als auch der Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung im Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode bestimmt. Das Instrument Peds-FACIT-F beinhaltet eine Sammlung an kindgerechten Fragen, die den Umgang mit Fatigue-Symptomen aufgrund einer chronischen Erkrankung betreffen. Der Fragebogen umfasst 13 Items, die die Fatigue und deren Einfluss auf alltägliche Aktivitäten und das Funktionsniveau des Patienten innerhalb der letzten 7 Tage erfassen. Die Patienten oder stellvertretend die sorgeberechtigte Person bewerteten jedes Item auf einer 5-Punkte-Likert-Skala von 0 (niemals) bis 4 (die ganze Zeit). Patienten, die bei Studieneintritt ≥ 8 Jahre alt waren, füllten den Fragebogen selbstständig aus, während dieser bei Patienten, die zum Zeitpunkt des Studieneintritts zwischen > 5 und < 8 Jahren alt waren, von einer sorgeberechtigten Person ausgefüllt wurde. Patienten < 5 Jahren sollten für die Auswertung nicht berücksichtigt werden, wobei es jedoch keine Studienteilnehmer in diesem Alter gab. Die Gesamtskalenwerte des Peds-FACIT-F liegen im Bereich von 0 bis 52 Punkten, wobei höhere Werte ein besseres Funktionsniveau anzeigen. Zur Berechnung der Gesamtskalenwerte wurde die Richtlinie zur Wertung der FACIT-F-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 FACIT-F-Subskalenwert wurde daraufhin berechnet, indem die Summe aller Items zunächst mit 13 multipliziert und anschließend durch die Anzahl aller beantworteten Items dividiert wurde. Diese Berechnung ist valide, solange mehr als 50 % der Items vom Patienten beantwortet wurden. Das Instrument Peds-FACIT-F wurden zu bestimmten Studienvisiten während der initialen Evaluationsperiode, d.h. dem Tag der ersten Infusion (Tag 1) sowie an den Tagen 15, 71 (jeweils in einem Zeitfenster von ± 3 Tagen), 127 und 183 (jeweils in einem Zeitfenster von ± 5 Tagen) erhoben. Die Baseline war definiert als die letzte Auswertung vor der ersten Anwendung der Studienmedikation. Auch zu jeder weiteren der zuvor genannten Studienvisiten wurde der Peds-FACIT-F-Fragebogen vor der Gabe der Studienmedikation ausgefüllt. Die Erhebung wurde jeweils für Komplementinhibitor-naive Patienten (Kohorte 1) und mit Eculizumab vorbehandelten Patienten (Kohorte 2) durchgeführt. Für die Auswertung des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes wurden alle Patienten des FAS berücksichtigt. **Veränderung des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes** Der beobachtete Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert sowie die absolute sowie prozentuale Veränderung des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwerts relativ zur Baseline wurden deskriptiv zu den oben benannten Studienvisiten bis zum Tag 183 zusammengefasst. Die absolute und prozentuale Veränderung relativ zur Baseline ist nur für Patienten dargestellt, von denen zur Baseline und zur jeweiligen Studienvisite Daten vorlagen. Zudem sollten fehlende Werte mittels LOCF imputiert werden, wobei Baseline-Werte nicht übertragen wurden. Lediglich zur Messung an Tag 15 fehlte der Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert eines Patienten, welcher aus diesem Grund nicht imputiert wurde. Es fehlten keine weiteren Daten, weshalb keine Darstellung von LOCF-imputierten Werten erfolgt. Es sind der Mittelwert, die Standardabweichung, wie auch der Median sowie Minimal- und Maximal-Werte der erhobenen Daten dargestellt. Bei der absoluten und prozentualen Veränderung des Peds-FACIT-F-

	Gesamtskalenwerts wurde außerdem das exakte 95 %- Konfidenzintervall (KI) post-hoc mittels unbedingter Methode berechnet. **Patientenanteil mit einer klinisch relevanten Verbesserung im Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert** Im Rahmen der Responderanalyse wurde für die oben benannten Studienvisiten bis zum Tag 183 die Anzahl und der absolute sowie prozentuale Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung im Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert von mindestens 3 Punkten relativ zur Baseline bestimmt. Die Responderanalyse wurde zudem post-hoc mit einer Verbesserung von mindestens 4,7 Punkten bzw. mindestens 7,8 Punkten relativ zur Baseline als Responsekriterium durchgeführt. 7,8 Punkte entsprechen 15 % der Spannweite der Peds-FACIT-F-Gesamtskala. Exakte 95 %-KI des Anteils an Respondern wurden mittels unbedingter Methode berechnet.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Da es sich bei der Studie ALXN1210-PNH-304 um eine offene, einarmige Interventionsstudie handelt, die mit einem hohen Risiko der Verzerrung einhergeht, ist auch für den Endpunkt Fatigue prinzipiell von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Bei dem zur Erhebung des Endpunktes Fatigue eingesetzten Instrument handelt es sich um einen Fragebogen, welcher von den Patienten selbst bzw. von ihren sorgeberechtigten Personen aufgefüllt wurde. Ein Einfluss der Endpunkterheber erscheint somit unwahrscheinlich. Es wurden alle Patienten des FAS in die Analyse eingeschlossen, sodass das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde. Es liegen zudem keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Veränderung des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes

Tabelle 4-64: Beobachtete Werte, absolute und prozentuale Veränderung im Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert relativ zur Baseline bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-PNH-304 (FAS) mit Ravulizumab

Visite	Statistik	ALXN1210-PNH-304	
		Kohorte 1: Komplementinhibitor-naiv (N = 4)	Kohorte 2: Mit Eculizumab vorbehandelt (N = 8)
Baseline			
Beobachteter	n	4	8

Visite	Statistik	ALXN1210-PNH-304	
		Kohorte 1: Komplementinhibitor-naiv (N = 4)	**Kohorte 2: Mit Eculizumab vorbehandelt (N = 8)**
Wert	Mittelwert (SD)	44,0 (6,1)	40,7 (8,2)
	Median	43,5	42,0
	Min; Max	38; 51	28; 50
Tag 15			
Beobachteter Wert	n	4	7
	Mittelwert (SD)	46,5 (2,5)	39,4 (6,1)
	Median	47,0	39,0
	Min; Max	43; 49	31; 51
Absolute Veränderung zur Baseline	n	4	7
	Mittelwert (SD)	2,5 (4,2)	0,03 (5,1)
	Median	2,5	1,0
	Min; Max	-2; 7	-9; 6
	95 %-KI	-4,2; 9,2	-4,7; 4,8
Prozentuale Veränderung zur Baseline	n	4	7
	Mittelwert (SD)	6,7 (10,3)	1,7 (13,3)
	Median	6,6	2,0
	Min; Max	-3,9; 17,5	-19,6; 19,4
	95 %-KI	-9,6; 23,0	-10,6; 14,0
Tag 71			
Beobachteter Wert	n	4	8
	Mittelwert (SD)	45,5 (2,4)	40,5 (9,1)
	Median	46,5	41,5
	Min; Max	42; 47	26; 51
Absolute Veränderung zur Baseline	n	4	8
	Mittelwert (SD)	1,5 (8,0)	-0,2 (6,7)
	Median	3,0	-0,5
	Min; Max	-9; 9	-8; 14
	95 %-KI	-11,1; 14,1	-5,8; 5,4
Prozentuale Veränderung zur Baseline	n	4	8
	Mittelwert (SD)	5,3 (18,1)	0,5 (19,9)
	Median	7,5	-1,4
	Min; Max	-17,6; 23,7	-18,5; 45,2
	95 %-KI	-23,6; 34,1	-16,2; 17,1

Visite	Statistik	ALXN1210-PNH-304	
		Kohorte 1: Komplementinhibitor-naiv (N = 4)	**Kohorte 2: Mit Eculizumab vorbehandelt (N = 8)**
Tag 127			
Beobachteter Wert	n	4	8
	Mittelwert (SD)	46,8 (3,3)	40,4 (7,2)
	Median	48,0	40,0
	Min; Max	42; 49	28; 51
Absolute Veränderung zur Baseline	n	4	8
	Mittelwert (SD)	2,8 (8,5)	-0,4 (6,5)
	Median	5,5	-2,0
	Min; Max	-9; 9	-8,8; 10
	95 %-KI	-10,8; 16,3	-5,8; 5,1
Prozentual Veränderung zur Baseline	n	4	8
	Mittelwert (SD)	8,2 (19,4)	1,2 (19,6)
	Median	13,4	-4,6
	Min; Max	-17,6; 23,7	-23,9; 32,3
	95 %-KI	-22,7; 39,1	-15,2; 17,5
Tag 183			
Beobachteter Wert	n	4	8
	Mittelwert (SD)	47,0 (2,9)	42,0 (5,8)
	Median	46,5	41,0
	Min; Max	44; 51	33; 51
Absolute Veränderung zur Baseline	n	4	8
	Mittelwert (SD)	3,0 (7,0)	1,3 (5,3)
	Median	3,0	0,0
	Min; Max	-5; 11	-4; 12
	95 %-KI	-8,1; 14,1	-3,1; 5,7
Prozentuale Veränderung zur Baseline	n	4	8
	Mittelwert (SD)	8,4 (16,5)	5,2 (16,0)
	Median	7,9	0,0
	Min; Max	-9,8; 27,5	-8,7; 38,7
	95 %-KI	-18,0; 34,7	-8,1; 18,6

Visite	Statistik	ALXN1210-PNH-304	
		Kohorte 1: Komplementinhibitor-naiv (N = 4)	Kohorte 2: Mit Eculizumab vorbehandelt (N = 8)
Die Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwerte reichen von 0 bis 52 Punkte, wobei höhere Werte eine geringere Ausprägung der Fatigue und ein höheres Funktionsniveau anzeigen. Die absolute und die prozentuale Veränderung relativ zur Baseline ist nur für Patienten dargestellt, von denen zur Baseline und zur jeweiligen Studienvisite Daten vorlagen. Die Baseline war definiert als die letzte Auswertung vor der ersten Anwendung der Studienmedikation. Exakte 95 %-Konfidenzintervalle (KI) wurden mittels unbedingter Methode berechnet.			

Der beobachtete Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert sowie dessen Veränderung relativ zur Baseline bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) der Studie ALXN1210-PNH-304 sind in Tabelle 4-64 dargestellt. Die Werte der Peds-FACIT-F-Gesamtskala reichen von 0 bis 52 Punkte, wobei höhere Werte eine geringere Ausprägung der Fatigue und ein höheres Funktionsniveau des Patienten anzeigen. Bereits zur Baseline zeigten die Patienten beider Kohorten der Studie eine geringe Ausprägung der Fatigue. So betrug der mittlere Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert der Komplementinhibitor-naiven Patienten (Kohorte 1) zu Beginn der Studie 44,0 Punkte (SD = 6,1; Median = 43,5). Dennoch konnten über den Verlauf der initialen Evaluationsperiode in Kohorte 1 kontinuierlich eine numerische Verbesserung des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes beobachtet werden. Am Ende der initialen Evaluationsperiode war für die Patienten der Kohorte 1 im Vergleich zur Baseline im Mittel eine numerische Verbesserung der Fatigue von 3,0 Punkten (SD = 7,0; 95 %-KI = [-8,1; 14,1]) bzw. 8,4 % (SD = 16,5 %; 95 %-KI = [-18,0; 34,7]) zu beobachten. Damit lag der durchschnittliche Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert in der Kohorte 1 am Ende der initialen Evaluationsperiode bei 47,0 Punkten (SD = 2,9; Median = 46,5), sodass die Patienten über den Verlauf der Studie ALXN1210-PNH-304 bis zum Tag 183 von keiner bedeutsamen Beeinträchtigung durch Fatigue mehr berichteten.

Bei den mit Eculizumab vorbehandelten Patienten (Kohorte 2) lag der mittlere Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert zu Beginn der initialen Evaluationsperiode bei 40,7 Punkten (SD = 8,2; Median = 42,0). Nach der Umstellung der Patienten von Eculizumab auf eine Behandlung mit Ravulizumab wurde weiterhin eine geringe Ausprägung der Fatigue beobachtet: Im Verlauf der initialen Evaluationsperiode schwankte der Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert in der Kohorte 2 nur geringfügig im Vergleich zur Baseline. Am Ende der initialen Evaluationsperiode betrug der mittlere Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert der Kohorte 2 42,0 Punkte (SD = 5,8; Median = 41,0). Dies entspricht einer Verbesserung von durchschnittlich 1,3 Punkten (SD = 5,3; 95 %-KI = [-3,1; 5,7]) bzw. 5,2 % (SD = 16,0 %; 95 %-KI = [-8,1; 18,6]) relativ zur Baseline. Der Gesamtskalenwert des Peds-FACIT-F war somit in Kohorte 2 stabil.

Neben der Darstellung der beobachteten Werte war nach Studienprotokoll vorgesehen, fehlende Werte durch zuvor gemessene Werte zu imputieren (LOCF-Verfahren), wobei Baseline-Werte nicht übertragen wurden. Lediglich zur Messung an Tag 15 fehlte der Peds-FACIT-F-

Gesamtskalenwert eines Patienten, welcher aus diesem Grund nicht imputiert werden konnte. Für alle weiteren Studienvisiten wurden für alle Patienten vollständige Werte erfasst. Eine Darstellung der mittels LOCF-Verfahren imputierten Werte ist somit nicht nötig, da sie sich nicht von den Daten in Tabelle 4-64 unterscheiden.

Patientenanteil mit einer klinisch relevanten Verbesserung im Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert

Tabelle 4-65: Anzahl und prozentualer Anteil der Patienten mit einer Verbesserung im Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert um mindestens 3 Punkte, um mindestens 4,7 Punkte oder um mindestens 7,8 Punkte relativ zur Baseline bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) im zeitlichen Verlauf der Studie ALXN1210-PNH-304 (FAS) mit Ravulizumab

Statistik	ALXN1210-PNH-304					
	Kohorte 1: Komplementinhibitor-naiv (N = 4)			Kohorte 2: Mit Eculizumab vorbehandelt (N = 8)		
	Verbesserung im Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert um mindestens 3 Punkte	Verbesserung im Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert um mindestens 4,7 Punkte	Verbesserung im Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert um mindestens 7,8 Punkte	Verbesserung im Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert um mindestens 3 Punkte	Verbesserung im Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert um mindestens 4,7 Punkte	Verbesserung im Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert um mindestens 7,8 Punkte
Tag 15						
n (%)	2/4 (50,0 %)	2/4 (50,0 %)	0/4 (0 %)	3/7 (42,9 %)	1/7 (14,3 %)	0/7 (0 %)
95 %-KI	6,8; 93,2	6,8; 93,2	n.b.	9,9; 81,6	0,4; 57,9	n.b.
Tag 71						
n (%)	2/4 (50,0 %)	2/4 (50,0 %)	1/4 (25,0 %)	1/8 (12,5 %)	1/8 (12,5 %)	1/8 (12,5 %)
95 %-KI	6,8; 93,2	6,8; 93,2	0,6; 80,6	0,3; 52,7	0,3; 52,7	0,3; 52,7
Tag 127						
n (%)	2/4 (50,0 %)	2/4 (50,0 %)	2/4 (50,0 %)	2/8 (25,0 %)	2/8 (25,0 %)	2/8 (25,0 %)
95 %-KI	6,8; 93,2	6,8; 93,2	6,8; 93,2	3,2; 65,1	3,2; 65,1	3,2; 65,1
Tag 183						
n (%)	2/4 (50,0 %)	2/4 (50,0 %)	1/4 (25,0 %)	2/8 (25,0 %)	2/8 (25,0 %)	1/8 (12,5 %)
95 %-KI	6,8; 93,2	6,8; 93,2	0,6; 80,6	3,2; 65,1	3,2; 65,1	0,3; 52,7

Der prozentuale Anteil basiert auf der Gesamtzahl der zur Visite verfügbaren Patienten jeder Gruppe.
Exakte 95 %-Konfidenzintervalle (KI) wurden mittels unbedingter Methode berechnet.
n.b.: nicht bestimmbar.

Die Anteile der Patienten mit einer Verbesserung im Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert um mindestens 3 Punkte, um mindestens 4,7 Punkte oder um mindestens 7,8 Punkte relativ zur Baseline sind in Tabelle 4-65 dargestellt. Bereits ab Tag 15 der Studie ALXN1210-PNH-304 erreichen 50 % der Komplementinhibitor-naiven Patienten (Kohorte 1; 2/4 Patienten; 95 %-KI = [6,8; 93,2]) eine klinisch relevante Verbesserung im Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert um mindestens 3 Punkte relativ zur Baseline und somit eine spürbare Verringerung ihrer Fatigue. Diese Verbesserung wurde über den weiteren Verlauf bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) der Studie stabil gehalten. Zudem wurde ebenfalls die Verbesserung des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes um mindestens 4,7 Punkte relativ zur Baseline ermittelt, wobei zu allen Visiten von 50 % der Komplementinhibitor-naiven Patienten (2/4 Patienten; 95 %-KI = [6,8; 93,2]) eine entsprechende Verbesserung erreicht wurde. Darüber hinaus war an den Tagen 71 und 183 der Studie bei 25 % der Patienten der Kohorte 1 (1/4 Patienten; 95 %-KI = [0,6; 80,6]) eine Verbesserung des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes um mindestens 7,8 Punkte relativ zur Baseline zu beobachten. An Tag 127 erreichten 50 % der Patienten in Kohorte 1 (2/4 Patienten; 95 %-KI = [6,8; 93,2]) eine entsprechende Verbesserung um mindestens 7,8 Punkte.

In Kohorte 2 zeigten ab Tag 127 bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) 25 % der mit Eculizumab vorbehandelten Patienten (Kohorte 2; 2/8 Patienten; 95 %-KI = [3,2; 65,1]) eine klinisch relevante Verbesserung im Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert um mindestens 3 Punkte relativ zur Baseline. Der gleiche Anteil der Patienten aus Kohorte 2 zeigte ab Tag 127 zudem eine Verbesserung des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes um mindestens 4,7 Punkte relativ zur Baseline (2/8 Patienten; 95 %-KI = [3,2; 65,1]). Bei 12,5 % der Patienten der Kohorte 2 (1/8 Patienten; 95 %-KI = [0,3; 52,7]) war an Tag 183 der Studie darüber hinaus eine Verbesserung zur Baseline des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes um mindestens 7,8 Punkte zu beobachten.

Gesamtschau der Ergebnisse

Fatigue ist ein typisches Symptom der PNH, welches mit einer großen Belastung der Patienten einhergeht. Zusammenfassend zeigte sich bei den pädiatrischen PNH-Patienten beider Kohorten der Studie ALXN1210-PNH-304 bereits zur Baseline eine geringe Ausprägung der Fatigue. Unter Behandlung mit Ravulizumab wurde bei Komplementinhibitor-naiven Patienten (Kohorte 1) dennoch numerische eine Verbesserung der Fatigue im Vergleich zur Baseline beobachtet. Zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) wurde für den Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert der Kohorte 1 eine Verbesserung von durchschnittlich 3,0 Punkten (SD = 7,0; 95 %-KI = [-8,1; 14,1]) bzw. 8,4 % (SD = 16,5 %; 95 %-KI = [-18,0; 34,7]) relativ zur Baseline beobachtet. Für die mit Eculizumab vorbehandelten Patienten (Kohorte 2) wurde eine Verbesserung des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes von durchschnittlich 1,3 Punkten (SD = 5,3; 95 %-KI = [-3,1; 5,7]) bzw. 5,2 % (SD = 16,0 %; 95 %-KI = [-8,1; 18,6]) relativ zur Baseline festgestellt, was einer stabilen und weiterhin geringfügigen Ausprägung der Fatigue entspricht.

Ab der Studienvisite an Tag 15 bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) zeigten unter der Behandlung mit Ravulizumab 50 % der Patienten der Kohorte 1

(2/4 Patienten; 95 %-KI = [6,8; 93,2]) eine klinisch relevante Verbesserung ihrer Fatigue, gemessen anhand einer Verbesserung des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes um mindestens 3 Punkte im Vergleich zur Baseline. Diese Patienten besaßen somit eine spürbare Linderung ihrer Fatigue unter der Behandlung mit Ravulizumab. In Kohorte 2 wiesen ab Tag 127 bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode 25 % der mit Eculizumab vorbehandelten Patienten (2/8 Patienten; 95 %-KI = [3,2; 65,1]) eine klinisch relevante Verbesserung im Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert um mindestens 3 Punkte relative zur Baseline auf.

4.3.2.3.3.6 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 4-66: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Unerwünschte Ereignisse	
ALXN1210-PNH-304	Die Sicherheit und Verträglichkeit von Ravulizumab wurden anhand des Auftretens, der Häufigkeit und des Schweregrads von unerwünschten Ereignissen (UE) beurteilt. Ein UE wurde definiert als jegliches unerwünschtes medizinisches Zeichen bei einem Patienten, der in die Studie eingeschlossen war, unabhängig davon, ob das Ereignis in kausalem Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation stand. Die UE und SUE (schwerwiegende UE) wurden unter der Behandlung mit der Studienmedikation bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) kontinuierlich im Studienverlauf erfasst. Die Erhebungen von UE und SUE wurden für Komplementinhibitor-naive Patienten (Kohorte 1) und mit Eculizumab vorbehandelte Patienten (Kohorte 2) durchgeführt. Für die Auswertung der Inzidenz der UE und SUE wurden alle Patienten des Safety Sets berücksichtigt. Alle UE und SUE wurden gemäß MedDRA (engl. Medical Dictionary for Regulatory Activities) Terminologie Version 23.0 in Systemorganklasse (engl. system organ class, SOC) und bevorzugten Term (engl. preferred term, PT) kodiert. Für jeden Patienten wurde für jede Kategorie der jeweils höchste Schweregrad und der jeweils größte Zusammenhang gezählt. Patienten mit mehreren Ereignissen pro Kategorie wurden in der betreffenden Kategorie nur einmal gezählt. Da die Hemmung von C5 die Anfälligkeit für Infektionen erhöht, die insbesondere durch Meningokokken verursacht werden, wurden Meningokokken-Infektionen als UE von besonderem Interesse betrachtet. Transfusionen wurden grundsätzlich als Wirksamkeitsendpunkte betrachtet und nicht als UE oder SUE klassifiziert, es sei denn sie wurden vom Prüfarzt als solche identifiziert. **Schweregrad der UE** Der Schweregrad eines UE wurde anhand der CTCAE (engl. Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.03 oder neuer) beurteilt. Dabei wurden folgende Definitionen angewandt: • Grad 1: Mild. Keine oder nur geringfügige Symptome; nur klinische oder diagnostische Beobachtung; keine therapeutischen Maßnahmen. • Grad 2: Moderat. Minimale, lokale oder nichtinvasive Maßnahmen angezeigt; schränkt altersentsprechende instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens ein. • Grad 3: Schwer oder medizinisch erheblich, aber nicht direkt lebensbedrohlich. Hospitalisierung oder eine Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung

angezeigt; behindernd; schränkt in grundlegenden Aktivitäten des täglichen Lebens ein.

- Grad 4: Lebensbedrohlich. Sofortige Maßnahmen erfordernd.
- Grad 5: Tod im Zusammenhang mit UE.

Die Inzidenz schwerer UE (CTCAE ≥ 3) nach SOC und PT wurde post-hoc für Kohorte 1 und Kohorte 2 ausgewertet. Dabei wurden alle Patienten des Safety Sets berücksichtigt.

SUE

Ein 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, welches, basierend auf medizinischer Einschätzung, den Patienten gefährdet und medizinisches oder chirurgisches Eingreifen notwendig machen könnte, um eines der oben gelisteten Ereignisse zu verhindern.

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.

Zusammenhang der UE/ SUE mit der Studienmedikation

Die UE und SUE wurden hinsichtlich ihrer Kausalität bzw. ihres Zusammenhangs mit der Studienmedikation basierend auf der medizinischen Einschätzung des Prüfarztes und der beobachteten Symptome, die mit dem Ereignis assoziiert waren, als wie folgt eingeschätzt:

- Kein Zusammenhang: Es besteht keine kausale 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/ oder 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: Es besteht eine logische zeitliche Abfolge des klinischen Ereignisses mit der Verabreichung der Studienmedikation und keine

sinnvolle Erklärung des Ereignisses durch andere Faktoren (z.B. der klinische Zustand der Person, Begleittherapie und/ oder andere Interventionen), 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.

Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse

Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (engl. major adverse vascular events, MAVE) wurden im Rahmen der Erhebung unerwünschter Ereignisse dokumentiert.

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
- Lebervenen-/ Pfortaderthrombose (Budd-Chiari-Syndrom)
- Mesenteriale/ viszerale Venenthrombose oder -infarkt
- Mesenteriale/ viszerale arterielle Thrombose oder Infarkt
- Zerebraler Arterienverschluss/ Schlaganfall
- Zerebraler Venenverschluss
- Nierenarterienthrombose
- Gangrän (nicht traumatisch, nicht diabetisch)
- Amputation (nicht traumatisch, nicht diabetisch)
- Dermale Thrombose
- Andere

Die Informationen zu Diagnosemethode (z.B. Magnetresonanztomographie, Ultraschall oder Angiografie), Datum der Diagnose und Datum des Verschwindens des Ereignisses bzw. seine Kennzeichnung als noch bestehend wurden im elektronischen Prüfbogen (engl. electronic Case Report Form, eCRF) als Teil der medizinischen Historie vor Baseline-Erhebung des Patienten festgehalten.

Weitere Untersuchungen

Laboruntersuchungen beinhalteten Schwangerschaftstests im Serum oder Urin (nur für Frauen im gebärfähigen Alter), Analyse von Hämatologie-, Chemie-, Koagulation- und Urin-Parametern. Proben für die Laboruntersuchungen wurden vor der Gabe der Studienmedikation genommen und in einem Zentrallabor untersucht. Im Fall des Verdachts auf eine Durchbruchhämolyse sollte eine außerplanmäßige Visite durchgeführt werden, um Proben zu nehmen, welche anschließend zur Analyse des LDH-Spiegels und der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik an das Zentrallabor übermittelt wurden.

Die Messung der Vitalzeichen wurde durchgeführt, wenn der Patient für mindestens 5 Minuten geruht hatte und beinhaltete systolischen und diastolischen Blutdruck (mmHg), Pulsoxymetrie, Herzfrequenz (Schläge pro Minute), Atemfrequenz (Atemzüge pro Minute) und Körpertemperatur (°C oder °F).

Körperliche Untersuchungen umfassten die folgenden Beurteilungen: Generelles Erscheinungsbild, Haut, Kopf, Ohr, Augen, Nase und Rachen, Nacken, Lymphknoten, Brust, Herz, Abdomen, Gliedmaßen, zentrales Nervensystem und Bewegungsapparat. Eine verkürzte körperliche Untersuchung bestand aus einer Beurteilung der relevanten Körpersysteme basierend auf der Einschätzung des Prüfarztes (oder des qualifizierten Vertreters) und der Symptome des Patienten. Das Körperwachstum (Größe, Gewicht, Kopfumfang; letzteres nur bei Patienten ≤ 3 Jahren) wurde ebenfalls untersucht.

	Es wurden 12-Kanal-EKGs vom Prüfarzt oder einem Vertreter beurteilt und eingeschätzt, ob das EKG innerhalb der Normgrenzen war und die klinische Relevanz des Ergebnisses bewertet.
M07-005	Die Sicherheit und Verträglichkeit von Eculizumab wurden anhand des Auftretens, der Häufigkeit und des Schweregrads von UE beurteilt. Die UE wurden bis zum Ende der Behandlungsperiode bis Tag 84 kontinuierlich im Studienverlauf überwacht. Ein UE wurde definiert als jegliches unerwünschtes medizinisches Zeichen bei einem Patienten, der in die Studie eingeschlossen war, unabhängig davon, ob das Ereignis in kausalem Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation stand. Die Sicherheitsdaten wurden von einem externen Data Monitoring Committee (DMC) überprüft. Alle UE und SUE wurden gemäß MedDRA (engl. Medical Dictionary for Regulatory Activities) Terminologie Version 13.0 in Systemorganklasse (engl. system organ class, SOC) und bevorzugten Term (engl. preferred term, PT) kodiert. Für jeden Patienten wurde für jede Kategorie der jeweils höchste Schweregrad und der jeweils größte Zusammenhang gezählt. Patienten mit mehreren Ereignissen pro Kategorie wurden in der betreffenden Kategorie nur einmal gezählt. Es wurden alle Patienten der ITT-Population zur Erfassung von UE und SUE berücksichtigt. Die Prüfärzte waren dafür verantwortlich, alle beobachteten und dokumentierten UE und SUE unabhängig von deren Zusammenhang zur Studienmedikation und deren klinischer Bedeutung zu berichten. **Schweregrad der UE** Der Schweregrad der UE (mild, moderat und schwer) wurde durch den Prüfarzt anhand der folgenden Kriterien eingeschätzt: • Mild: Jedes Ereignis, das eine minimale oder keine Behandlung erfordert und das den Patienten nicht in alltäglichen Aktivitäten behindert. • Moderat: Jedes Ereignis, das ein geringes Maß an Unannehmlichkeiten verursacht. • Schwer: Jedes Ereignis, das die gewöhnlichen alltäglichen Aktivitäten des Patienten unterbricht. Das Ereignis kann eine systemische medikamentöse Behandlung oder Therapie erfordern. Schwere UE verursachen meist eine Arbeitsunfähigkeit. **SUE** Ein 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. **Zusammenhang der UE mit Studienmedikation** Der Zusammenhang der UE mit der Studienmedikation wurde durch den Prüfarzt anhand der folgenden Kriterien eingeschätzt: • Definitiv: Es besteht ein kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation und andere Bedingungen (zeitgleiche Erkrankung, Progression bzw. Ausdruck des Krankheitsstadiums oder Reaktion auf begleitende Medikation) können das Ereignis nicht erklären. • 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. • Möglich: Die Behandlung mit der Studienmedikation könnte das UE verursacht oder dazu beigetragen haben. Das heißt, das Ereignis tritt 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. • Ohne Zusammenhang: Es besteht keine Beziehung zwischen der Studienmedikation und dem berichteten Ereignis. **Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse** Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (engl. major adverse vascular events, MAVE) wurden im Rahmen der Erhebung weiterer Variablen dokumentiert. Dabei wurden sowohl sämtliche thrombotischen Ereignisse während der Studie als auch der Patientenanteil mit aufgetretenen thrombotischen Ereignissen erfasst. **Weitere Untersuchungen** Laboruntersuchungen beinhalteten Schwangerschaftstests im Serum oder Urin (nur für Frauen im gebärfähigen Alter), Analyse von Hämatologie-, Chemie-, Koagulation- und Urin-Parametern. Die Proben wurden in drei Zentrallaboren untersucht. Die Messung der Vitalzeichen beinhaltete systolischen und diastolischen Blutdruck (mmHg), Pulsoxymetrie, Herzfrequenz im Sitzen (Schläge pro Minute), Atemfrequenz (Atemzüge pro Minute) und Körpertemperatur (°C oder °F). Körperliche Untersuchungen umfassten die folgenden Beurteilungen: Generelles Erscheinungsbild, Haut, Kopf, Augen, Ohr, Nase und Rachen, Nacken, Lymphknoten, Brust, Herz, Abdomen, Gliedmaßen, zentrales Nervensystem und Bewegungsapparat.
Immunogenität	
ALXN1210-PNH-304	Das Vorhandensein von gegen die Studienmedikation gerichteten Antikörpern (engl. anti-drug antibodies, ADA) wurde im Serum bestimmt. Dazu wurde eine Serumprobe zu bestimmten Studienvisiten während der initialen Evaluationsperiode, d.h. dem Tag der ersten Infusion (Tag 1) sowie an den Tagen 71 (in einem Zeitfenster von ± 3 Tagen), 127 (in einem Zeitfenster von ± 5 Tagen) und 183 (in einem Zeitfenster von ± 2 Tagen) jeweils vor der Gabe der Studienmedikation genommen. Baseline-Werte wurden an dem Tag der ersten Infusion vor der ersten Gabe der Studienmedikation erhoben. Die Inzidenz von ADA sind deskriptiv für Komplementinhibitor-naive (Kohorte 1) und mit Eculizumab vorbehandelte Patienten (Kohorte 2) sowie für die Gesamtkohorte zusammengefasst. Dabei wurden die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten, die positiv auf ADA getestet wurden, bestimmt. Nur ADA-positive Proben sollten in einer weiteren Analyse auf neutralisierende Antikörper gegen die Studienmedikation getestet werden. Für die Auswertung der Immunogenität wurden alle Patienten des Safety Sets berücksichtigt.
M07-005	Das Vorhandensein von gegen die Studienmedikation gerichteten Antikörpern (engl. human anti-human antibodies, HAHA) wurde im Serum getestet. Es wurden zu bestimmten Studienvisiten, d.h. dem Tag der ersten Infusion (Tag 0) sowie an den Tagen 28 und 84 (jeweils in einem Zeitfenster von ± 2 Tagen) bzw. zum Zeitpunkt des vorzeitigen Ausscheidens aus der Studie Serumproben genommen. Baseline-Werte wurden an dem Tag der ersten Infusion vor der ersten Gabe der Studienmedikation erhoben. Das Testergebnis wurde bei einem HAHA (anti-h5Gl.1-mAb)-Titer von < 1,3 µg/mL als negativ gewertet. Es wurden alle Patienten der ITT-Population zur Auswertung der Immunogenität berücksichtigt.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Da es sich bei den vorliegenden Studien ALXN1210-PNH-304 sowie M07-005 um offene, einarmige Studien handelt, die insgesamt mit einem hohen Verzerrungspotenzial einhergehen,

ist auch für die Sicherheitsendpunkte von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Aufgrund der standardisierten und systematischen Erfassung der UE und SUE sowie der Bestimmung der Immunogenität im Zentrallabor erscheint ein Einfluss der Endpunkterheber auf die Ergebnisse der Sicherheitsendpunkte unwahrscheinlich. In der Auswertung wurden jeweils alle Patienten des Safety Sets bzw. der ITT-Population berücksichtigt. Somit wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

Übersicht zu unerwünschten Ereignissen

Tabelle 4-67: Auftreten unerwünschter Ereignisse bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183, Woche 26) der Studie ALXN1210-PNH-304 (Safety Set) mit Ravulizumab bzw. bis Woche 12 (Tag 84) der Studie M07-005 (ITT-Population) mit Eculizumab

Statistik	ALXN1210-PNH-304 [a]						M07-005 [b] (N = 7)	
	Kohorte 1: Komplementinhibitor-naiv (N = 4)		Kohorte 2: Mit Eculizumab vorbehandelt (N = 8)		Gesamt (N = 12)			
	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)
Unerwünschte Ereignisse (UE)	13	3 (75,0)	34	7 (87,5)	47	10 (83,3)	69	7 (100,0)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	5	1 (25,0)	2	2 (25,0)	7	3 (25,0)	12	2 (28,6)
UE, die zum Tod führten	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)
SUE, die zum Behandlungsabbruch führten	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)
UE nach Kausalität [c]								
Therapieassoziiert	1	1 (25,0)	5	3 (37,5)	6	4 (33,3)	–	–
Definitiver Zusammenhang	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	–	–
Zusammenhang wahrscheinlich	1	1 (25,0)	0	0 (0,0)	1	1 (8,3)	–	–
Möglicherweise Zusammenhang	0	0 (0,0)	5	3 (37,5)	5	3 (25,0)	–	–
Nicht therapieassoziiert	12	3 (75,0)	29	7 (87,5)	41	10 (83,3)	–	–
Zusammenhang unwahrscheinlich	5	1 (25,0)	14	4 (50,0)	19	5 (41,7)	–	–
Kein Zusammenhang	7	3 (75,0)	15	7 (87,5)	22	10 (83,3)	–	–
Definitiv	–	–	–	–	–	–	–	0 (0,0)
Wahrscheinlich	–	–	–	–	–	–	–	2 (28,6)

Statistik	ALXN1210-PNH-304 [a]						M07-005 [b] (N = 7)	
	Kohorte 1: Komplementinhibitor-naiv (N = 4)		Kohorte 2: Mit Eculizumab vorbehandelt (N = 8)		Gesamt (N = 12)			
	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)
Möglich	–	–	–	–	–	–	–	3 (42,9)
Ohne Zusammenhang	–	–	–	–	–	–	–	2 (28,6)
UE nach Schweregrad [d]								
Grad 1	5	2 (50,0)	23	7 (87,5)	28	9 (75,0)	–	–
Grad 2	3	3 (75,0)	9	6 (75,0)	12	9 (75,0)	–	–
Grad 3	2	1 (25,0)	2	2 (25,0)	4	3 (25,0)	–	–
Grad 4	3	1 (25,0)	0	0 (0,0)	3	1 (8,3)	–	–
Grad 5	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	–	–
Mild	–	–	–	–	–	–	–	4 (57,1)
Moderat	–	–	–	–	–	–	–	1 (14,3)
Schwer	–	–	–	–	–	–	–	2 (28,6)
SUE nach Kausalität								
Therapieassoziiert	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	–	–
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	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	–	–
Nicht therapieassoziiert	5	1 (25,0)	2	2 (25,0)	7	3 (25,0)	–	–
Zusammenhang unwahrscheinlich	5	1 (25,0)	2	2 (25,0)	7	3 (25,0)	–	–
Kein Zusammenhang	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	–	–
UE von besonderem Interesse								

Statistik	ALXN1210-PNH-304 [a]						M07-005 [b] (N = 7)	
	Kohorte 1: Komplementinhibitor-naiv (N = 4)		Kohorte 2: Mit Eculizumab vorbehandelt (N = 8)		Gesamt (N = 12)			
	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)
Meningokokken-Infektionen	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)

a: Patienten mit mehreren Ereignissen pro Kategorie wurden in der betreffenden Kategorie nur einmal gezählt. Für jeden Patienten wurde für jede Kategorie der jeweils höchste Schweregrad und der jeweils größte Zusammenhang gezählt. Alle UE wurden anhand der MedDRA Version 23.0 kodiert.

b: Nur ein Ereignis wurde pro Patienten für jede Kategorie gezählt. Für jeden Patienten wurde für jede Kategorie der jeweils höchste Schweregrad und der jeweils größte Zusammenhang gezählt. Alle UE wurden anhand der MedDRA Version 13.0 kodiert.

c: In der Studie ALXN1210-PNH-304 wurden UE als im Zusammenhang stehend klassifiziert, die möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv im Zusammenhang mit der Studienmedikation standen. Als kein Zusammenhang wurden UE klassifiziert, für die der Zusammenhang mit der Studienmedikation unwahrscheinlich war oder kein Zusammenhang bestand. In der Studie M07-005 wurde der Zusammenhang der UE mit der Studienmedikation als definitiv, wahrscheinlich, möglich oder ohne Zusammenhang mit der Therapie eingeschätzt.

d: In der Studie ALXN1210-PNH-304 wurde der Schweregrad der UE nach CTCAE Version 4.03 folgendermaßen klassifiziert: Grad 1: mild, Grad 2: moderat, Grad 3: schwer, Grad 4: lebensbedrohlich, Grad 5: Tod. In der Studie M07-005 war der Schweregrad unterteilt in mild, moderat und schwer.

E: Anzahl der Ereignisse.

Eine Übersicht der in den Studien ALXN1210-PNH-304 und M07-005 aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (UE) ist in Tabelle 4-67 dargestellt. In der Kohorte 1 der Komplementinhibitor-naiven Patienten wurde bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) der Studie ALXN1210-PNH-304 bei 75 % der Patienten (3/4 Patienten) unter Behandlung mit Ravulizumab mindestens ein UE beobachtet. Insgesamt traten dabei 13 UE auf. Eines dieser Ereignisse wurde als wahrscheinlich therapieassoziiert eingeschätzt (1/4 Patienten; 25 %) und bezeichnet den erhöhten Blutdruck eines Patienten. Ein Zusammenhang mit der Therapie wurde des Weiteren bei 5 Ereignissen (1/4 Patienten; 25 %) bzw. 7 Ereignissen (3/4 Patienten; 75 %) als unwahrscheinlich bzw. nicht vorhanden eingeschätzt. Der Großteil der Patienten erlitt UE vom Schweregrad 2 (3/4 Patienten; 75 %), während die Hälfte der Patienten UE vom Schweregrad 1 erlitten (2/4 Patienten; 50 %). Jeweils 25 % der Patienten erlitten UE vom Schweregrad 3 und 4 (1/4 Patienten), kein Patient erlitt UE vom Schweregrad 5 (0/4 Patienten; 0 %). Bei den 5 schwerwiegenden UE (SUE) in der Kohorte 1, die alle bei einem Patienten (1/4 Patienten; 25 %) auftraten, wurde der Zusammenhang mit der Therapie unter Ravulizumab als unwahrscheinlich eingeschätzt.

Bei 87,5 % der mit Eculizumab vorbehandelten Patienten (7/8 Patienten) der Kohorte 2 wurde bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode der Studie ALXN1210-PNH-304 unter Behandlung mit Ravulizumab mindestens ein UE beobachtet. Dabei traten insgesamt 34 UE auf. 5 dieser Ereignisse (3/8 Patienten; 37,5 %) standen laut Einschätzung möglicherweise im Zusammenhang mit der Therapie unter Ravulizumab. Diese UE waren Anämie, abdominelle Schmerzen, Übelkeit, Fatigue und Kopfschmerzen bei jeweils 12,5 % der Patienten (1/8 Patienten). Bei 14 der in Kohorte 2 beobachteten Ereignisse (4/8 Patienten; 50 %) wurde der Zusammenhang mit der Therapie als unwahrscheinlich eingeschätzt. Bei 15 weiteren Ereignissen (7/8 Patienten; 87,5 %) lag laut Einschätzung kein Zusammenhang mit der Therapie vor. Die Mehrheit der Patienten erlitt UE vom Schweregrad 1 (7/8 Patienten; 87,5 %), während 75 % der Patienten UE vom Schweregrad 2 erfuhren (6/8 Patienten). Weitere 25 % der Patienten erlitten UE vom Schweregrad 3 (2/8 Patienten), kein Patient erlitt UE vom Schweregrad 4 oder 5 (0/8 Patienten; 0 %). Ein Zusammenhang mit der Therapie der 2 SUE, welche bei 2 Patienten (2/8 Patienten; 25 %) der Kohorte 2 auftraten, wurde als unwahrscheinlich eingeschätzt.

In der Studie M07-005 traten bei allen Patienten (7/7 Patienten; 100 %) UE auf. Insgesamt wurden im Verlauf der Studie bis Tag 84 69 UE dokumentiert. Bei 28,6 % der Patienten (2/7 Patienten) wurde der Zusammenhang dieser Ereignisse mit der Therapie unter Eculizumab als wahrscheinlich eingeschätzt. Jeweils einer dieser Patienten zeigte abdominelle Schmerzen bzw. Hypotonie. Bei 42,9 % der Patienten (3/7 Patienten) lag laut Einschätzung ein möglicher Zusammenhang mit der Therapie vor. Die Ereignisse von weiteren 28,6 % der Patienten (2/7 Patienten) wurden als ohne Zusammenhang mit der Therapie eingeschätzt. Der Schweregrad der UE wurde bei 57,1 % der Patienten (4/7 Patienten) als mild und bei 14,3 % der Patienten (1/7 Patienten) als moderat eingeschätzt. Bei 28,6 % der Patienten (2/7 Patienten) lag die Einschätzung eines schweren Schweregrads vor. In der Studie M07-005 traten unter der Behandlung mit Eculizumab insgesamt 12 SUE bei 28,6 % der Patienten (2/7 Patienten) auf.

In beiden Studien trat weder ein Todesfall noch eine Meningokokken-Infektion auf. Auch führte keine der UE oder SUE bei einem Patienten zu einem Abbruch der Therapie oder der Studie.

Tabelle 4-68: Auftreten unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183, Woche 26) der Studie ALXN1210-PNH-304 (Safety Set) mit Ravulizumab bzw. bis Woche 12 (Tag 84) der Studie M07-005 (ITT-Population) mit Eculizumab

Systemorganklasse und bevorzugter Term	ALXN1210-PNH-304 [a]						M07-005 [b] (N = 7)	
	Kohorte 1: Komplementinhibitor-naiv (N = 4)		Kohorte 2: Mit Eculizumab vorbehandelt (N = 8)		Gesamt (N = 12)			
	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	**0**	**0 (0,0)**	**1**	**1 (12,5)**	**1**	**1 (8,3)**	–	**3 (42,9)**
Anämie	0	0 (0,0)	1	1 (12,5)	1	1 (8,3)	–	1 (14,3)
Aplastische Anämie	–	–	–	–	–	–	–	1 (14,3)
Hämolyse	–	–	–	–	–	–	–	1 (14,3)
Lymphknotenschmerz	–	–	–	–	–	–	–	1 (14,3)
Thrombozytopenie	–	–	–	–	–	–	–	1 (14,3)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	**0**	**0 (0,0)**	**2**	**1 (12,5)**	**2**	**1 (8,3)**	**–**	**–**
Ohrenschmerzen	0	0 (0,0)	2	1 (12,5)	2	1 (8,3)	–	–
Endokrine Erkrankungen	**1**	**1 (25,0)**	**0**	**0 (0,0)**	**1**	**1 (8,3)**	–	–
Cushing Syndrom	1	1 (25,0)	0	0 (0,0)	1	1 (8,3)	–	–
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**0**	**0 (0,0)**	**8**	**4 (50,0)**	**8**	**4 (33,3)**	–	**2 (28,6)**
Abdominelle Schmerzen	0	0 (0,0)	2	2 (25,0)	2	2 (16,7)	–	2 (28,6)
Darmverschluss	0	0 (0,0)	1	1 (12,5)	1	1 (8,3)	–	–
Diarrhoe	0	0 (0,0)	1	1 (12,5)	1	1 (8,3)	–	1 (14,3)
Dysphagie	0	0 (0,0)	1	1 (12,5)	1	1 (8,3)	–	–

Systemorganklasse und bevorzugter Term	ALXN1210-PNH-304 [a]						M07-005 [b] (N = 7)	
	Kohorte 1: Komplementinhibitor-naiv (N = 4)		Kohorte 2: Mit Eculizumab vorbehandelt (N = 8)		Gesamt (N = 12)			
	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)
Übelkeit	0	0 (0,0)	1	1 (12,5)	1	1 (8,3)	–	1 (14,3)
Rektale Hämorrhoiden	0	0 (0,0)	1	1 (12,5)	1	1 (8,3)	–	–
Erbrechen	0	0 (0,0)	1	1 (12,5)	1	1 (8,3)	–	–
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**3**	**1 (25,0)**	**1**	**1 (12,5)**	**4**	**2 (16,7)**	–	**2 (28,6)**
Gerätebezogene Thrombose	1	1 (25,0)	0	0 (0,0)	1	1 (8,3)	–	–
Fatigue	0	0 (0,0)	1	1 (12,5)	1	1 (8,3)	–	1 (14,3)
Multiples Organversagen	1	1 (25,0)	0	0 (0,0)	1	1 (8,3)	–	–
Fieber	1	1 (25,0)	0	0 (0,0)	1	1 (8,3)	–	2 (28,6)
Leber- und Gallenerkrankungen	**1**	**1 (25,0)**	**0**	**0 (0,0)**	**1**	**1 (8,3)**	–	–
Hyperbilirubinämie	1	1 (25,0)	0	0 (0,0)	1	1 (8,3)	–	–
Erkrankungen des Immunsystems	**1**	**1 (25,0)**	**0**	**0 (0,0)**	**1**	**1 (8,3)**	–	–
Serumkrankheit	1	1 (25,0)	0	0 (0,0)	1	1 (8,3)	–	–
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**5**	**3 (75,0)**	**9**	**6 (75,0)**	**14**	**9 (75,0)**	–	**4 (57,1)**
Nasopharyngitis	1	1 (25,0)	1	1 (12,5)	2	2 (16,7)	–	–
Zystitis	0	0 (0,0)	1	1 (12,5)	1	1 (8,3)	–	–
Gerätebezogene Sepsis	1	1 (25,0)	0	0 (0,0)	1	1 (8,3)	–	–
Hordeolum (Gerstenkorn)	0	0 (0,0)	1	1 (12,5)	1	1 (8,3)	–	–
Paronychie	1	1 (25,0)	0	0 (0,0)	1	1 (8,3)	–	–

Systemorganklasse und bevorzugter Term	ALXN1210-PNH-304 [a]						M07-005 [b] (N = 7)	
	Kohorte 1: Komplementinhibitor-naiv (N = 4)		Kohorte 2: Mit Eculizumab vorbehandelt (N = 8)		Gesamt (N = 12)			
	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)
Pharyngitis	0	0 (0,0)	1	1 (12,5)	1	1 (8,3)	–	–
Rhinitis	0	0 (0,0)	1	1 (12,5)	1	1 (8,3)	–	–
Septischer Schock	1	1 (25,0)	0	0 (0,0)	1	1 (8,3)	–	–
Sinusitis	0	0 (0,0)	1	1 (12,5)	1	1 (8,3)	–	–
Akute Sinusitis	–	–	–	–	–	–	–	1 (14,3)
Staphylokokkeninfektion	1	1 (25,0)	0	0 (0,0)	1	1 (8,3)	–	–
Infektion der oberen Atemwege	0	0 (0,0)	1	1 (12,5)	1	1 (8,3)	–	2 (28,6)
Harnwegsinfektion	0	0 (0,0)	1	1 (12,5)	1	1 (8,3)	–	–
Virale Infektion der oberen Atemwege	0	0 (0,0)	1	1 (12,5)	1	1 (8,3)	–	–
Cellulitis an der Katheterstelle	–	–	–	–	–	–	–	1 (14,3)
Otitis media akut	–	–	–	–	–	–	–	1 (14,3)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	**0**	**0 (0,0)**	**3**	**2 (25,0)**	**3**	**2 (16,7)**	–	**1 (14,3)**
Elektroschock	0	0 (0,0)	1	1 (12,5)	1	1 (8,3)	–	–
Sonnenbrand	0	0 (0,0)	1	1 (12,5)	1	1 (8,3)	–	–
Wunde	0	0 (0,0)	1	1 (12,5)	1	1 (8,3)	–	–
Prellung	–	–	–	–	–	–	–	1 (14,3)
Untersuchungen	**1**	**1 (25,0)**	**1**	**1 (12,5)**	**2**	**2 (16,7)**	–	**1 (14,3)**
Blutdruck erhöht	1	1 (25,0)	0	0 (0,0)	1	1 (8,3)	–	–

Systemorganklasse und bevorzugter Term	ALXN1210-PNH-304 [a]						M07-005 [b] (N = 7)	
	Kohorte 1: Komplementinhibitor-naiv (N = 4)		Kohorte 2: Mit Eculizumab vorbehandelt (N = 8)		Gesamt (N = 12)			
	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)
Influenza A Virus Test positiv	0	0 (0,0)	1	1 (12,5)	1	1 (8,3)	–	–
Blutzucker erhöht	–	–	–	–	–	–	–	1 (14,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	**0**	**0 (0,0)**	**1**	**1 (12,5)**	**1**	**1 (8,3)**	–	**1 (14,3)**
Verminderter Appetit	0	0 (0,0)	1	1 (12,5)	1	1 (8,3)	–	1 (14,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	**1**	**1 (25,0)**	**2**	**2 (25,0)**	**3**	**3 (25,0)**	–	**1 (14,3)**
Arthralgie	1	1 (25,0)	0	0 (0,0)	1	1 (8,3)	–	–
Nackenschmerzen	0	0 (0,0)	1	1 (12,5)	1	1 (8,3)	–	–
Schmerzen in den Extremitäten	0	0 (0,0)	1	1 (12,5)	1	1 (8,3)	–	1 (14,3)
Erkrankungen des Nervensystems	**0**	**0 (0,0)**	**2**	**2 (25,0)**	**2**	**2 (16,7)**	–	**5 (71,4)**
Benommenheit	0	0 (0,0)	1	1 (12,5)	1	1 (8,3)	–	–
Kopfschmerzen	0	0 (0,0)	1	1 (12,5)	1	1 (8,3)	–	5 (71,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**0**	**0 (0,0)**	**2**	**2 (25,0)**	**2**	**2 (16,7)**	–	**2 (28,6)**
Oropharyngeale Schmerzen	0	0 (0,0)	1	1 (12,5)	1	1 (8,3)	–	–
Allergische Rhinitis	0	0 (0,0)	1	1 (12,5)	1	1 (8,3)	–	–
Husten	–	–	–	–	–	–	–	2 (28,6)
Verstopfte Nase	–	–	–	–	–	–	–	1 (14,3)
Rhinorrhoe	–	–	–	–	–	–	–	1 (14,3)
Erkrankungen der Haut und des	**0**	**0 (0,0)**	**1**	**1 (12,5)**	**1**	**1 (8,3)**	–	**3 (42,9)**

Systemorganklasse und bevorzugter Term	ALXN1210-PNH-304 [a]						M07-005 [b] (N = 7)	
	Kohorte 1: Komplementinhibitor-naiv (N = 4)		Kohorte 2: Mit Eculizumab vorbehandelt (N = 8)		Gesamt (N = 12)			
	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)
Unterhautzellgewebes								
Juckreiz	0	0 (0,0)	1	1 (12,5)	1	1 (8,3)	–	–
Akne	–	–	–	–	–	–	–	1 (14,3)
Petechien	–	–	–	–	–	–	–	1 (14,3)
Hautausschlag	–	–	–	–	–	–	–	1 (14,3)
Hautausschlag papulös	–	–	–	–	–	–	–	1 (14,3)
Hauthyperpigmentierung	–	–	–	–	–	–	–	1 (14,3)
Geschwollenes Gesicht	–	–	–	–	–	–	–	1 (14,3)
Gefäßerkrankungen	**0**	**0 (0,0)**	**1**	**1 (12,5)**	**1**	**1 (8,3)**	**–**	**1 (14,3)**
Hämatom	0	0 (0,0)	1	1 (12,5)	1	1 (8,3)	–	–
Hypotonie	–	–	–	–	–	–	–	1 (14,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	**–**	**–**	**–**	**–**	**–**	**–**	**–**	**1 (14,3)**
Chromaturie	–	–	–	–	–	–	–	1 (14,3)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	–	–	–	–	–	–	–	**2 (28,6)**
Menorrhagie	–	–	–	–	–	–	–	1 (14,3)
Vaginaler Ausfluss	–	–	–	–	–	–	–	1 (14,3)
Vaginale Blutung	–	–	–	–	–	–	–	1 (14,3)
Vulvovaginaler Juckreiz	–	–	–	–	–	–	–	1 (14,3)

Systemorganklasse und bevorzugter Term	ALXN1210-PNH-304 [a]						M07-005 [b] (N = 7)	
	Kohorte 1: Komplementinhibitor-naiv (N = 4)		Kohorte 2: Mit Eculizumab vorbehandelt (N = 8)		Gesamt (N = 12)			
	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)
UE wurden gemäß MedDRA Terminologie in Systemorganklasse (SOC) und bevorzugten Term (PT) kodiert. Patienten mit mehreren Ereignissen pro Kategorie (SOC, PT) wurden in der betreffenden Kategorie nur einmal gezählt. a: Es wurde die MedDRA Terminologie Version 23.0 verwendet. b: Es wurde die MedDRA Terminologie Version 13.0 verwendet. E: Anzahl der Ereignisse.								

In Tabelle 4-68 ist das Auftreten von UE in den Studien ALXN1210-PNH-304 mit Ravulizumab bzw. M07-005 mit Eculizumab nach SOC und PT zusammengefasst. Hierbei trat bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) in der Studie ALXN1210-PNH-304 keines der erfassten UE bei mehr als einem Komplementinhibitor-naiven Patienten (Kohorte 1; 1/4 Patienten; 25 %) auf. In Kohorte 1 wurden eine endokrine Erkrankung (Cushing Syndrom), 3 allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (gerätebezogene Thrombose, multiples Organversagen, Fieber), eine Leber- und Gallenerkrankung (Hyperbilirubinämie), eine Erkrankung des Immunsystems (Serumkrankheit), 5 Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Nasopharyngitis, gerätebezogene Sepsis, Paronychie, septischer Schock, Staphylokokkeninfektion), eine Untersuchung (Blutdruck erhöht) und eine Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankung (Arthralgie) festgestellt.

In der Kohorte der mit Eculizumab vorbehandelten Patienten (Kohorte 2) erlebten 2 Patienten (2/8 Patienten; 25 %) abdominelleSchmerzen. Ansonsten traten auch die UE in der Kohorte 2 bei höchstens einem Patienten (1/8 Patienten; 12,5 %) auf, wobei die Systemorganklassen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums bei mehr als einem Patienten betroffen waren.

Somit traten in der Gesamtkohorte der Studie ALXN1210-PNH-304 lediglich abdominelle Schmerzen und Nasopharyngitis bei mehr als einem Patienten auf (jeweils 2/12 Patienten; 16,7 %). Alle weiteren beobachteten Ereignisse waren bei lediglich einem Patienten (1/12 Patienten; 8,3 %) festzustellen.

In der Studie M05-007 traten bis Woche 12 (Tag 84) im zeitlichen Verlauf der Studie mehrere UE bei mehr als einem Patienten auf. Am häufigsten wurden Kopfschmerzen beobachtet (5/7 Patienten; 71,4 %). Darüber hinaus traten 4 weitere UE bei jeweils 28,6 % der Patienten (2/7 Patienten) auf: Abdominelle Schmerzen, Fieber, Infektion der oberen Atemwege und Husten. Alle weiteren Ereignisse traten nur bei einem Patienten (1/7 Patienten; 14,3 %) auf und betrafen nahezu alle Systemorganklassen.

Tabelle 4-69: Auftreten schwerer unerwünschter Ereignisse (CTCAE ≥ 3) nach SOC und PT bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) der Studie ALXN1210-PNH-304 (Safety Set) mit Ravulizumab

Systemorganklasse und bevorzugter Term	ALXN1210-PNH-304					
	Kohorte 1: Komplementinhibitor-naiv (N = 4)		Kohorte 2: Mit Eculizumab vorbehandelt (N = 8)		Gesamt (N = 12)	
	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	**0**	**0 (0,0)**	**1**	**1 (12,5)**	**1**	**1 (8,3)**

Systemorganklasse und bevorzugter Term	ALXN1210-PNH-304					
	Kohorte 1: Komplementinhibitor -naiv (N = 4)		Kohorte 2: Mit Eculizumab vorbehandelt (N = 8)		Gesamt (N = 12)	
	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)
Anämie	0	0 (0,0)	1	1 (12,5)	1	1 (8,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**2**	**1 (25,0)**	**0**	**0 (0,0)**	**2**	**1 (8,3)**
Gerätebezogene Thrombose	1	1 (25,0)	0	0 (0,0)	1	1 (8,3)
Multiples Organversagen	1	1 (25,0)	0	0 (0,0)	1	1 (8,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**3**	**1 (25,0)**	**0**	**0 (0,0)**	**3**	**1 (8,3)**
Gerätebezogene Sepsis	1	1 (25,0)	0	0 (0,0)	1	1 (8,3)
Septischer Schock	1	1 (25,0)	0	0 (0,0)	1	1 (8,3)
Staphylokokkeninfektion	1	1 (25,0)	0	0 (0,0)	1	1 (8,3)
Untersuchungen	**0**	**0 (0,0)**	**1**	**1 (12,5)**	**1**	**1 (8,3)**
Influenza A Virus Test positiv	0	0 (0,0)	1	1 (12,5)	1	1 (8,3)

UE wurden gemäß MedDRA Terminologie Version 23.0 in Systemorganklasse (SOC) und bevorzugten Term (PT) kodiert. Patienten mit mehreren Ereignissen pro Kategorie (SOC, PT) wurden in der betreffenden Kategorie nur einmal gezählt. Der Schweregrad der UE wurde nach CTCAE Version 4.03 folgendermaßen klassifiziert: Grad 1: mild, Grad 2: moderat, Grad 3: schwer, Grad 4: lebensbedrohlich, Grad 5: Tod. Es sind nur schwere UE mit Schweregrad 3 oder höher dargestellt.

E: Anzahl der Ereignisse.

In Tabelle 4-69 ist das Auftreten von schweren UE (CTCAE ≥ 3) der Studie ALXN1210-PNH-304 mit Ravulizumab nach SOC und PT zusammengefasst. Dabei traten bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) bei dem Komplementinhibitor-naiven Patienten 0427-501 (Kohorte 1; 1/4 Patienten; 25 %) 5 schwere UE auf. Es handelte sich um eine gerätebezogene Thrombose und multiples Organversagen sowie um eine gerätebezogene Sepsis, septischen Schock und eine Staphylokokkeninfektion. Aus der mit Eculizumab vorbehandelten Kohorte (Kohorte 2) wurden bei 25 % der Patienten (2/8 Patienten) insgesamt 2 schwere UE beobachtet. Bei Patient 0852-501 wurde eine Anämie dokumentiert. In dem anderen Fall führte ein positiver Influenza A Virus Test von Patient 0106-501 zu einer Hospitalisierung. Somit traten bei 25 % der Patienten (3/12 Patienten) in der Gesamtkohorte der Studie ALXN1210-PNH-304 insgesamt 7 schwere UE auf.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-70: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183, Woche 26) der Studie ALXN1210-PNH-304 (Safety Set) mit Ravulizumab bzw. bis Woche 12 (Tag 84) der Studie M07-005 (ITT-Population) mit Eculizumab

Systemorganklasse und bevorzugter Term	ALXN1210-PNH-304 [a]						M07-005 [b] (N = 7)	
	Kohorte 1: Komplementinhibitor-naiv (N = 4)		Kohorte 2: Mit Eculizumab vorbehandelt (N = 8)		Gesamt (N = 12)			
	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**2**	**1 (25,0)**	**0**	**0 (0,0)**	**2**	**1 (8,3)**	–	–
Gerätebezogene Thrombose	1	1 (25,0)	0	0 (0,0)	1	1 (8,3)	–	–
Multiples Organversagen	1	1 (25,0)	0	0 (0,0)	1	1 (8,3)	–	–
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**3**	**1 (25,0)**	**1**	**1 (12,5)**	**4**	**2 (16,7)**	–	**2 (28,6)**
Gerätebezogene Sepsis	1	1 (25,0)	0	0 (0,0)	1	1 (8,3)	–	–
Septischer Schock	1	1 (25,0)	0	0 (0,0)	1	1 (8,3)	–	–
Staphylokokkeninfektion	1	1 (25,0)	0	0 (0,0)	1	1 (8,3)	–	–
Virale Infektion der oberen Atemwege	0	0 (0,0)	1	1 (12,5)	1	1 (8,3)	–	–
Akute Sinusitis	–	–	–	–	–	–	–	1 (14,3)
Cellulitis an der Katheterstelle	–	–	–	–	–	–	–	1 (14,3)
Otitis media akut	–	–	–	–	–	–	–	1 (14,3)
Untersuchungen	**0**	**0 (0,0)**	**1**	**1 (12,5)**	**1**	**1 (8,3)**	–	–
Influenza A Virus Test positiv	0	0 (0,0)	1	1 (12,5)	1	1 (8,3)	–	–
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	–	–	–	–	–	–	–	**1 (14,3)**

Systemorganklasse und bevorzugter Term	ALXN1210-PNH-304 [a]						M07-005 [b] (N = 7)	
	Kohorte 1: Komplementinhibitor-naiv (N = 4)		Kohorte 2: Mit Eculizumab vorbehandelt (N = 8)		Gesamt (N = 12)			
	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)
Anämie	–	–	–	–	–	–	–	1 (14,3)
Aplastische Anämie	–	–	–	–	–	–	–	1 (14,3)
Thrombozytopenie	–	–	–	–	–	–	–	1 (14,3)
Erkrankungen des Nervensystems	–	–	–	–	–	–	–	**1 (14,3)**
Kopfschmerzen	–	–	–	–	–	–	–	1 (14,3)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	–	–	–	–	–	–	–	**1 (14,3)**
Menorrhagie	–	–	–	–	–	–	–	1 (14,3)
Vaginale Blutung	–	–	–	–	–	–	–	1 (14,3)

SUE wurden gemäß MedDRA Terminologie in Systemorganklasse (SOC) und bevorzugten Term (PT) kodiert. Patienten mit mehreren Ereignissen pro Kategorie (SOC, PT) wurden in der betreffenden Kategorie nur einmal gezählt.

a: Es wurde die MedDRA Terminologie Version 23.0 verwendet.

b: Es wurde die MedDRA Terminologie Version 13.0 verwendet.

E: Anzahl der Ereignisse.

Tabelle 4-70 zeigt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach SOC und PT, welche in den beiden Studien ALXN1210-PNH-304 mit Ravulizumab bzw. M07-005 mit Eculizumab festgehalten wurden. Bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) der Studie ALXN1210-PNH-304 wurden nur bei einem Komplementinhibitor-naiven Patienten (Kohorte 1; 1/4 Patienten; 25 %; ID 0427-501) SUE dokumentiert. Dieser Patient wurde mit Fieber, Schmerzen in Bauch- und Brustraum, Vomitus und Fatigue an Tag 43 ins Krankenhaus eingeliefert. Zu diesem Zeitpunkt hatte er seit 28 Tagen einen am Arm angelegten zentralen Venenkatheter, an dessen Einstichstelle sich eine Phlebitis manifestierte. Am selben Tag (Tag 43) wurde durch Blutuntersuchung eine gerätebezogene Sepsis durch eine Staphylokokkeninfektion diagnostiziert. Der Patient wurde daraufhin mit Meropenem, Vancomycin und Furosemid behandelt. Am Folgetag (Tag 44) erfuhr der Patient 0427-501 eine gerätebezogene Thrombose (siehe auch Tabelle 4-72), einen septischen Schock sowie multiples Organversagen. Zur weiteren Behandlung erhielt der Patient daraufhin unter anderem insgesamt 3 Bluttransfusionen mit jeweils einer EK-Einheit an den Tagen 44, 46 und 58. Der septische Schock konnte bereits am Folgetag (Tag 45) aufgelöst, die gerätebezogene Thrombose konnte eine Woche später (Tag 62) aufgehoben werden. Mit der gerätebezogenen Sepsis, der Staphylokokkeninfektion und dem multiplen Organversagen konnten auch alle weiteren SUE des Patienten 0427-501 kurz darauf an Tag 66 aufgelöst werden. Keines dieser Ereignisse führte zum Abbruch der Therapie. Auch wurden die von Patient 0427-501 erfahrenen SUE als nicht mit der Ravulizumab-Therapie in Zusammenhang stehend eingeschätzt.

In der Kohorte der mit Eculizumab vorbehandelten Patienten (Kohorte 2) erlebten 2 Patienten (2/8 Patienten; 25 %) SUE. So erlebte der Patient 0106-501 ab Tag 125 starke Symptome eines Infekts, welche mit Kopfschmerzen und unproduktivem Husten begannen. Nachdem sich der Zustand des Patienten verschlechterte, wurde er an Tag 129 ins Krankenhaus eingewiesen, wo ein Influenza A Test ein positives Ergebnis lieferte. Daraufhin wurde der Patient mit Oseltamivir, Osmotan und Cefritaxon behandelt und erhielt Flüssigkeitssubstitution via Infusion, sodass er bereits am Folgetag (Tag 130) wieder aus dem Krankenhaus entlassen werden konnte. Die Ravulizumab-Therapie musste durch dieses SUE nicht unterbrochen werden. Weiterhin wurde der Patient 0999-501 aufgrund einer viralen Infektion der oberen Atemwege an Tag 77 hospitalisiert. Dort wurde die Behandlung der Infektion mittels Amoxicillin und Ceftriaxon begonnen. Aufgrund einer Verbesserung wurde der Patient 2 Tage später (Tag 79) wieder aus dem Krankenhaus entlassen. Beide in Kohorte 2 beobachteten SUE wurden als nicht mit der Therapie unter Ravulizumab in Zusammenhang stehend eingeschätzt. Zusammenfassend traten bei 25 % der Patienten (3/12 Patienten) insgesamt 7 SUE auf.

In der Studie M05-007 traten bis Woche 12 (Tag 84) insgesamt bei 28,6 % der Patienten (2/7 Patienten) diverse SUE auf. Hiervon wurden die Anämie, die Thrombozytopenie und die Kopfschmerzen von Patient 003-003 als möglicherweise mit der Therapie unter Eculizumab in Zusammenhang stehend eingeschätzt. Die Kopfschmerzen traten zu insgesamt vier Zeitpunkten auf. Zur Behandlung der Anämie und Thrombozytopenie-bedingten Symptome erhielt Patient 003-003 Thrombozyten- bzw Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen. So konnten die Anämie und die Thrombozytopenie innerhalb weniger Tage aufgelöst werden. Des Weiteren

traten unter der Behandlung mit Eculizumab folgende SUE auf, die als nicht mit der Ravulizumab-Therapie in Zusammenhang stehend eingeschätzt wurden: Bei Patient 003-003 handelte es sich um eine aplastische Anämie, Menorrhagie, Cellulitis an der Katheterstelle und vaginale Blutung. Die Cellulitis an der Katheterstelle, die durch das Antibiotikum Linezolid behandelt wurde, heilte mit Folgeschäden. Bei Patient 005-007 wurden eine akute Sinusitis und Otitis media akut festgestellt, die ebenfalls als nicht mit der Eculizumab-Therapie in Zusammenhang stehend eingeschätzt wurden. Die Eculizumab-Therapie musste durch diese SUE bei keinem der Patienten unterbrochen werden.

Infektionen der oberen Atemwege

Tabelle 4-71: Auftreten von Infektionen der oberen Atemwege bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183, Woche 26) der Studie ALXN1210-PNH-304 (Safety Set) mit Ravulizumab bzw. bis Woche 12 (Tag 84) der Studie M07-005 (ITT-Population) mit Eculizumab

Statistik	ALXN1210-PNH-304 [a]						M07-005 [b] (N = 7)	
	Kohorte 1: Komplementinhibitor-naiv (N = 4)		Kohorte 2: Mit Eculizumab vorbehandelt (N = 8)		Gesamt (N = 12)			
	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)
Infektion der oberen Atemwege	**1**	**1 (25,0)**	**6**	**5 (62,5)**	**7**	**6 (50,0)**	–	–
Nasopharyngitis	1	1 (25,0)	1	1 (12,5)	2	2 (16,7)	–	–
Oropharyngeale Schmerzen	0	0 (0,0)	1	1 (12,5)	1	1 (8,3)	–	–
Pharyngitis	0	0 (0,0)	1	1 (12,5)	1	1 (8,3)	–	–
Rhinitis	0	0 (0,0)	1	1 (12,5)	1	1 (8,3)	–	–
Infektion der oberen Atemwege	0	0 (0,0)	1	1 (12,5)	1	1 (8,3)	–	2 (28,6)
Virale Infektion der oberen Atemwege	0	0 (0,0)	1	1 (12,5)	1	1 (8,3)	–	–

Die Infektionen der oberen Atemwege (engl. upper respiratory tract infection, URTI) wurden gemäß MedDRA Terminologie in Systemorganklasse (SOC) und bevorzugten Term (PT) kodiert. Patienten mit mehreren Ereignissen pro Kategorie (SOC, PT) wurden in der betreffenden Kategorie nur einmal gezählt. Bei URTI handelt es sich um das Auftreten von Nasopharyngitis, oropharyngealen Schmerzen, Pharyngitis, Rhinitis, Infektionen der oberen Atemwege oder virale Infektionen der oberen Atemwege.

a: Es wurde die MedDRA Terminologie Version 23.0 verwendet.

b: Es wurde die MedDRA Terminologie Version 13.0 verwendet.

E: Anzahl der Ereignisse.

In Tabelle 4-71 ist das Auftreten von Infektionen der oberen Atemwege (engl. upper respiratory tract infection, URTI) in den Studien ALXN1210-PNH-304 mit Ravulizumab bzw. bis M07-005 mit Eculizumab dargestellt. Die URTI wurden für die Studie ALXN1210-PNH-304 von Alexion Pharmaceutical Inc. durch eine separate Abfrage erfasst und dokumentiert. In Kohorte 1 der Komplementinhibitor-naiven Patienten wurde dabei bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) der Studie ALXN1210-PNH-304 bei 25 % der Patienten (1/4 Patienten) unter Behandlung mit Ravulizumab einmalig eine Nasopharyngitis beobachtet. Darüber hinaus wurden keine weiteren URTI verzeichnet. Bei 62,5 % der mit Eculizumab vorbehandelten Patienten (5/8 Patienten) der Kohorte 2 wurde während der initialen Evaluationsperiode mindestens ein URTI beobachtet. Dabei traten die folgenden Ereignisse bei jeweils einem Patienten (1/8 Patienten; 12,5 %) jeweils einmal auf: Nasopharyngitis, oropharyngeale Schmerzen, Pharyngitis, Rhinitis, Infektion der oberen Atemwege und virale Infektion der oberen Atemwege. In der Gesamtpopulation der Studie ALXN1210-PNH-304 traten damit bei 50 % der Patienten (6/12 Patienten) insgesamt 7 Infektionen der oberen Atemwege auf.

In der Studie M07-005 wurden URTI nicht in einer separaten Abfrage erfasst. Jedoch wurden die entsprechenden PT innerhalb der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ der allgemeinen UE erfasst und dargestellt. So wurden bei 28,6 % der Patienten (2/7 Patienten) Infektionen der oberen Atemwege dokumentiert.

Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse

Tabelle 4-72: Auftreten von schweren unerwünschten vaskulären Ereignissen (MAVE) nach SOC und PT bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183, Woche 26) der Studie ALXN1210-PNH-304 (Safety Set) mit Ravulizumab bzw. bis Woche 12 (Tag 84) der Studie M07-005 (ITT-Population) mit Eculizumab

Statistik	ALXN1210-PNH-304 [a]						M07-005 [b] (N = 7)	
	Kohorte 1: Komplementinhibitor-naiv (N = 4)		Kohorte 2: Mit Eculizumab vorbehandelt (N = 8)		Gesamt (N = 12)			
	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)
Patienten mit therapieassoziierten schweren unerwünschten vaskulären Ereignissen	1	1 (25,0)	0	0 (0,0)	1	1 (8,3)	–	–
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1	1 (25,0)	0	0 (0,0)	1	1 (8,3)	–	–
Gerätebezogene Thrombose	1	1 (25,0)	0	0 (0,0)	1	1 (8,3)	–	–
Thrombotisches Ereignis	–	–	–	–	–	–	0	0 (0,0)

Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (engl. major adverse vascular event, MAVE) wurden gemäß MedDRA Terminologie in Systemorganklasse (SOC) und bevorzugten Term (PT) kodiert. Patienten mit mehreren Ereignissen pro Kategorie (SOC, PT) wurden in der betreffenden Kategorie nur einmal gezählt.

a: Es wurde die MedDRA Terminologie Version 23.0 verwendet.

b: Es wurde die MedDRA Terminologie Version 13.0 verwendet.

E: Ereignis.

In Tabelle 4-72 ist das Auftreten von schweren unerwünschten vaskulären Ereignissen (engl. major adverse vascular events, MAVE) nach SOC und PT bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) der Studie ALXN1210-PNH-304 mit Ravulizumab bzw. bis Woche 12 (Tag 84) der Studie M07-005 mit Eculizumab dargestellt. Bei Komplementinhibitor-naiven Patienten der Kohorte 1 der Studie ALXN1210-PNH-304 wurde bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode bei Patient 0427-501 (1/4 Patienten; 25 %) das Auftreten einer gerätebezogenen Thrombose an Tag 44 sowie am gleichen Tag ein septischer Schock und ein multiples Organversagen festgestellt. Die festgestellte gerätebezogene Thrombose erfüllte die Kriterien, um als MAVE kategorisiert zu werden. Der gleiche Patient erlitt einen Tag zuvor eine gerätebezogene Sepsis und eine Staphylokokkeninfektion. Bei keinem weiteren Patienten der Kohorte 1 und auch bei keinem der mit Eculizumab vorbehandelten Patienten der Kohorte 2 (0/8 Patienten; 0 %) der Studie ALXN1210-PNH-304 trat ein MAVE zum Ende der initialen Evaluationsperiode auf. Bei den Patienten der Studie M07-005 trat bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode ebenfalls kein MAVE auf (0/7 Patienten).

Immunogenität

Tabelle 4-73: Immunogenität bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183, Woche 26) der Studie ALXN1210-PNH-304 (Safety Set) mit Ravulizumab bzw. bis Woche 12 (Tag 84) der Studie M07-005 (ITT-Population) mit Eculizumab

Statistik	ALXN1210-PNH-304 [a]			M07-005 [b] (N = 7)
	Kohorte 1: Komplementinhibitor-naiv (N = 4)	Kohorte 2: Mit Eculizumab vorbehandelt (N = 8)	Gesamt (N = 12)	
Baseline	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tag 28	–	–	–	0 (0,0)
Tag 71	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Tag 84	–	–	–	0 (0,0)
Tag 127	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–
Tag 183	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–

Der prozentuale Anteil basiert auf der Gesamtzahl der Patienten in jeder Gruppe.

a: Baseline-Werte wurden an dem Tag der ersten Infusion (Tag 1) vor der ersten Gabe der Studienmedikation erhoben. Nur ADA-positive (engl. anti-drug antibodies) Proben sollten auf neutralisierende Antikörper gegen die Studienmedikation getestet werden.

b: Baseline-Werte wurden an dem Tag der ersten Infusion (Tag 0) vor der ersten Gabe der Studienmedikation erhoben. Das Testergebnis wurde bei einem HAHA-Titer (engl. human anti-human antibodies, anti-h5Gl.1-mAb) von < 1,3 µg/mL negativ gewertet.

In Tabelle 4-73 ist die Anzahl und der Anteil an Patienten mit positivem Testergebnis für ADA (engl. anti-drug antibodies) bzw. HAHA (engl. human anti-human antibodies) bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) der Studie ALXN1210-PNH-304 mit Ravulizumab bzw. bis Woche 12 (Tag 84) der Studie M07-005 mit Eculizumab dargestellt. Für

Komplementinhibitor-naive Patienten der Kohorte 1 der Studie ALXN1210-PNH-304 wurde zur Baseline kein Patient (0/4 Patienten) positiv auf ADA getestet. Über den Verlauf der Studie wurde auch unter der Behandlung mit Ravulizumab weiterhin bei keinem dieser Patienten (0/4 Patienten) ein positives ADA-Testergebnis einer Serumprobe verzeichnet. In der Kohorte 2 der mit Eculizumab vorbehandelten Patienten wurde ebenfalls zur Baseline bei keinem der Patienten (0/8 Patienten) eine Serumprobe positiv auf ADA getestet. Auch in Kohorte 2 wurde über den weiteren Verlauf der Studie bis Tag 183 unter der Therapie mit Ravulizumab bei keinem Patienten (0/8 Patienten) ADA in den Serumproben gemessen.

In der Studie M07-005 lagen zur Baseline bei keinem Patienten (0/7 Patienten) positive HAHA-Testergebnisse vor. Auch über den Verlauf der Studie an den Tagen 28 und 84 wurde kein Patient positiv auf HAHA getestet.

Gesamtschau der Ergebnisse

Über den 26-wöchigen Verlauf der initialen Evaluationsperiode traten bis zum Tag 183 der Studie ALXN1210-PNH-304 bei 83,3 % der Patienten der Gesamtpopulation (10/12 Patienten) insgesamt 47 unerwünschte Ereignisse (UE) auf. Darüber hinaus wurden 7 schwerwiegende UE (SUE) bei insgesamt 25 % der Patienten (3/12 Patienten) der Studie dokumentiert. Keines der SUE wurde als mit der Ravulizumab-Therapie in Zusammenhang stehend eingeschätzt. Bei 75 % der Komplementinhibitor-naiven Patienten (3/4 Patienten) der Kohorte 1 wurde unter Behandlung mit Ravulizumab mindestens ein UE beobachtet. Lediglich eines dieser Ereignisse wurde als wahrscheinlich therapieassoziiert eingeschätzt (1/4 Patienten; 25 %), während 12 Ereignisse (3/4 Patienten; 75 %) als nicht therapieassoziiert eingeschätzt wurden. Bei 87,5 % der mit Eculizumab vorbehandelten Patienten (7/8 Patienten) der Kohorte 2 traten insgesamt 34 UE auf. Nur 5 dieser Ereignisse (3/8 Patienten; 37,5 %) standen laut Einschätzung des Prüfarztes möglicherweise im Zusammenhang mit der Therapie unter Ravulizumab. Insgesamt wurden 29 UE in Kohorte 2 (7/8 Patienten; 87,5 %) als nicht therapieassoziiert eingeschätzt.

Im Vergleich dazu traten bei allen Patienten (7/7 Patienten; 100 %) der Studie M07-005 über die 12-wöchige Behandlungsphase insgesamt 69 UE auf. Ein Zusammenhang mit der Therapie unter Eculizumab wurde bei 28,6 % der Patienten (2/7 Patienten) als wahrscheinlich eingeschätzt, bei 42,9 % der Patienten (3/7 Patienten) lag laut Einschätzung des Prüfarztes ein möglicher Zusammenhang vor. Darüber hinaus wurden unter der Behandlung mit Eculizumab bei 28,6 % der Patienten (2/7 Patienten) insgesamt 12 SUE beobachtet. Hiervon wurden die SUE eines Patienten (1/7 Patienten; 14,3 %) als mit der Therapie in Zusammenhang stehend eingeschätzt.

Damit traten über die 12 Wochen der Behandlungsphase der Studie M07-005 unter der Behandlung mit Eculizumab deutlich mehr UE und SUE auf als in den 26 Wochen der initialen Evaluationsperiode der Studie ALXN1210-PNH-304 unter der Behandlung mit Ravulizumab. Die häufigsten UE unter der Behandlung mit einem der beiden Komplementinhibitoren waren Kopfschmerzen, abdominelle Schmerzen, Nasopharyngitis, Fieber, Infektion der oberen Atemwege und Husten.

Sowohl unter der Behandlung mit Ravulizumab, wie auch unter der Behandlung mit Eculizumab traten keine als mit der Therapie in Zusammenhang stehend eingeschätzten schweren unerwünschten vaskulären Ereignisse (engl. major adverse vascular events, MAVE) auf. Es kam lediglich bei einem Komplementinhibitor-naiven Patienten der Kohorte 1 (1/4 Patienten; 25 %) in der Studie ALXN1210-PNH-304 unter Behandlung mit Ravulizumab zu einer gerätebezogenen Thrombose, die den Kriterien eines MAVE entsprach. Dieser Patient erlitt einen Tag zuvor eine gerätebezogene Sepsis sowie eine Staphylokokken-Infektion.

Sowohl in der Kohorte 1 wie auch in Kohorte 2 der Studie ALXN1210-PNH-304 wurden unter der Behandlung mit Ravulizumab bei keinem Patienten (0/4 Patienten bzw. 0/8 Patienten) Antikörper gegen die Studienmedikation nachgewiesen. Auch in der Studie M07-005 wurden unter der Therapie mit Eculizumab bei keinem Patienten (0/7 Patienten) Antikörper gegen die Studienmedikation beobachtet.

4.3.2.3.3.7 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Zu bewertendes Arzneimittel Ravulizumab

1. Studie ALXN1210-PNH-304 (59, 115-118)

Zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab

2. Studie M07-005 (19, 33, 119-122)

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ravulizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet basiert auf der einarmigen, offenen klinischen Phase 3-Studie ALXN1210-PNH-304, in der pädiatrische PNH-Patienten mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab behandelt wurden, sowie der einarmigen, offenen klinischen Phase 1/2-Studie M07-005, in welcher pädiatrische PNH-Patienten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab therapiert wurden.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab wurde in einem deskriptiven Vergleich mit Eculizumab anhand der Ergebnisse der Studien ALXN1210-PNH-304 und M07-005 bewertet. Der Vergleich bezieht sich vornehmlich auf die vor Studienbeginn nicht mit einem Komplementinhibitor behandelten Patienten (Komplementinhibitor-naive Patienten) in der Kohorte 1 der Studie ALXN1210-PNH-304 mit der vollständig Komplementinhibitor-naiven Studienpopulation der Studie M07-005. 4 Patienten konnten in die Kohorte 1 der Studie ALXN1210-PNH-304 und 7 Patienten in die Studie M07-005 eingeschlossen werden. Zudem gab es in der Studie ALXN1210-PNH-304 eine zweite Kohorte pädiatrischer Patienten, welche zuvor für mindestens sechs Monate mit Eculizumab behandelt worden waren, welche aus 8 Patienten bestand. Anhand dieser Kohorte mit Patienten, welche eine Umstellung ihrer Behandlung von Eculizumab auf Ravulizumab erfuhren, wurde zusätzliche Evidenz der Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab generiert. Für diese Kohorte 2 liegen jedoch keine adäquaten Vergleichsdaten für die zweckmäßige Vergleichstherapie vor, sodass die Ergebnisse der Kohorte 2 im Nutzendossier ergänzend deskriptiv dargestellt wurden. Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab wurde schließlich auf Basis des deskriptiven Vergleichs der Studien ALXN1210-PNH-304 und M07-005 abgeleitet.

Evidenzstufen

Aufgrund der geringen Patientenzahl der sehr seltenen Erkrankung PNH, die im pädiatrischen Alter mit nur etwa 5 % der Patientenpopulation noch deutlich seltener auftritt als im Erwachsenenalter (54, 132), sind die Studien ALXN1210-PNH-304 und M07-005 als einarmige, offene, multizentrische Interventionsstudien konzipiert und durchgeführt worden. Auf Basis der Klassifizierung der Evidenzstufen in der G-BA-Verfahrensordnung werden die Studien ALXN1210-PNH-304 und M07-005 der Evidenzstufe IV („Fallserien und andere nicht vergleichende Studien“) zugeordnet. Randomisierte, direkt vergleichende Studien der Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab sind für das Anwendungsgebiet PNH bei pädiatrischen Patienten nicht verfügbar.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet werden PNH-Patienten unterhalb von 18 Jahren betrachtet. In der Studie ALXN1210-PNH-304 mit Ravulizumab konnten insgesamt 12 pädiatrische Patienten (Kohorte 1: 4 Patienten, Kohorte 2: 8 Patienten) bzw. in der Studie M07-005 mit Eculizumab 7 pädiatrische Patienten eingeschlossen werden. Aufgrund der sehr ähnlichen demografischen sowie krankheitsspezifischen Patientencharakteristika wäre ein weiterführender indirekter bzw. adjustierter Vergleich von Kohorte 1 der Studie ALXN1210-PNH-304 mit der Gesamtpopulation der Studie M07-005 theoretisch denkbar gewesen. Da in

der Kohorte 1 der Studie ALXN1210-PNH-304 aber nur 4 Patienten eingeschlossen sind, ist ein solcher Vergleich aufgrund der geringen Studienpopulationsgröße statistisch nicht möglich.

Da aufgrund der Seltenheit der Erkrankung PNH bei Kindern weder direkt vergleichende Studien durchgeführt wurden, noch die Erstellung eines indirekten Vergleiches basierend auf den vorliegenden einarmigen Studien ALXN1210-PNH-304 und M07-005 möglich war, wurden die Aussagen über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab in diesem Nutzendossier anhand eines deskriptiven Vergleichs dieser beiden einarmigen Studie getroffen. Dabei handelt es sich somit um die bestverfügbare Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet. Darüber hinaus ist zu beachten, dass die Durchführung pädiatrischer Studien im Rahmen von Indikationen für sehr seltene Krankheiten, welche nur zu einem geringen Anteil Kinder betreffen, generell eine Ausnahme darstellt. Laut Verfahrensordnung des G-BA sind beim Fehlen von Studien höchster Evidenzstufe Nachweise der best verfügbaren Evidenz einzureichen (107). Dieser Anforderung ist die Alexion Pharma Germany GmbH mit der im Nutzendossier vorgelegten Evidenz in vollem Umfang nachgekommen.

Verzerrungspotenzial und Aussagekraft der Nachweise basierend auf deskriptiven Vergleichen

Aufgrund des einarmigen, offenen Designs der Studien ALXN1210-PNH-304 und M07-005 liegen potenziell bereits zur Baseline hinsichtlich sowohl demografischer als auch für PNH krankheitsspezifischer Charakteristika Unterschiede zwischen den zu vergleichenden Patientenpopulationen vor. Somit besteht für einen naiven Vergleich der Behandlungen auf Studien- sowie auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial (133-135). Aus diesem Grund wurden im vorliegenden Nutzendossier keine statistischen Analysen zu den Unterschieden zwischen den Behandlungen auf Basis der Ergebnisse der individuellen Studien vorgenommen. Wie anhand der demografischen sowie krankheitsspezifischen Patientencharakteristika beschrieben, zeigen sich sehr hohe Ähnlichkeiten der Komplementinhibitor-naiven Studienpopulationen von ALXN1210-PNH-304 (Kohorte 1) und M07-005. Diese studienindividuellen Ergebnisse wurden im Rahmen eines deskriptiven Vergleichs im Nutzendossier beschrieben, um eine vollumfängliche Darstellung der Ergebnisse der eingeschlossenen Studien zu gewährleisten. Somit ist in diesem Nutzendossier eine ausführliche Darstellung der best verfügbaren Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet gezeigt.

Art und Häufigkeit der Erkrankung PNH

Bei PNH handelt es sich um eine sehr seltene Erkrankung, die im pädiatrischen Alter mit nur etwa 5 % der Patientenpopulation noch deutlich seltener auftritt als im Erwachsenenalter (54, 132), sodass die Zahl der Patienten zur Untersuchung der Wirksamkeit von Ravulizumab bzw. Eculizumab in den genannten klinischen Studien besonders stark limitiert war. Wie bei einer seltenen Erkrankung üblich, existieren zudem nur wenige geeignete Studienzentren, welche eine adäquate Studiendurchführung gewährleisten können. Außerdem handelt es sich bei unbehandelten Patienten mit einer hämolytischen PNH meist um schwerstkranke Patienten, welche sich häufig in einem kritischen Zustand befinden und meist schwere Symptome wie

starke abdominelle Schmerzen, Atemnot, Blutarmut und eine ausgeprägte Fatigue aufweisen sowie gehäuft von lebensbedrohlichen thrombotischen Ereignissen betroffen sind. Die Patienten bedürfen daher einer sofortigen Behandlung. Generell ist die Generierung klinischer Evidenz aufgrund der Seltenheit und des kritischen Verlaufs der Erkrankung PNH somit deutlich erschwert.

Vergleichbarkeit der Studiendesigns

Die Studie ALXN1210-PNH-304 mit Ravulizumab und die Studie M07-005 mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab waren offene, einarmige, multizentrische Studien mit einer bis zu vier Wochen (ALXN1210-PNH-304) bzw. bis zu zwei Wochen (M07-005) andauernden Screening-Phase, einer 26-wöchigen initialen Evaluationsperiode (ALXN1210-PNH-304) bzw. einer 12-wöchigen Behandlungsphase (M07-005) und einer bis zu vier Jahre langen Extensionsperiode (ALXN1210-PNH-304) bzw. einer Follow-up Phase mit Einschluss der Patienten in das internationale PNH-Register (M07-005). In der Studie ALXN1210-PNH-304 wurden Komplementinhibitor-naive, pädiatrische PNH-Patienten (Kohorte 1) und pädiatrische PNH-Patienten, welche zuvor mit Eculizumab behandelt worden waren (Kohorte 2), untersucht. In der Studie M07-005 wurden ausschließlich Komplementinhibitor-naive pädiatrische PNH-Patienten betrachtet. In beiden Studien (ALXN1210-PNH-304, Kohorte 1 bzw. M07-005) wurden somit jeweils Komplementinhibitor-naive Patienten unterhalb von 18 Jahren untersucht. Die Patienten erhielten jeweils eine Therapie mit Ravulizumab bzw. Eculizumab gemäß der Produktinformationen und gleichzeitig alle von klinischen Experten empfohlenen supportiven Behandlungen. In der Studie ALXN1210-PNH-304 wurde die Mehrzahl der Patienten in europäischen Studienzentren (inkl. westrussischen Studienzentren) untersucht und behandelt (ALXN1210-PNH-304: 9/12 Patienten, 75,0 %). In der Studie M07-005 erfolgte die Untersuchung der Patienten (7/7 Patienten, 100,0 %) ausschließlich in Zentren in den USA, wobei der Versorgungsstandard nordamerikanischer Patienten als dem der europäischen Patienten als sehr ähnlich angesehen werden kann.

In der pädiatrischen PNH-Studie ALXN1210-PNH-304 mit Ravulizumab konnten insgesamt 12 Patienten (Kohorte 1: 4 Patienten, Kohorte 2: 8 Patienten) bzw. in der pädiatrischen PNH-Studie M07-005 mit Eculizumab 7 Patienten eingeschlossen werden. Die Anzahl der Studienteilnehmer bzw. der in den Analysen berücksichtigten Patienten ist somit jeweils zwischen den Studien vergleichbar gering. Die Auswahl und die Operationalisierung der im Nutzendossier verglichenen Endpunkte ebenfalls sehr ähnlich. So wurde in beiden genannten Studien die hämolytische Aktivität des Patienten anhand des LDH-Spiegels bestimmt und die Inzidenz von Durchbruchhämolysen sowie die Gesamtzahl transfundierter Erythrozytenkonzentrate (EK) erhoben. Weiterhin wurden in beiden Studien die Inzidenz von unerwünschten und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und das Auftreten schwerer unerwünschter vaskulärer Ereignisse (engl. major adverse vascular event, MAVE) untersucht.

Qualität der eingeschlossenen Studien

Die klinischen Studien ALXN1210-PNH-304 und M07-005 wurden nach bester klinischer Praxis gemäß den Vorgaben des jeweiligen Studienprotokolls durchgeführt. Alle Patienten

wurden gemäß der Produktinformation für Ultomiris® (Ravulizumab) bzw. für Soliris® (Eculizumab) im Anwendungsgebiet PNH und daher entsprechend der klinischen Praxis behandelt. Sowohl in der Ravulizumab-Studie ALXN1210-PNH-304 als auch in der Eculizumab-Studie M07-005 erhielten alle Patienten alle geplanten Infusionen. Somit war das in den Studien untersuchte Therapieregime sowie die Intervention in den Studien zur Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab bzw. mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab vergleichbar und die Studienteilnehmer zeigten in beiden Studien eine vergleichbare und hohe Adhärenz (engl. patient compliance) hinsichtlich der Studienmedikation. Dies ermöglichte eine adäquate und umfassende Darlegung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab. Es wurden jeweils alle Patienten des FA-Sets bzw. der ITT-Population in die Analysen eingeschlossen, sodass das ITT-Prinzip in jeder Studie adäquat umgesetzt wurde. Zudem liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Die Ein- und Ausschlusskriterien waren in beiden genannten Studien klar definiert und weitestgehend übereinstimmend zwischen den Studien.

Um eine adäquate Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet der chronischen Erkrankung PNH zu gewährleisten, wurde die initiale Evaluationsperiode in der Studie ALXN1210-PNH-304 mit einer Dauer von 26 Studienwochen durchgeführt. Die Studiendauer von 26 Behandlungswochen ist für die Bewertung des Zusatznutzens der Behandlung mit Ravulizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet PNH als ausreichend lang zu bewerten. Die Studie M07-005 mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab weist mit 12 Behandlungswochen im Vergleich zu der Studie M07-005 eine geringere Studienlänge auf. Dennoch können für einige Endpunkte adäquat Vergleiche gezogen werden. Beispielsweise lagen unter der Therapie mit Ravulizumab nach einem entsprechend längeren Behandlungszeitraum weniger unerwünschte Ereignisse vor. Aus den genannten Gründen ist die Studienqualität im Hinblick auf Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität der beiden herangezogenen Studien als hoch einzuschätzen.

Vergleichbarkeit der in den Studien untersuchten Patienten und Therapieregime

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab wurde wie zuvor beschrieben in der Ravulizumab-Studie ALXN1210-PNH-304 bei Komplementinhibitor-naiven (Kohorte 1) als auch für mindestens sechs Monate entsprechend der Produktinformation mit Eculizumab vorbehandelten (Kohorte 2) pädiatrischen Patienten (< 18 Jahre) mit PNH untersucht. Die Wirksamkeit und Sicherheit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab wurde in der Studie M07-005 hingegen ausschließlich bei Komplementinhibitor-naiven pädiatrischen Patienten (2 Jahre bis < 18 Jahre) mit PNH betrachtet. Dabei ist insbesondere die Kohorte 1 der Studie ALXN1210-PNH-304 vergleichbar mit der Gesamtpopulation der Studie M07-005, da es sich wie beschrieben jeweils um Komplementinhibitor-naive Patienten handelt. Die Patienten wiesen somit durch ihre zur Baseline behandlungsbedürftige hämolytische PNH vergleichbare krankheitsbezogene Charakteristika auf, wie zum Beispiel einen ähnlichen LDH-Spiegel oder PNH-Klongröße. Alle Populationen der in den Studien untersuchten Patienten zeigten zudem zur Baseline vergleichbare demografische Charakteristika in Bezug auf Alter, Gewicht, Körpergröße und BMI: Das durchschnittliche Alter zu Behandlungsbeginn der

Gesamtpopulationen beider Studien lag mit 14,4 Jahren (ALXN1210-PNH-304) bzw. 15,0 Jahren (M07-005) sehr nahe beieinander. Auch das durchschnittliche Körpergewicht zur Baseline mit 56,31 kg (ALXN1210-PNH-304) bzw. mit 59,19 kg (M07-005) und die durchschnittliche Körpergröße zur Baseline mit 161,74 cm (ALXN1210-PNH-304) bzw. 161,43 cm (M07-005) waren zwischen den Patientenpopulationen beider Studien sehr ähnlich.

In beiden Studien war die Mehrzahl der Patienten zudem weiß. In der Studie ALXN1210-PNH-304 waren 7/12 Patienten (58,3 %) der Gesamtpopulation weiß, wobei von 2/12 Patienten (16,7 %) der ethnische Hintergrund jedoch nicht berichtet wurde. In der Kohorte 1 der Ravulizumab-Studie waren alle Patienten (4/4 Patienten, 100,0 %) weiß. In der Studie M07-005 waren 5/7 Patienten (71,4 %) weiß. Zudem bestanden vergleichbare Ein- und Ausschlusskriterien zur Aufnahme eines Patienten in die beiden genannten Studien. Wie oben bereits dargelegt, war das in den Studien untersuchte Therapieregime sowie die Intervention in den Studien zur Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab bzw. mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab vergleichbar und erfolgte jeweils gemäß der jeweiligen Produktinformation. Zudem wurden supportive Maßnahmen in ihrer Art und ihrem Umfang in beiden genannten Studien in Übereinstimmung mit der aktuellen medizinischen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) zur Behandlung der PNH sowie mit nationalen und internationalen klinischen Experten gewährleistet (10, 129-131).

Validität der Endpunkte

Eine ausführliche Darstellung der Patientenrelevanz und Validität der erhobenen Endpunkte ist im Abschnitt 4.2.5.2 „Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien“ gezeigt. Der Endpunkt Hämolyse, gemessen anhand der Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline, bildet als standardisiert bestimmter, biochemischer Parameter das charakteristische Merkmal der PNH sowie die direkte Konsequenz des Pathomechanismus ab und gibt Auskunft über die hämolytische Aktivität des Patienten. 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: Definiert als die Kombination der vom Prüfarzt ermittelten, PNH-spezifischen Symptomatik und dem biochemischen Parameter der Hämolyse, dem LDH-Wert, können anhand von Durchbruchhämolysen in der klinischen Praxis gezielte Entscheidungen über einen zusätzlichen patientenindividuellen supportiven Therapiebedarf getroffen werden. Damit ist auch der Endpunkt Durchbruchhämolyse ein valider Endpunkt zur Bewertung der Wirksamkeit von Ravulizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet PNH. Durch die Hemmung der hämolytischen Aktivität sowie von Durchbruchhämolysen kann das Auftreten von schwerwiegenden Symptomen und Folgeschäden der PNH vermieden werden.

Auch die Endpunkte Transfusionsvermeidung, Stabilisierung des an Erythrozyten gebundenen Hämoglobins im Blut (Hämoglobin-Stabilisierung) und Fatigue repräsentieren charakteristische, mit PNH assoziierte Komplikationen und Symptome und stellen somit ebenfalls valide Endpunkte zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Ravulizumab im Anwendungsgebiet PNH dar. Eine Transfusionsbedürftigkeit bedeutet eine

große Bürde für PNH-Patienten, welche mit diversen, teilweise lebensbedrohlichen Komplikationen wie bakteriellen oder viralen Infektionen sowie allergischen oder anderen Transfusionsreaktionen verbunden sein kann. Dabei weisen pädiatrische Patienten eine erhöhte Inzidenz von Transfusionsreaktionen gegenüber erwachsenen Patienten auf, wodurch die Transfusionsvermeidung bei Kindern sogar noch bedeutsamer ist, als dies bereits bei Erwachsenen der Fall ist (65). Bei der Hämoglobin-Stabilisierung handelt es sich wiederum um einen validen biochemischen Parameter zur Bestimmung der Schwere einer Anämie. Zur Erfassung von Fatigue wurde mit dem Peds-FACIT-Fatigue ein validiertes und anerkanntes generisches Messinstrument eingesetzt. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung PNH ist eine Validierung dieses Messinstrumentes speziell für den Einsatz bei PNH-Patienten nach den höchsten methodischen Standards nicht möglich. Dennoch wurde dieser Fragebogen schon häufig erfolgreich in der Indikation PNH eingesetzt, um dieses relevante und wichtige Symptom und damit verbunden den Gesundheitszustand von PNH-Patienten adäquat abzubilden (21, 22) (96, 97).

Schließlich wurden ebenfalls verschiedene Sicherheitsendpunkte erfasst, welche durch ihre standardisierte Erhebung eine hohe Validität besitzen. Dazu zählen die Bestimmung der Inzidenz von unerwünschten sowie schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Zusammenfassend ist die Validität der im vorliegenden Nutzendossier dargestellten Endpunkte als hoch einzuschätzen.

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 der einarmigen, offenen, klinischen Phase 3-Studie ALXN1210-PNH-304, in welcher pädiatrische PNH-Patienten mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab behandelt wurden, sowie der einarmigen, offenen, klinischen Phase 1/2-Studie M07-005, in der pädiatrische PNH-Patienten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab behandelt wurden. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab wurde durch einen deskriptiven Vergleich mit Eculizumab anhand der Ergebnisse der vorgenannten Studien ALXN1210-PNH-304 und M07-005 bewertet und der Zusatznutzen von Ravulizumab dementsprechend abgeleitet.

Tabelle 4-74 gibt einen Überblick über alle im Dossier eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkte aus der Studie ALXN1210-PNH-304 mit Ravulizumab bzw. aus der Studie M07-005 mit Eculizumab. Für den deskriptiven Vergleich wurden die Endpunkte herangezogen, die sowohl in der Ravulizumab-Studie als auch in der Eculizumab-Studie erhoben wurden. Endpunkte, welche nur in der Studie ALXN1210-PNH-304 erhoben wurden, wurden ergänzend zur Beschreibung der Wirksamkeit von Ravulizumab dargestellt.

Tabelle 4-74: Übersicht aller im Dossier eingeschlossenen Studienendpunkte mit Ravulizumab und Eculizumab (zweckmäßige Vergleichstherapie) aus weiteren Untersuchungen

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	ALXN1210-PNH-304	M07-005
Mortalität	Tod	Inzidenz von Tod	X	X
Morbidität	Hämolyse	Veränderung des LDH-Spiegels	X[2]	X[2]
		Patientenanteil mit LDH-Normalisierung	X[2]	–
	Durchbruchhämolyse	Inzidenz von Durchbruchhämolysen	X[2]	X[V]
	Transfusionsvermeidung	Gesamtzahl transfundierter EK	X[2]	X[V]
		Patientenanteil mit Transfusionsvermeidung	X[2]	–
	Hämoglobin-Stabilisierung	Veränderung des Hämoglobin-Spiegels	X[2]	–
		Patientenanteil mit Hämoglobin-Stabilisierung	X[2]	–

Kategorie	Endpunkt	Operationalisierung	ALXN1210-PNH-304	M07-005
	Fatigue	Veränderung des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes	X[2]	–
		Patientenanteil mit einer klinisch relevanten Verbesserung im Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert	X[2]	–
Lebensqualität	–	–	–	–
Sicherheit	UE und SUE	Inzidenz von UE und SUE	X	X
	Immunogenität	ADA/HAHA	X	X
PK/ PD Parameter [a]	PK Parameter	Maximale Serumkonzentration und Serumkonzentration von Ravulizumab am Ende eines Dosierungsintervalls	X[1]	X[1]
	PD Parameter	Serumkonzentration von freiem Komplementfaktor C5	X[1]	–

X: Endpunkt wurde erhoben; X1: primärer Endpunkt; X2: sekundärer Endpunkt; XV: andere Variable.

a: Die Ergebnisse zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik sind in Modul 2 dargestellt.

ADA: Anti-drug Antikörper; EK: Erythrozytenkonzentrate; UE: Unerwünschtes Ereignis; HAHA: Human anti-human Antikörper; LDH: Laktatdehydrogenase; PK: Pharmakokinetik; PD: Pharmakodynamik; SUE: Schwerwiegendes UE.

Morbidität

Hämolyse

Tabelle 4-75: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt Hämolyse der Kategorie Morbidität der Studien ALXN1210-PNH -304 (Ravulizumab) und M07-005 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab)

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-PNH -304 [a]		Eculizumab M07-005 [b] (N = 7)	Behandlungs-effekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	Kohorte 1 (N = 4)	Kohorte 2 (N = 8)			
Hämolyse (Kategorie Morbidität)					
Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline					
LDH-Spiegel zur Baseline (U/L)					
Deskriptiver Vergleich	n = 4 Mittelwert	n = 8 Mittelwert	n = 7 Mittelwert	–	

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-PNH -304 [a]		Eculizumab M07-005 [b] (N = 7)	Behandlungs-effekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	Kohorte 1 (N = 4)	Kohorte 2 (N = 8)			
Hämolyse (Kategorie Morbidität)					
	= 961,4 SD = 874,3 Median = 565,9 Min; Max = 444; 2269,7	= 262,8 SD = 106,0 Median = 251,5 Min; Max = 140,5; 487	= 1019,6 SD = 967,3 Median = 651,0 Min; Max = 308; 3144		Zusatznutzen nicht belegt
Absolute Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline an Tag 99 / Tag 84 (U/L) [c]					
Deskriptiver Vergleich	n = 2 Mittelwert = -320,4 SD = 53,6 Median = -320,4 Min; Max = -358,3; -282,5 95 %-KI = [-802,0; 161,2]	n = 8 Mittelwert = -31,9 SD = 72,9 Median = -3,8 Min; Max = -202; 13 95 %-KI = [-92,8; 29,1]	n = 7 Mittelwert = -771,1 SD = 914,2 Median = -467,0 Min; Max = -2768; -103 95 %-KI = [-1602,7; 60,4] p-Wert: 0,0638	–	
Prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline an Tag 99 / Tag 84 [c]					
Deskriptiver Vergleich	n = 2 Mittelwert = -57,0 SD = 12,7 Median = -57,0 Min; Max = -65,9; -48,0 95 %-KI = [-171,0; 57,0]	n = 8 Mittelwert = -7,3 SD = 16,2 Median = -2,0 Min; Max = -41,5; 4,7 95 %-KI = [-20,8; 6,3]	n = 7 Mittelwert = -64,7 SD = 19,3 Median = -66,7 Min; Max = -88,0; -33,4	–	
Absolute Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline an Tag 183 (U/L)					
Deskriptiver Vergleich	n = 4 Mittelwert = -640,4 SD = 988,7 Median = -339,9 Min; Max =-2074,7; 193 95 %-KI = [-2213,6; 932,8]	n = 7 Mittelwert = 5,1 SD = 150,7 Median = -9,5 Min; Max = -201; 306,5 95 %-KI = [-134,2; 144,5]	–	–	
Prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline an Tag 183					

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-PNH -304 [a]		Eculizumab M07-005 [b] (N = 7)	Behandlungs-effekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	Kohorte 1 (N = 4)	Kohorte 2 (N = 8)			
Hämolyse (Kategorie Morbidität)					
Deskriptiver Vergleich	n = 4 Mittelwert = -42,1 SD = 59,0 Median = -60,2 Min; Max = -91,4; 43,5 95 %-KI = [-136,0; 51,8]	n = 7 Mittelwert = 4,7 SD = 44,7 Median = -4,6 Min; Max = -41,3; 100,7 95 %-KI = [-36,7; 46,0]	–	–	Zusatznutzen nicht belegt
Patientenanteil mit LDH-Normalisierung [d]					
Anteil der Patienten mit LDH-Normalisierung zur Baseline (LDH ≤ 1,5-fach ULN)					Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	0 % (0/4 Patienten)	87,5 % (7/8 Patienten)	–	–	
Anteil der Patienten mit LDH-Normalisierung an Tag 183 (LDH ≤ 1,5-fach ULN)					
Deskriptiver Vergleich	75 % (3/4 Patienten)	85,7 % (6/7 Patienten)	–	–	

Die absolute und prozentuale Veränderung zur Baseline ist nur für Patienten dargestellt, von denen zur Baseline und zur jeweiligen Studienvisite Daten vorlagen.

a: Die Baseline war definiert als der Mittelwert aller verfügbaren Messungen vor der ersten Dosis Ravulizumab. Exakte 95 %-Konfidenzintervalle (KI) wurden mittels unbedingter Methode berechnet. Der Tag der ersten Dosis Ravulizumab markierte den Tag 1.

b: Baseline-Werte wurden an dem Tag der ersten Infusion (Tag 0) vor Gabe der ersten Dosis Eculizumab erhoben. Die Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline wurde durch ein gemischtes Modell (engl. mixed model, MM) mit der Zeit als festem Effekt und dem Patienten als zufälligem Effekt analysiert, auf dessen Basis das 95 %-KI und der p-Wert berechnet wurden. Der Tag der ersten Dosis Eculizumab markierte den Tag 0.

c: Die absolute und prozentuale Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline an Tag 99 (Studie ALXN1210-PNH-304/Ravulizumab) bzw. Tag 84 (Studie M07-005/Eculizumab) werden miteinander verglichen. Tag 84 ist die letzte Visite der Behandlungsphase in der Studie M07-005.

d: Die ULN der LDH-Konzentration wurde in Abhängigkeit von Parametern wie Alter und Geschlecht des Patienten individuell festgelegt. Die Baseline war definiert als der Mittelwert aller verfügbaren Messungen vor der ersten Dosis Ravulizumab. Der prozentuale Anteil der Patienten basiert auf der Gesamtzahl der zur Visite verfügbaren Patienten jeder Gruppe.

Für den Endpunkt Hämolyse wurde die hämolytische Aktivität eines Patienten in den Studien ALXN1210-PNH-304 (Ravulizumab) und M07-005 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) anhand der Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline sowie in der Studie ALXN1210-PNH-304 weiterhin anhand des Patientenanteils mit einer klinisch relevanten annähernden LDH-Normalisierung (LDH ≤ 1,5-fach ULN, engl. upper limit of normal, Obergrenze des Normalbereichs) bestimmt (Tabelle 4-75). Mit dem Unterschreiten

dieser Schwelle des LDH-Spiegels besteht für die Patienten keine klinisch relevante hämolytische Aktivität mehr. Die Erhebungen wurden in der Ravulizumab-Studie ALXN1210-PNH-304 für Komplementinhibitor-naive Patienten (Kohorte 1) und mit Eculizumab vorbehandelte Patienten (Kohorte 2) durchgeführt.

Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline

Im deskriptiven Vergleich wiesen die Patienten der Kohorte 1 und Kohorte 2 der Ravulizumab-Studie ALXN1210-PNH-304 eine durchschnittliche LDH-Konzentration zur Baseline von 961,4 U/L (SD = 874,3 U/L) bzw. von 262,8 U/L (SD = 106,0 U/L) und die Patienten der Eculizumab-Studie M07-005 von 1019,6 U/L (SD = 967,3) auf. Zum Ende der Studie M07-005 in Woche 12 (Tag 84) wurde unter der Behandlung mit Eculizumab eine durchschnittliche Veränderung der LDH-Konzentration von -771,1 U/L (SD = 914,2 U/L; KI = [-1602,7; 60,4]) bzw. -64,7 % (SD = 19,3 %; Median = -66,7 %) relativ zur Baseline festgestellt. Die Visite der Studie ALXN1210-PNH-304 an Tag 99 (Woche 14) war der zur letzten durchgeführten Visite der Studie M07-005 an Tag 84 (Woche 12) nächstgelegene Zeitpunkt der Datenerhebung. An Tag 99 wurde in der Studie ALXN1210-PNH-304 für die Kohorte 1 eine durchschnittliche Veränderung des LDH-Spiegels von -320,4 U/L (SD = 53,6 U/L; KI = [-802,0; 161,2]) bzw. -57,0 % (SD = 12,7 %; KI = [-171,0; 57,0]) relativ zur Baseline beobachtet. Zum Ende der initialen Evaluationsperiode der Studie ALXN1210-PNH-304 betrug die mittlere Veränderung des LDH-Spiegels unter der Therapie mit Ravulizumab im Vergleich zur Baseline bei Komplementinhibitor-naiven Patienten -640,4 U/L (SD = 988,7 U/L; KI = [-2213,6; 932,8]) bzw. -42,1 % (SD = 59,0 %; KI = [-136,0; 51,8]). Im deskriptiven Vergleich erreichten die Komplementinhibitor-naiven Patienten der Studie ALXN1210-PNH-304 unter der Behandlung mit Ravulizumab damit eine erhebliche sowie ähnliche Reduktion des LDH-Spiegels wie Patienten der Studie M07-005 unter Eculizumab-Therapie. Für mit Eculizumab vorbehandelte Patienten der Studie ALXN1210-PNH-304 lag die Veränderung des LDH-Spiegels an Tag 183 unter Ravulizumab-Therapie bei 5,1 U/L (SD = 150,7 U/L; KI = [-134,2; 144,5]) bzw. 4,7 % (SD = 44,7 %; KI = [-36,7; 46,0]) relativ zur Baseline. Somit konnte der LDH-Spiegel in der Kohorte 2 nach der Umstellung von Eculizumab auf Ravulizumab stabil gehalten werden. Ein Zusatznutzen von Ravulizumab für pädiatrische PNH-Patienten gegenüber Eculizumab ist somit nicht belegt, da die Reduktion des LDH-Spiegels relativ zur Baseline in vergleichbarem Ausmaß erfolgte wie unter Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab.

Patientenanteil mit LDH-Normalisierung

Unter Behandlung mit Ravulizumab wurde bei der Mehrzahl der Patienten der Studie ALXN1210-PNH-304 eine deutliche Reduktion bzw. Stabilisierung der Hämolyse erreicht: Zur Baseline war noch bei keinem der Komplementinhibitor-naiven Patienten (Kohorte 1) ein annähernd normalisierter LDH-Spiegel (LDH ≤ 1,5-fach ULN) beobachtet worden. Zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) erreichten in der Kohorte 1 75 % der Patienten (3/4 Patienten) eine annähernde Normalisierung der LDH-Konzentration und zeigten somit klinisch keine hämolytische Aktivität mehr, was einer deutlichen Verbesserung gegenüber der Baseline entspricht. In der Kohorte der mit Eculizumab vorbehandelten Patienten (Kohorte 2), in welcher zu Beginn der Studie 87,5 % der Patienten (7/8 Patienten) bereits eine annähernde

Normalisierung der LDH-Konzentration aufwiesen, lag an Tag 183 der Studie bei 85,7 % der Patienten (6/7 Patienten) und somit in vergleichbarem Maß eine annähernde Normalisierung des LDH-Spiegels vor. Der Anteil an Patienten mit annähernder Normalisierung des LDH-Spiegels und somit ohne klinisch relevante hämolytische Aktivität konnte nach der Umstellung von Eculizumab auf Ravulizumab stabil gehalten werden. Diese Responderanalyse wurde in der Studie M07-005 nicht durchgeführt. Somit sind für den Patientenanteil mit LDH-Normalisierung keine Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab vorhanden und ein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber Eculizumab ist nicht belegt.

Zusammenfassend dargelegt, wurde bei der Mehrzahl der Komplementinhibitor-naiven Patienten der Studie ALXN1210-PNH-304 unter der Behandlung mit Ravulizumab eine klinisch relevante Hämolyse verhindert. Währenddessen konnte für Patienten, welche mit Eculizumab vorbehandelt worden waren, nach Umstellung auf Ravulizumab entsprechend weiterhin eine stabile Inhibition der Hämolyse erreicht werden. In der Zusammenschau der Ergebnisse ist für den Endpunkt Hämolyse somit ein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber Eculizumab nicht belegbar, da die Reduktion einer klinisch relevanten Hämolyse ebenso erfolgreich und umfänglich bei pädiatrischen PNH-Patienten verläuft wie unter Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab.

Durchbruchhämolyse

Tabelle 4-76: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt Durchbruchhämolyse der Kategorie Morbidität der Studien ALXN1210-PNH-304 (Ravulizumab) und M07-005 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab)

Vergleichsart der Studien	**Ravulizumab ALXN1210-PNH -304**		**Eculizumab M07-005 [c] (N = 7)**	**Behandlungs-effekt**	**Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene**
	Kohorte 1 [a] (N = 4)	**Kohorte 2 [b] (N = 8)**			
Durchbruchhämolyse (Kategorie Morbidität)					
Inzidenz von Durchbruchhämolysen					
Anteil der Patienten mit Durchbruchhämolyse bis Ende der initialen Evaluationsperiode [d]					Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	0 % (0/4 Patienten)	0 % (0/8 Patienten)	0 % (0/7 Patienten)	–	

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-PNH -304		Eculizumab M07-005 [c] (N = 7)	Behandlungs-effekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	Kohorte 1 [a] (N = 4)	Kohorte 2 [b] (N = 8)			
Durchbruchhämolyse (Kategorie Morbidität)					
a: Durchbruchhämolyse wurde für Kohorte 1 definiert als mindestens ein neu auftretendes oder sich verschlechterndes Symptom oder Anzeichen einer intravaskulären Hämolyse (Fatigue, Hämoglobinurie, abdomineller Schmerz, Kurzatmigkeit (Dyspnoe), Anämie (Hämoglobinkonzentration < 10 g/dL), ein schweres unerwünschtes vaskuläres Ereignis (inkl. Thrombose), Dysphagie oder erektile Dysfunktion) bei Vorliegen eines um das ≥ 2-fache der ULN erhöhten LDH-Spiegels nach vorheriger LDH-Reduktion auf < 1,5-fach ULN unter Therapie. b: Durchbruchhämolyse wurde für Kohorte 2 definiert als mindestens eines dieser neu auftretenden oder sich verschlechternden Symptome oder Anzeichen einer intravaskulären Hämolyse bei Vorliegen eines um das ≥ 2-fache der ULN erhöhten LDH-Spiegels. c: Das Auftreten von Durchbruchhämolysen wurde anhand der LDH-Konzentration (LDH > ULN) und/oder PNH-assoziierten Symptomen im Ermessen des behandelnden Prüfarztes festgestellt. Die ULN der LDH-Konzentration wurde jeweils in Abhängigkeit von Parametern wie Alter und Geschlecht des Patienten individuell festgelegt. d: Die initiale Evaluationsphase endete in der Studie ALXN1210-PNH-304 an Tag 183 (Woche 26) und in Studie M07-005 endete die Behandlungsphase an Tag 84 (Woche 12).					

In der Ravulizumab-Studie ALXN1210-PNH-304 wurde Durchbruchhämolyse als mindestens ein neu auftretendes oder sich verschlechterndes Symptom oder Anzeichen einer intravaskulären Hämolyse definiert. 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 Komplementinhibitor-naiven Patienten der Kohorte 1 ein um das ≥ 2-fache der oberen Normgrenze erhöhter LDH-Spiegel vorliegen, nachdem unter der Therapie zuvor eine Reduktion auf das < 1,5-fache der oberen Normgrenze zu beobachten war. Bei den mit Eculizumab vorbehandelten Patienten der Kohorte 2, mit bereits zum Studieneinschluss stabilisiertem LDH-Spiegel, musste ebenfalls zusätzlich zu dem Neuauftreten oder Verschlechtern eines der oben benannten Symptome ein um das ≥ 2-fache der oberen Normgrenze erhöhter LDH-Spiegel vorliegen. In der Studie M07-005 mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab wurden Durchbruchhämolysen mithilfe einer Überschreitung des Normbereichs des LDH-Spiegels (engl. upper limit of normal, ULN) und/oder anhand des Auftretens PNH-assoziierter Symptome im Ermessen des behandelten Prüfarztes festgestellt.

Inzidenz von Durchbruchhämolysen

Im deskriptiven Vergleich sind die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten, die im Verlauf der Studie ALXN1210-PNH-304 bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) bzw. der Studie M07-005 bis Woche 12 (Tag 84) eine Durchbruchhämolyse erfuhren, in Tabelle 4-76Tabelle 4-56 dargestellt. In der Studie ALXN1210-PNH-304 zeigte kein Komplementinhibitor-naiver Patient (Kohorte 1; 0/4 Patienten; 0 %) unter der Therapie mit Ravulizumab eine Durchbruchhämolyse. Gleichermaßen wurde auch bei den mit

Eculizumab vorbehandelten Patienten der Kohorte 2 dieser Studie keine Durchbruchhämolyse festgestellt (0/8 Patienten; 0 %). In der Studie M07-005 wurde unter der Behandlung mit Eculizumab ebenfalls bei keinem Patienten (0/7 Patienten; 0 %) eine Durchbruchhämolyse beobachtet.

Durchbruchhämolysen können einen lebensbedrohlichen Zustand des Patienten hervorrufen. Zusammenfassend betrachtet zeigte kein Patient innerhalb der initialen Evaluationsperiode bis Tag 183 (Woche 26) der Studie ALXN1210-PNH-304 bzw. bis Tag 84 (Woche 12) der Studie M07-005 eine Durchbruchhämolyse. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt, da die Wirksamkeit des zu bewertenden Arzneimittels Ravulizumab sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab in gleicher Weise hoch und vollumfänglich beständig ist. Die Operationalisierung von Durchbruchhämolysen erfolgte in der Ravulizumab-Studie ALXN1210-PNH-304 wie zuvor beschrieben anhand einer nach Konsultation von Experten erarbeiteten und in der publizierten Fachliteratur dargelegten, konkreten Definition. Dadurch besitzt die Erhebung von Durchbruchhämolysen in der Studie ALXN1210-PNH-304 eine hohe Validität. Im Gegensatz hierzu wurden Durchbruchhämolysen in der Eculizumab-Studie M07-005 nach Ermessen des behandelnden Prüfarztes ohne genaue Definition festgehalten. Hierdurch weist die Ravulizumab-Studie ALXN1210-PNH-304 eine höhere Reliabilität in Bezug auf die Erfassung von Durchbruchhämolysen auf.

Transfusionsvermeidung

Tabelle 4-77: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt Transfusionsvermeidung der Kategorie Morbidität der Studien ALXN1210-PNH -304 (Ravulizumab) und M07-005 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab)

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-PNH -304			Eculizumab M07-005 (N = 7)	Behand-lungs-effekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunkt-ebene
	Kohorte 1 (N = 4)	Kohorte 2 (N = 8)	Gesamt (N = 12)			
Transfusionsvermeidung (Kategorie Morbidität)						
Gesamtzahl transfundierter EK						
Anzahl der Patienten, die EK-Transfusionen erhielten [a]						Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	50 % (2/4 Patienten)	0 % (0/8 Patienten)	16,7 % (2/12 Patienten)	14,3 % (1/7 Patienten)	–	
Anzahl der EK-Transfusionen						
Deskriptiver Vergleich	n, total = 4 Mittelwert [b] = 2,0 SD = 1,4 Median [b] = 2 Min; Max [b] = 1; 3	n, total = 0	n, total = 4 Mittelwert [b] = 2,0 SD = 1,4 Median [b] = 2 Min; Max [b] = 1; 3	–	–	
Anzahl transfundierter EK-Einheiten						

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-PNH -304			Eculizumab M07-005 (N = 7)	Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	Kohorte 1 (N = 4)	Kohorte 2 (N = 8)	Gesamt (N = 12)			
Transfusionsvermeidung (Kategorie Morbidität)						
Deskriptiver Vergleich	n, total = 5 n, normiert [c]: 0,048/ Woche Mittelwert [b] = 2,5 SD = 0,7 Median [b] = 2,5 Min; Max [b] = 2; 3	n, total = 0	n, total = 5 n, normiert [c]: 0,016/ Woche Mittelwert [b] = 2,5 SD = 0,7 Median [b] = 2,5 Min; Max [b] = 2; 3	n, total = 9 n, normiert [c]: 0,107/ Woche	–	Zusatznutzen nicht belegt
Patientenanteil mit Transfusionsvermeidung						
Anteil der Patienten mit Transfusionsvermeidung [d, e]						Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	50 % (2/4 Patienten) 95 %-KI = [6,8; 93,2]	100 % (8/8 Patienten) 95 %-KI = [63,1; 100,0]	–	–	–	

Der prozentuale Anteil der Patienten basiert auf der Gesamtzahl der Patienten in jeder Gruppe.

a: Die jeweilige Anzahl wurde über eine Studiendauer von 26 Wochen für Ravulizumab (ALXN1210-PNH-304) bzw. 12 Wochen für Eculizumab (M07-005) erfasst.

b: Der Parameter basiert auf der Gesamtzahl der Patienten in der jeweiligen Gruppe, die mindestens eine Erythrozytenkonzentrat (EK)-Transfusion erhielten.

c: Eine theoretische Normierung der Anzahl an transfundierten EK-Einheiten pro Patientenbehandlungswoche wurde mittels Quotienten aus Gesamtzahl an transfundierten EK-Einheiten und der Summe der Patientenbehandlungswochen in der jeweiligen Studienpopulation (ALXN1210-PNH-304, Kohorte 1: 104 Wochen; ALXN1210-PNH-304, Kohorte 2: 208 Wochen; ALXN1210-PNH-304, Gesamtkohorte: 312 Wochen; M07-005: 84 Wochen) durchgeführt.

d: Transfusionsvermeidung (nur erhoben in ALXN1210-PNH-304) wurde als der Patientenanteil definiert, welcher bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) keiner Transfusion bedurfte. Transfusionsvermeidung wurde somit nur von Patienten erreicht, die keine Transfusion bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) erhielten. Der prozentuale Anteil der Patienten basiert auf der Gesamtzahl der Patienten in jeder Gruppe.

e: Exakte zweiseitige 95 %-Konfidenzintervalle (KI) wurden mittels unbedingter Methode berechnet.

Der Endpunkt Transfusionsvermeidung wurde in den Studien ALXN1210-PNH-304 (Ravulizumab) und M07-005 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) anhand der Gesamtzahl transfundierter Erythrozytenkonzentrate (EK) sowie in der Studie ALXN1210-PNH-304 weiterhin anhand des Patientenanteils mit Transfusionsvermeidung operationalisiert (Tabelle 4-77). Die Erhebungen wurden in der Ravulizumab-Studie ALXN1210-PNH-304 für

Komplementinhibitor-naive Patienten (Kohorte 1) und mit Eculizumab vorbehandelte Patienten (Kohorte 2) durchgeführt.

Gesamtzahl transfundierter EK

Im deskriptiven Vergleich zwischen der Studie ALXN1210-PNH-304 und der Studie M07-005, erhielten in der Studie ALXN1210-PNH-304 in der Kohorte 1 50 % der Patienten (2/4 Patienten) insgesamt 4 EK-Transfusionen. Dabei wurden insgesamt 5 EK-Einheiten bzw. pro transfundierten Patienten durchschnittlich 2,5 EK-Einheiten (SD = 0,7; Median = 2,5) verabreicht. Bei einer theoretischen Normierung wurden damit in Kohorte 1 0,048 EK-Einheiten pro Patientenbehandlungswoche appliziert. Dabei war ein Komplementinhibitor-naiver Patient (ID 1003-502) der Kohorte 1 ausschließlich zu Beginn der primären Evaluationsperiode an Tag 1 transfusionsbedürftig und wies einen Hämoglobin-Spiegel von 75 g/L vor Verabreichung der EK-Einheiten auf. In der Kohorte 2 der Studie ALXN1210-PNH-304 erhielt keiner der mit Eculizumab vorbehandelten Patienten (0/8 Patienten, 0 %) unter Behandlung mit Ravulizumab EK-Transfusionen. Resultierend aus den zwei Patienten der Kohorte 1 der Studie ALXN1210-PNH-304, welche EK-Transfusionen verabreicht bekamen, erhielten in der Gesamtkohorte dieser Studie 16,7 % (2/12 Patienten) über den Zeitraum von 26 Wochen unter der Behandlung mit Ravulizumab EK-Transfusionen. Nach theoretischer Normierung der Gesamtkohorte wurden 0,016 EK-Einheiten pro Patientenbehandlungswoche appliziert.

Im Vergleich dazu erhielten in einem kürzeren Zeitraum von nur 12 Wochen unter der Behandlung mit Eculizumab 14,3 % der Patienten (1/7 Patienten) in der Studie M07-005 EK-Transfusionen. Dabei wurden insgesamt 9 EK-Einheiten transfundiert. Bei einer theoretischen Normierung entspricht dies 0,107 EK-Einheiten pro Patientenbehandlungswoche unter der Therapie mit Eculizumab. Es ergibt sich somit eine numerische Verbesserung bei der Gesamtzahl transfundierter EK-Einheiten bei der Behandlung von pädiatrischen PNH-Patienten mit Ravulizumab gegenüber der Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab. Beide Komplementinhibitoren zeigen eine sehr gute Wirksamkeit, da insgesamt ein nur geringes Aufkommen von verabreichten EK-Transfusionen beobachtet wurde. Ein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber Eculizumab ist somit nicht belegbar.

Patientenanteil mit Transfusionsvermeidung

Insgesamt erreichten bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) in der Studie ALXN1210-PNH-304 50 % der Komplementinhibitor-naiven Patienten (Kohorte 1; 2/4 Patienten; 95 %-KI = [6,8; 93,2]) und alle mit Eculizumab vorbehandelten Patienten (Kohorte 2; 8/8 Patienten; 95 %-KI = [63,1; 100,0]) während der 26-wöchigen Behandlung mit Ravulizumab Transfusionsvermeidung. Wie zuvor beschrieben, war dabei ein Komplementinhibitor-naiver Patient (ID 1003-502) ausschließlich zu Beginn der primären Evaluationsperiode an Tag 1 transfusionsbedürftig mit einem Hämoglobin-Spiegel von 75 g/L vor Verabreichung der EK-Einheiten. Diese Responderanalyse wurde in der Studie M07-005 nicht durchgeführt. Somit sind für den Patientenanteil mit Transfusionsvermeidung keine Daten

zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab vorhanden. Trotz der hohen Wirksamkeit von Ravulizumab ist ein Zusatznutzen gegenüber Eculizumab nicht belegt.

Zusammenfassend zeigt die Betrachtung der Transfusionsvermeidung unter der Behandlung mit Ravulizumab einen Transfusionsbedarf von 50 % der Komplementinhibitor-naiven Patienten sowie eine Transfusionsfreiheit aller mit Eculizumab vorbehandelten Patienten. Trotz des längeren Beobachtungszeitraums von 26 Wochen in der Studie ALXN1210-PNH-304 gegenüber der Beobachtungsdauer von 12 Wochen in der Studie M07-005 wurden in der Ravulizumab-Studie absolut betrachtet weniger EK-Einheiten verabreicht (ALXN1210-PNH-304: 5 EK-Einheiten; M07-005: 9 EK-Einheiten). Zudem wurden nach theoretischer Normierung bei den Komplementinhibitor-naiven Patienten sowie auch bei der Gesamtkohorte unter Ravulizumab-Therapie deutlich weniger EK-Einheiten pro Patientenbehandlungswoche transfundiert als unter der Behandlung mit Eculizumab. Es zeigt sich daher ein numerischer Vorteil der Behandlung mit Ravulizumab gegenüber der Eculizumab-Therapie im Endpunkt Transfusionsvermeidung. Durch das insgesamt sehr geringe Aufkommen von verabreichten EK-Transfusionen bei Behandlung pädiatrischer PNH-Patienten sowohl mit Ravulizumab als auch Eculizumab in den Studien ALXN1210-PNH-304 bzw. M07-005 und der in der Studie M07-005 nicht durchgeführten Responderanalyse zum Patientenanteil mit Transfusionsvermeidung, lässt sich insgesamt kein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber Eculizumab belegen.

Hämoglobin-Stabilisierung

Tabelle 4-78: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt Hämoglobin-Stabilisierung der Kategorie Morbidität der Studie ALXN1210-PNH -304 (Ravulizumab)

Vergleichsart der Studien	**Ravulizumab ALXN1210-PNH -304 [a]**		**Behandlungs-effekt**	**Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene**
	Kohorte 1 (N = 4)	**Kohorte 2 (N = 8)**		
Hämolyse (Kategorie Morbidität)				
Veränderung des Hämoglobin-Spiegels relativ zur Baseline [a]				
Hämoglobin-Spiegel zur Baseline (g/L)				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	n = 4 Mittelwert =108,3 SD = 27,9 Median = 103,0 Min; Max = 82; 145	n = 8 Mittelwert =102,4 SD = 15,8 Median = 103,0 Min; Max = 71; 119	–	
Absolute Veränderung des LDH-Spiegels relativ zur Baseline an Tag 183 (g/L)				

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-PNH -304 [a]		Behandlungs-effekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	Kohorte 1 (N = 4)	Kohorte 2 (N = 8)		
Hämolyse (Kategorie Morbidität)				
Deskriptiver Vergleich	n = 4 Mittelwert = 11,8 SD = 19,5 Median = 12,5 Min; Max = -8; 30	n = 5 Mittelwert = 9,0 SD = 17,6 Median = 5,0 Min; Max = -5; 39	–	Zusatznutzen nicht belegt
Patientenanteil mit Hämoglobin-Stabilisierung [b]				
Anteil der Patienten mit Hämoglobin-Stabilisierung [a]				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	50 % (2/4 Patienten) 95 %-KI = [6,8; 93,2]	75 % (6/8 Patienten) 95 %-KI = [34,9; 96,8]	–	

a: Die absolute Veränderung zur Baseline ist nur für Patienten dargestellt, von denen zur Baseline und zur jeweiligen Studienvisite Daten vorlagen. Die Baseline war definiert als der letzte vorliegende Wert vor der ersten Anwendung der Studienmedikation.

b: Hämoglobin-Stabilisierung war definiert als das Vermeiden eines Absinkens der Hämoglobinkonzentration von ≥ 2 g/dL (bzw. ≥ 20 g/L) relativ zur Baseline bei ausbleibender Transfusion bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183). Der prozentuale Anteil basiert auf der Gesamtzahl der Patienten der entsprechenden Kohorte. Exakte zweiseitige 95 %-Konfidenzintervalle (KI) wurden mittels unbedingter Methode berechnet.

In der Ravulizumab-Studie ALXN1210-PNH-304 wurde der Endpunkt Hämoglobin-Stabilisierung anhand der absoluten Veränderung des Hämoglobin-Spiegels relativ zur Baseline sowie anhand des Patientenanteils mit Hämoglobin-Stabilisierung bestimmt (Tabelle 4-78). Hämoglobin-Stabilisierung wurde definiert als das Vermeiden eines Absinkens des Hämoglobin-Spiegels um ≥ 2 g/dL relativ zur Baseline bei gleichzeitigem Fehlen von Transfusionen bis zum Studienende. Die Erhebungen wurden in der Studie ALXN1210-PNH-304 für Komplementinhibitor-naive Patienten (Kohorte 1) und mit Eculizumab vorbehandelte Patienten (Kohorte 2) durchgeführt. Der Endpunkt Hämoglobin-Stabilisierung wurde in der Eculizumab-Studie M07-005 nicht erhoben.

Veränderung des Hämoglobin-Spiegels relativ zur Baseline

Unter Behandlung mit Ravulizumab wurde bei der Mehrzahl der Patienten der Studie ALXN1210-PNH-304 numerisch eine Verbesserung des Hämoglobin-Spiegels verzeichnet. Die Kohorte der Komplementinhibitor-naiven Patienten (Kohorte 1) zeigte zur Baseline eine durchschnittliche Hämoglobinkonzentration von 108,3 g/L (SD = 27,9; Median = 103,0). Bis Tag 183 stieg der mittlere Hämoglobin-Spiegel um 11,8 g/L (SD = 19,5; Median = 12,5) relativ zur Baseline auf 120,0 g/L (SD = 16,8; Median = 115,5) an.

In der Kohorte 2 der mit Eculizumab vorbehandelten Patienten konnte im Vergleich zur Baseline mit durchschnittlich 102,4 g/L (SD = 15,8; Median = 103,0) ebenfalls ein Anstieg des Hämoglobin-Spiegels beobachtet werden. Im Mittel stieg die Hämoglobinkonzentration bis Tag 183 um 9,0 g/L (SD = 17,6; Median = 5,0) relativ zur Baseline an und erreichte somit einen durchschnittlichen Wert von 112,0 g/L (SD = 21,3; Median = 116,0). Für die Veränderung des Hämoglobin-Spiegels sind keine entsprechenden Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab vorhanden und ein Zusatznutzen von Ravulizumab ist nicht belegt.

Patientenanteil mit Hämoglobin-Stabilisierung

Die Hälfte der Patienten der Kohorte 1 (2/4 Patienten; 50 %; 95 %-KI = [6,8; 93,2]) erreichte bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) eine Hämoglobin-Stabilisierung ohne weiteren Transfusionsbedarf. Zudem konnte zum Ende der initialen Evaluationsperiode bei 75 % (6/8 Patienten; 95 %-KI = [34,9; 96,8]) der Patienten der Kohorte 2 eine Hämoglobin-Stabilisierung ohne weiteren Transfusionsbedarf festgestellt werden. Diese Responderanalyse wurde in der Studie M07-005 nicht durchgeführt und ein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber Eculizumab ist trotz der hohen Wirksamkeit nicht belegt.

Insgesamt war in beiden Kohorten der Studie ALXN1210-PNH-304 unter Behandlung mit Ravulizumab eine numerische Verbesserung des Hämoglobin-Spiegels zu beobachten. Zudem konnte unter der Behandlung mit Ravulizumab bei der Mehrheit der Patienten eine Hämoglobin-Stabilisierung erreicht bzw. aufrechterhalten werden. Somit bestanden in beiden Kohorten unter der Behandlung mit Ravulizumab keine Anzeichen für eine Hämolyse-bedingte Anämie. Die erreichte Hämoglobin-Stabilisierung zeigt daher eine klinisch relevante Verbesserung bzw. Stabilisierung des Gesundheitszustands der Patienten. Für den Endpunkt Hämoglobin-Stabilisierung sind keine Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab für pädiatrische PNH-Patienten vorhanden und es kann insgesamt kein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber Eculizumab belegt werden.

Fatigue

Tabelle 4-79: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für den patientenrelevanten Endpunkt „Fatigue“ der Kategorie Morbidität der Studie ALXN1210-PNH-304 (Ravulizumab)

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-PNH -304		Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	Kohorte 1 (N = 4)	Kohorte 2 (N = 8)		
Fatigue (Kategorie Morbidität)				
Fatigue (Peds-FACIT-F) [a]				
Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert zur Baseline				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	n = 4 Mittelwert = 44,0 SD = 6,1 Median = 43,5	n = 8 Mittelwert = 40,7 SD = 8,2 Median = 42,0	–	

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-PNH -304		Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	Kohorte 1 (N = 4)	Kohorte 2 (N = 8)		
Fatigue (Kategorie Morbidität)				
	Min; Max = 38; 51	Min; Max = 28; 50		Zusatznutzen nicht belegt
Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert an Tag 183				
Deskriptiver Vergleich	n = 4 Mittelwert = 47,0 SD = 2,9 Median = 46,5 Min; Max = 44; 51	n = 8 Mittelwert = 42,0 SD = 5,8 Median = 41,0 Min; Max = 33; 51	–	
Absolute Veränderung des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes an Tag 183 relativ zur Baseline				
Deskriptiver Vergleich	n = 4 Mittelwert = 3,0 SD = 7,0 Median = 3,0 Min; Max =-5; 11 95 %-KI = [-8,1; 14,1]	n = 8 Mittelwert = 1,3 SD = 5,3 Median = 0,0 Min; Max =-4; 12 95 %-KI = [-3,1; 5,7]	–	
Prozentuale Veränderung des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes an Tag 183 relativ zur Baseline				
Deskriptiver Vergleich	n = 4 Mittelwert = 8,4 SD = 16,5 Median = 7,9 Min; Max = -9,8; 27,5 95 %-KI = [-18,0; 34,7]	n = 8 Mittelwert = 5,2 SD = 16,0 Median = 0,0 Min; Max = -8,7; 38,7 95 %-KI = [-8,1; 18,6]	–	
Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes um mindestens 3 Punkte an Tag 183 relativ zur Baseline				Zusatznutzen nicht belegt
Deskriptiver Vergleich	50 % (2/4 Patienten) 95 %-KI = [6,8; 93,2]	25 % (2/8 Patienten) 95 %-KI = [3,2; 65,1]	– –	
Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes um mindestens 4,7 Punkte an Tag 183 relativ zur Baseline				
Deskriptiver Vergleich	50 % (2/4 Patienten) 95 %-KI = [6,8; 93,2]	25 % (2/8 Patienten) 95 %-KI = [3,2; 65,1]	–	

Vergleichsart der Studien	Ravulizumab ALXN1210-PNH -304		Behandlungseffekt	Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	Kohorte 1 (N = 4)	Kohorte 2 (N = 8)		
Fatigue (Kategorie Morbidität)				
a: Die Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwerte reichen von 0 bis 52 Punkte, wobei höhere Werte eine geringere Ausprägung der Fatigue und ein höheres Funktionsniveau anzeigen. Die absolute Veränderung relativ zur Baseline ist nur für Patienten dargestellt, von denen zur Baseline und zur jeweiligen Studienvisite Daten vorlagen. Die Baseline war definiert als die letzte Auswertung vor der ersten Anwendung der Studienmedikation. Exakte 95 %-Konfidenzintervalle (KI) wurden mittels unbedingter Methode berechnet.				

Fatigue wurde in der Studie ALXN1210-PNH-304 (Ravulizumab) anhand des Peds-FACIT-F erfasst (Tabelle 4-79). Es ist der mittlere beobachtete Gesamtskalenwert zur Baseline bzw. an Tag 183, die mittlere absolute bzw. prozentuale Veränderung des Gesamtskalenwertes relativ zur Baseline und der Anteil an Respondern mit einer Verbesserung des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes um mindestens 3 Punkte bzw. um mindestens 4,7 Punkte an Tag 183 relativ zur Baseline dargestellt. Die Werte der Peds-FACIT-F-Skala reichen von 0 bis 52, wobei höhere Werte geringere Fatigue und somit ein erhöhtes Funktionsniveau anzeigen. In der Eculizumab-Studie M07-005 wurde Fatigue nicht anhand des Peds-FACIT-F erfasst.

Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwerte

Fatigue ist ein typisches Symptom der PNH, welches zu einer großen Belastung der Patienten führt. Zusammenfassend zeigte sich bei den pädiatrischen PNH-Patienten beider Kohorten der Studie ALXN1210-PNH-304 bereits zur Baseline eine geringe Ausprägung der Fatigue. Die Kohorte der Komplementinhibitor-naiven Patienten (Kohorte 1) zeigte zur Baseline einen durchschnittlichen Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert von 44,0 Punkten (SD = 6,1; Median = 43,5). Unter Behandlung mit Ravulizumab wurde bei Komplementinhibitor-naiven Patienten (Kohorte 1) dennoch eine numerische Verbesserung der Fatigue im Vergleich zur Baseline beobachtet. Zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) wurde für den Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert der Kohorte 1 eine Verbesserung von durchschnittlich 3,0 Punkten (SD = 7,0; 95 %-KI = [-8,1; 14,1]) bzw. 8,4 % (SD = 16,5 %; 95 %-KI = [-18,0; 34,7]) relativ zur Baseline beobachtet. Die Kohorte der mit Eculizumab vorbehandelten Patienten (Kohorte 2) zeigte zur Baseline einen durchschnittlichen Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert von 40,7 Punkten (SD = 8,2; Median = 42,0). Für die mit Eculizumab vorbehandelten Patienten (Kohorte 2) wurde eine Verbesserung des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes von durchschnittlich 1,3 Punkten (SD = 5,3; 95 %-KI = [-3,1; 5,7]) bzw. 5,2 % (SD = 16,0 %; 95 %-KI = [-8,1; 18,6]) relativ zur Baseline festgestellt, was einer stabilen und weiterhin geringfügigen Ausprägung der Fatigue entspricht. Das Instrument Peds-FACIT-F wurde in der Studie M07-005 mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab nicht erhoben und ein Zusatznutzen von Ravulizumab ist trotz der guten Wirksamkeit nicht belegt.

Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes um mindestens 3 Punkte bzw. um mindestens 4,7 Punkte

Ab der Studienvisite an Tag 15 bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) zeigten unter der Behandlung mit Ravulizumab 50 % der Patienten der Kohorte 1 (2/4 Patienten; 95 %-KI = [6,8; 93,2]) eine klinisch relevante Verbesserung ihrer Fatigue, gemessen anhand einer Verbesserung des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes um mindestens 3 Punkte im Vergleich zur Baseline. Diese Patienten besaßen somit eine spürbare Linderung ihrer Fatigue unter der Behandlung mit Ravulizumab. Zudem wurde ebenfalls die Verbesserung des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes um mindestens 4,7 Punkte relativ zur Baseline ermittelt, wobei zu allen Visiten von 50 % der Komplementinhibitor-naiven Patienten (2/4 Patienten; 95 %-KI = [6,8; 93,2]) eine entsprechende Verbesserung erreicht wurde. In Kohorte 2 wiesen ab Tag 127 bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode 25 % der mit Eculizumab vorbehandelten Patienten (2/8 Patienten; 95 %-KI = [3,2; 65,1]) eine klinisch relevante Verbesserung im Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwert um mindestens 3 Punkte relativ zur Baseline auf. Der gleiche Anteil der Patienten aus Kohorte 2 zeigte ab Tag 127 zudem eine Verbesserung des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes um mindestens 4,7 Punkte relativ zur Baseline (2/8 Patienten; 95 %-KI = [3,2; 65,1]). Für den Anteil an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung des Peds-FACIT-F-Gesamtskalenwertes um mindestens 3 Punkte sind keine Daten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab vorhanden, sodass ein Zusatznutzen von Ravulizumab nicht belegbar ist.

Zusammenfassend zeigte sich allerdings in der Ravulizumab-Studie trotz der bereits zur Baseline geringen Ausprägung von Fatigue beider Kohorten, sowohl Komplementinhibitor-naiver als auch mit Eculizumab vorbehandelter Patienten, eine weitere effektive Verbesserung von Fatigue. Da Fatigue in der Eculizumab-Studie M07-005 nicht anhand der Peds-FACIT-F-Gesamtskala operationalisiert wurde, ist der Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber Eculizumab in diesem Endpunkt insgesamt allerdings nicht belegbar.

Sicherheit

Tabelle 4-80: Ergebnisse zum Zusatznutzen von Ravulizumab für die Inzidenz unerwünschter Ereignisse und Immunogenität während der Gesamtdauer der Studien ALXN1210-PNH-304 bis Woche 26 (Tag 183) mit Ravulizumab und M07-005 bis Woche 12 (Tag 84) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab

Inzidenz unerwünschtes Ereignis	ALXN1210-PNH-304 [a]						M07-005 [b] (N = 7)		Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	Kohorte 1: (N = 4)		Kohorte 2: (N = 8)		Gesamt (N = 12)				
	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	
Unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (UE / SUE)									
Unerwünschte Ereignisse (UE)	13	3 (75,0)	34	7 (87,5)	47	10 (83,3)	69	7 (100,0)	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	5	1 (25,0)	2	2 (25,0)	7	3 (25,0)	12	2 (28,6)	
UE, die zum Tod führten	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)	
SUE, die zum Behandlungsabbruch führten	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	
UE nach Kausalität [c]									
Therapieassoziiert	1	1 (25,0)	5	3 (37,5)	6	4 (33,3)	–	–	
Definitiver Zusammenhang	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	–	–	
Zusammenhang wahrscheinlich	1	1 (25,0)	0	0 (0,0)	1	1 (8,3)	–	–	
Möglicherweise Zusammenhang	0	0 (0,0)	5	3 (37,5)	5	3 (25,0)	–	–	
Nicht therapieassoziiert	12	3 (75,0)	29	7 (87,5)	41	10 (83,3)	–	–	
Zusammenhang unwahrscheinlich	5	1 (25,0)	14	4 (50,0)	19	5 (41,7)	–	–	
Kein Zusammenhang	7	3 (75,0)	15	7 (87,5)	22	10 (83,3)	–	–	
Definitiv	–	–	–	–	–	–	–	0 (0,0)	

Inzidenz unerwünschtes Ereignis	ALXN1210-PNH-304 [a]						M07-005 [b] (N = 7)		Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	Kohorte 1: (N = 4)		Kohorte 2: (N = 8)		Gesamt (N = 12)				
	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	
Wahrscheinlich	–	–	–	–	–	–	–	2 (28,6)	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Möglich	–	–	–	–	–	–	–	3 (42,9)	
Ohne Zusammenhang	–	–	–	–	–	–	–	2 (28,6)	
UE nach Schweregrad [d]									
Grad 1	5	2 (50,0)	23	7 (87,5)	28	9 (75,0)	–	–	
Grad 2	3	3 (75,0)	9	6 (75,0)	12	9 (75,0)	–	–	
Grad 3	2	1 (25,0)	2	2 (25,0)	4	3 (25,0)	–	–	
Grad 4	3	1 (25,0)	0	0 (0,0)	3	1 (8,3)	–	–	
Grad 5	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	–	–	
Mild	–	–	–	–	–	–	–	4 (57,1)	
Moderat	–	–	–	–	–	–	–	1 (14,3)	
Schwer	–	–	–	–	–	–	–	2 (28,6)	
SUE nach Kausalität									
Therapieassoziiert	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	–	–	
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	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	–	–	
Nicht therapieassoziiert	5	1 (25,0)	2	2 (25,0)	7	3 (25,0)	–	–	
Zusammenhang unwahrscheinlich	5	1 (25,0)	2	2 (5,0)	7	3 (25,0)	–	–	
Kein Zusammenhang	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	–	–	

Inzidenz unerwünschtes Ereignis	**ALXN1210-PNH-304 [a]**						**M07-005 [b] (N = 7)**		**Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene**
	Kohorte 1: (N = 4)		**Kohorte 2: (N = 8)**		**Gesamt (N = 12)**				
	E	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	**E**	**n (%)**	
UE von besonderem Interesse									Zusatznutzen nicht belegt
Meningokokken-Infektionen	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	
Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (MAVE) [e]									Zusatznutzen nicht belegt
MAVE	1	1 (25,0)	0	0 (0,0)	1	1 (8,3)	0	0 (0,0)	
Gerätebezogene Thrombose	1	1 (25,0)	0	0 (0,0)	1	1 (8,3)	–	–	
Immunogenität [f]									

Inzidenz unerwünschtes Ereignis	ALXN1210-PNH-304 [a]						M07-005 [b] (N = 7)		Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	Kohorte 1: (N = 4)		Kohorte 2: (N = 8)		Gesamt (N = 12)				
	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	
ADA- bzw. HAHA-positive Patienten [a]	Baseline: 0,0 % (0/4 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/4 Patienten)		Baseline: 0,0 % (0/8 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/8 Patienten)		Baseline: 0,0 % (0/12 Patienten) Tag 183: 0,0 % (0/12 Patienten)		Baseline: 0,0 % (0/7 Patienten) Tag 84: 0,0 % (0/7 Patienten)		Zusatznutzen nicht belegt

a: Patienten mit mehreren Ereignissen pro Kategorie wurden in der betreffenden Kategorie nur einmal gezählt. Für jeden Patienten wurde für jede Kategorie der jeweils höchste Schweregrad und der jeweils größte Zusammenhang gezählt. Alle UE wurden anhand der MedDRA Version 23.0 kodiert.

b: Nur ein Ereignis wurde pro Patienten für jede Kategorie gezählt. Für jeden Patienten wurde für jede Kategorie der jeweils höchste Schweregrad und der jeweils größte Zusammenhang gezählt. Alle UE wurden anhand der MedDRA Version 13.0 kodiert.

c: In der Studie ALXN1210-PNH-304 wurden UE als im Zusammenhang stehend klassifiziert, die möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv im Zusammenhang mit der Studienmedikation standen. Als kein Zusammenhang wurden UE klassifiziert, für die der Zusammenhang mit der Studienmedikation unwahrscheinlich war oder kein Zusammenhang bestand. In der Studie M07-005 wurde der Zusammenhang der UE mit der Studienmedikation als definitiv, wahrscheinlich, möglich oder ohne Zusammenhang mit der Therapie eingeschätzt.

d: In der Studie ALXN1210-PNH-304 wurde der Schweregrad der UE nach CTCAE Version 4.03 folgendermaßen klassifiziert: Grad 1: mild, Grad 2: moderat, Grad 3: schwer, Grad 4: lebensbedrohlich, Grad 5: Tod. In der Studie M07-005 war der Schweregrad unterteilt in mild, moderat und schwer.

e: Schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (engl. major adverse vascular event, MAVE) wurden in der Studie ALXN1210-PNH-304 gemäß MedDRA Terminologie in Systemorganklasse (SOC) und bevorzugten Term (PT) kodiert. Patienten mit mehreren Ereignissen pro Kategorie (SOC, PT) wurden in der betreffenden Kategorie nur einmal gezählt. Es wurde die MedDRA Terminologie Version 23.0 verwendet. In Studie M07-005 wurde nur ein Ereignis pro Patienten für jede Kategorie gezählt. Für jeden Patienten wurde für jede Kategorie der jeweils höchste Schweregrad und der jeweils größte Zusammenhang gezählt. Alle UE wurden anhand der MedDRA Version 13.0 kodiert.

f: Das Vorhandensein von gegen die Studienmedikation gerichteten Antikörpern (engl. anti-drug antibodies, ADA) bzw. gegen die Studienmedikation gerichteten neutralisierenden Antikörpern (engl. human anti-human antibodies, HAHA) wurde im Serum bestimmt.

E: Anzahl der Ereignisse.

Unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Die Sicherheit und Verträglichkeit von Ravulizumab und Eculizumab wurden in den Studien ALXN1210-PNH-304 (Ravulizumab) und M07-005 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab) anhand des Auftretens, der Häufigkeit und des Schweregrads von unerwünschten Ereignissen (UE) und schweren unerwünschten Ereignissen (SUE) erfasst (siehe Tabelle 4-80). Ein UE wurde definiert als jegliches unerwünschte medizinische Zeichen bei einem Patienten, der in die Studie eingeschlossen war, unabhängig davon, ob das Ereignis in kausalem Zusammenhang mit der Verabreichung der Studienmedikation stand. Das Auftreten unerwünschter Ereignisse wurde gemäß MedDRA kodiert. Der Prüfarzt beurteilte für jedes Ereignis die Schwere und den Zusammenhang mit der Studienmedikation.

Im deskriptiven Vergleich berichteten Patienten sowohl in der 26-wöchigen initialen Evaluationsperiode der Studie ALXN1210-PNH-304 als auch in der 12-wöchigen Behandlungsphase der Studie M07-005 von aufgetretenen UE. In der initialen Evaluationsperiode der Studie ALXN1210-PNH-304 traten dabei bis zum Tag 183 bei 83,3 % der Patienten der Gesamtpopulation (10/12 Patienten) insgesamt 47 unerwünschte Ereignisse (UE) auf. Darüber hinaus wurden 7 schwerwiegende UE (SUE) bei insgesamt 25 % der Patienten (3/12 Patienten) der Studie dokumentiert. Keines der SUE wurde als mit der Ravulizumab-Therapie in Zusammenhang stehend eingeschätzt. Bei 75 % der Komplementinhibitor-naiven Patienten (3/4 Patienten) der Kohorte 1 wurde unter Behandlung mit Ravulizumab mindestens ein UE beobachtet. Lediglich eines dieser Ereignisse wurde als wahrscheinlich therapieassoziiert eingeschätzt (1/4 Patienten; 25 %), während 12 Ereignisse (3/4 Patienten; 75 %) als nicht therapieassoziiert eingeschätzt wurden. Bei 87,5 % der mit Eculizumab vorbehandelten Patienten (7/8 Patienten) der Kohorte 2 traten insgesamt 34 UE auf. Nur 5 dieser Ereignisse (3/8 Patienten; 37,5 %) standen laut Einschätzung des Prüfarztes möglicherweise im Zusammenhang mit der Therapie unter Ravulizumab. Insgesamt wurden 29 UE in Kohorte 2 (7/8 Patienten; 87,5 %) als nicht therapieassoziiert eingeschätzt.

Im Vergleich dazu traten bei allen Patienten (7/7 Patienten; 100 %) der Studie M07-005 über die 12-wöchige Behandlungsphase insgesamt 69 UE auf. Ein Zusammenhang mit der Therapie unter Eculizumab wurde bei 28,6 % der Patienten (2/7 Patienten) als wahrscheinlich eingeschätzt, bei 42,9 % der Patienten (3/7 Patienten) lag laut Einschätzung des Prüfarztes ein möglicher Zusammenhang vor. Darüber hinaus wurden unter der Behandlung mit Eculizumab bei 28,6 % der Patienten (2/7 Patienten) insgesamt 12 SUE beobachtet. Hiervon wurden die SUE eines Patienten (1/7 Patienten; 14,3 %) als mit der Therapie in Zusammenhang stehend eingeschätzt.

Damit traten über die 26 Wochen der initialen Evaluationsperiode der Studie ALXN1210-PNH-304 unter Ravulizumab-Therapie deutlich weniger UE und SUE auf als in den 12 Wochen der Behandlungsphase der Studie M07-005 unter der Behandlung mit Eculizumab. Die häufigsten UE bei der Behandlung mit einem der beiden Komplementinhibitoren waren Kopfschmerzen, abdominelle Schmerzen, Nasopharyngitis, Fieber, Infektion der oberen Atemwege und Husten.

Sowohl unter der Behandlung mit Ravulizumab, wie auch unter der Behandlung mit Eculizumab traten keine als mit der Therapie in Zusammenhang stehend eingeschätzten schweren unerwünschten vaskulären Ereignisse (engl. major adverse vascular events, MAVE) auf. Es kam lediglich bei einem Komplementinhibitor-naiven Patienten der Kohorte 1 (1/4 Patienten; 25 %) in der Studie ALXN1210-PNH-304 unter Behandlung mit Ravulizumab zu einer gerätebezogenen Thrombose, die den Kriterien eines MAVE entsprach. Dieser Patient erlitt einen Tag zuvor eine gerätebezogene Sepsis sowie eine Staphylokokken-Infektion.

Zusammenfassend kam es in keiner der beiden Studien zu Meningokokken-Infektionen, welche im Zusammenhang mit der Behandlung eines Komplementinhibitors aufgrund eines erhöhten Risikos als ein UE von besonderem Interesse gewertet wurden. Ebenso kam es in keiner der beiden Studien zu Todesfällen oder dem Auftreten von als mit der Therapie in Zusammenhang stehend eingeschätzten MAVE. In diesen bedeutsamen Sicherheitsaspekten zeigt sich somit eine ebenso hohe Sicherheit unter Behandlung mit Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab. Jedoch traten über die 12 Wochen der Behandlungsphase der Studie M07-005 unter der Therapie mit Eculizumab insgesamt deutlich mehr UE und SUE auf als in den 26 Wochen der initialen Evaluationsperiode der Studie ALXN1210-PNH-304 unter der Behandlung mit Ravulizumab. Zudem wurden unter der Behandlung mit Eculizumab laut Einschätzung des Prüfarztes bei deutlich mehr Patienten UE als im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend gewertet. Bei PNH handelt es sich um eine, insbesondere bei Kindern, sehr seltene Erkrankung. Unter Berücksichtigung der geringen Studienpopulationsgrößen in den Studien ALXN1210-PNH-304 sowie M07-005 und den damit verbundenen Unsicherheiten in der derzeitigen Datenlage sowie der hohen Patientenrelevanz von UE und SUE sieht die Alexion Pharma Germany GmbH für die Inzidenz unerwünschter Ereignisse einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen bei pädiatrischen PNH-Patienten.

Unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Tabelle 4-81: Auftreten unerwünschter Ereignisse nach SOC und PT bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183, Woche 26) der Studie ALXN1210-PNH-304 (Safety Set) mit Ravulizumab bzw. bis Woche 12 (Tag 84) der Studie M07-005 (ITT-Population) mit Eculizumab

Systemorganklasse und bevorzugter Term	ALXN1210-PNH-304 [a]						M07-005 [b] (N = 7)		Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	Kohorte 1: (N = 4)		Kohorte 2: (N = 8)		Gesamt (N = 12)				
	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	**0**	**0 (0,0)**	**1**	**1 (12,5)**	**1**	**1 (8,3)**	–	**3 (42,9)**	Zusatznutzen nicht belegt
Anämie	0	0 (0,0)	1	1 (12,5)	1	1 (8,3)	–	1 (14,3)	
Aplastische Anämie	–	–	–	–	–	–	–	1 (14,3)	
Hämolyse	–	–	–	–	–	–	–	1 (14,3)	
Lymphknotenschmerz	–	–	–	–	–	–	–	1 (14,3)	
Thrombozytopenie	–	–	–	–	–	–	–	1 (14,3)	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	**0**	**0 (0,0)**	**2**	**1 (12,5)**	**2**	**1 (8,3)**	**–**	**–**	
Ohrenschmerzen	0	0 (0,0)	2	1 (12,5)	2	1 (8,3)	–	–	
Endokrine Erkrankungen	**1**	**1 (25,0)**	**0**	**0 (0,0)**	**1**	**1 (8,3)**	–	–	
Cushing Syndrom	1	1 (25,0)	0	0 (0,0)	1	1 (8,3)	–	–	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**0**	**0 (0,0)**	**8**	**4 (50,0)**	**8**	**4 (33,3)**	–	**2 (28,6)**	
Abdominelle Schmerzen	0	0 (0,0)	2	2 (25,0)	2	2 (16,7)	–	2 (28,6)	
Darmverschluss	0	0 (0,0)	1	1 (12,5)	1	1 (8,3)	–	–	
Diarrhoe	0	0 (0,0)	1	1 (12,5)	1	1 (8,3)	–	1 (14,3)	
Dysphagie	0	0 (0,0)	1	1 (12,5)	1	1 (8,3)	–	–	

Systemorganklasse und bevorzugter Term	ALXN1210-PNH-304 [a]						M07-005 [b] (N = 7)		Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	Kohorte 1: (N = 4)		Kohorte 2: (N = 8)		Gesamt (N = 12)				
	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	
Übelkeit	0	0 (0,0)	1	1 (12,5)	1	1 (8,3)	–	1 (14,3)	Zusatznutzen nicht belegt
Rektale Hämorrhoiden	0	0 (0,0)	1	1 (12,5)	1	1 (8,3)	–	–	
Erbrechen	0	0 (0,0)	1	1 (12,5)	1	1 (8,3)	–	–	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**3**	**1 (25,0)**	**1**	**1 (12,5)**	**4**	**2 (16,7)**	–	**2 (28,6)**	
Gerätebezogene Thrombose	1	1 (25,0)	0	0 (0,0)	1	1 (8,3)	–	–	
Fatigue	0	0 (0,0)	1	1 (12,5)	1	1 (8,3)	–	1 (14,3)	
Multiples Organversagen	1	1 (25,0)	0	0 (0,0)	1	1 (8,3)	–	–	
Fieber	1	1 (25,0)	0	0 (0,0)	1	1 (8,3)	–	2 (28,6)	
Leber- und Gallenerkrankungen	**1**	**1 (25,0)**	**0**	**0 (0,0)**	**1**	**1 (8,3)**	–	–	
Hyperbilirubinämie	1	1 (25,0)	0	0 (0,0)	1	1 (8,3)	–	–	
Erkrankungen des Immunsystems	**1**	**1 (25,0)**	**0**	**0 (0,0)**	**1**	**1 (8,3)**	–	–	
Serumkrankheit	1	1 (25,0)	0	0 (0,0)	1	1 (8,3)	–	–	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**5**	**3 (75,0)**	**9**	**6 (75,0)**	**14**	**9 (75,0)**	–	**4 (57,1)**	
Nasopharyngitis	1	1 (25,0)	1	1 (12,5)	2	2 (16,7)	–	–	
Zystitis	0	0 (0,0)	1	1 (12,5)	1	1 (8,3)	–	–	
Gerätebezogene Sepsis	1	1 (25,0)	0	0 (0,0)	1	1 (8,3)	–	–	
Hordeolum (Gerstenkorn)	0	0 (0,0)	1	1 (12,5)	1	1 (8,3)	–	–	
Paronychie	1	1 (25,0)	0	0 (0,0)	1	1 (8,3)	–	–	

Systemorganklasse und bevorzugter Term	ALXN1210-PNH-304 [a]						M07-005 [b] (N = 7)		Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	Kohorte 1: (N = 4)		Kohorte 2: (N = 8)		Gesamt (N = 12)				
	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	
Pharyngitis	0	0 (0,0)	1	1 (12,5)	1	1 (8,3)	–	–	Zusatznutzen nicht belegt
Rhinitis	0	0 (0,0)	1	1 (12,5)	1	1 (8,3)	–	–	
Septischer Schock	1	1 (25,0)	0	0 (0,0)	1	1 (8,3)	–	–	
Sinusitis	0	0 (0,0)	1	1 (12,5)	1	1 (8,3)	–	–	
Akute Sinusitis	–	–	–	–	–	–	–	1 (14,3)	
Staphylokokkeninfektion	1	1 (25,0)	0	0 (0,0)	1	1 (8,3)	–	–	
Infektion der oberen Atemwege	0	0 (0,0)	1	1 (12,5)	1	1 (8,3)	–	2 (28,6)	
Harnwegsinfektion	0	0 (0,0)	1	1 (12,5)	1	1 (8,3)	–	–	
Virale Infektion der oberen Atemwege	0	0 (0,0)	1	1 (12,5)	1	1 (8,3)	–	–	
Cellulitis an der Katheterstelle	–	–	–	–	–	–	–	1 (14,3)	
Otitis media akut	–	–	–	–	–	–	–	1 (14,3)	
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	**0**	**0 (0,0)**	**3**	**2 (25,0)**	**3**	**2 (16,7)**	–	**1 (14,3)**	
Elektroschock	0	0 (0,0)	1	1 (12,5)	1	1 (8,3)	–	–	
Sonnenbrand	0	0 (0,0)	1	1 (12,5)	1	1 (8,3)	–	–	
Wunde	0	0 (0,0)	1	1 (12,5)	1	1 (8,3)	–	–	
Prellung	–	–	–	–	–	–	–	1 (14,3)	
Untersuchungen	**1**	**1 (25,0)**	**1**	**1 (12,5)**	**2**	**2 (16,7)**	–	**1 (14,3)**	
Blutdruck erhöht	1	1 (25,0)	0	0 (0,0)	1	1 (8,3)	–	–	
Influenza A Virus Test positiv	0	0 (0,0)	1	1 (12,5)	1	1 (8,3)	–	–	

Systemorganklasse und bevorzugter Term	ALXN1210-PNH-304 [a]						M07-005 [b] (N = 7)		Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	Kohorte 1: (N = 4)		Kohorte 2: (N = 8)		Gesamt (N = 12)				
	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	
Blutzucker erhöht	–	–	–	–	–	–	–	1 (14,3)	Zusatznutzen nicht belegt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	**0**	**0 (0,0)**	**1**	**1 (12,5)**	**1**	**1 (8,3)**	–	**1 (14,3)**	
Verminderter Appetit	0	0 (0,0)	1	1 (12,5)	1	1 (8,3)	–	1 (14,3)	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	**1**	**1 (25,0)**	**2**	**2 (25,0)**	**3**	**3 (25,0)**	–	**1 (14,3)**	
Arthralgie	1	1 (25,0)	0	0 (0,0)	1	1 (8,3)	–	–	
Nackenschmerzen	0	0 (0,0)	1	1 (12,5)	1	1 (8,3)	–	–	
Schmerzen in den Extremitäten	0	0 (0,0)	1	1 (12,5)	1	1 (8,3)	–	1 (14,3)	
Erkrankungen des Nervensystems	**0**	**0 (0,0)**	**2**	**2 (25,0)**	**2**	**2 (16,7)**	–	**5 (71,4)**	
Benommenheit	0	0 (0,0)	1	1 (12,5)	1	1 (8,3)	–	–	
Kopfschmerzen	0	0 (0,0)	1	1 (12,5)	1	1 (8,3)	–	5 (71,4)	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**0**	**0 (0,0)**	**2**	**2 (25,0)**	**2**	**2 (16,7)**	–	**2 (28,6)**	
Oropharyngeale Schmerzen	0	0 (0,0)	1	1 (12,5)	1	1 (8,3)	–	–	
Allergische Rhinitis	0	0 (0,0)	1	1 (12,5)	1	1 (8,3)	–	–	
Husten	–	–	–	–	–	–	–	2 (28,6)	
Verstopfte Nase	–	–	–	–	–	–	–	1 (14,3)	
Rhinorrhoe	–	–	–	–	–	–	–	1 (14,3)	
Erkrankungen der Haut und	**0**	**0 (0,0)**	**1**	**1 (12,5)**	**1**	**1 (8,3)**	–	**3 (42,9)**	

Systemorganklasse und bevorzugter Term	ALXN1210-PNH-304 [a]						M07-005 [b] (N = 7)		Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	Kohorte 1: (N = 4)		Kohorte 2: (N = 8)		Gesamt (N = 12)				
	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	
des Unterhautzellgewebes									Zusatznutzen nicht belegt
Juckreiz	0	0 (0,0)	1	1 (12,5)	1	1 (8,3)	–	–	
Akne	–	–	–	–	–	–	–	1 (14,3)	
Petechien	–	–	–	–	–	–	–	1 (14,3)	
Hautausschlag	–	–	–	–	–	–	–	1 (14,3)	
Hautausschlag papulös	–	–	–	–	–	–	–	1 (14,3)	
Hauthyperpigmentierung	–	–	–	–	–	–	–	1 (14,3)	
Geschwollenes Gesicht	–	–	–	–	–	–	–	1 (14,3)	
Gefäßerkrankungen	**0**	**0 (0,0)**	**1**	**1 (12,5)**	**1**	**1 (8,3)**	**–**	**1 (14,3)**	
Hämatom	0	0 (0,0)	1	1 (12,5)	1	1 (8,3)	–	–	
Hypotonie	–	–	–	–	–	–	–	1 (14,3)	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	**–**	**–**	**–**	**–**	**–**	**–**	**–**	**1 (14,3)**	
Chromaturie	–	–	–	–	–	–	–	1 (14,3)	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	–	–	–	–	–	–	–	**2 (28,6)**	
Menorrhagie	–	–	–	–	–	–	–	1 (14,3)	
Vaginaler Ausfluss	–	–	–	–	–	–	–	1 (14,3)	
Vaginale Blutung	–	–	–	–	–	–	–	1 (14,3)	
Vulvovaginaler Juckreiz	–	–	–	–	–	–	–	1 (14,3)	

Systemorganklasse und bevorzugter Term	ALXN1210-PNH-304 [a]						M07-005 [b] (N = 7)		Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	Kohorte 1: (N = 4)		Kohorte 2: (N = 8)		Gesamt (N = 12)				
	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	
UE wurden gemäß MedDRA Terminologie in Systemorganklasse (SOC) und bevorzugten Term (PT) kodiert. Patienten mit mehreren Ereignissen pro Kategorie (SOC, PT) wurden in der betreffenden Kategorie nur einmal gezählt. a: Es wurde die MedDRA Terminologie Version 23.0 verwendet. b: Es wurde die MedDRA Terminologie Version 13.0 verwendet. E: Anzahl der Ereignisse.									

In Tabelle 4-68 ist das Auftreten von UE in den Studien ALXN1210-PNH-304 mit Ravulizumab bzw. M07-005 mit Eculizumab nach SOC und PT zusammengefasst. Hierbei trat bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) in der Studie ALXN1210-PNH-304 keines der erfassten UE bei mehr als einem Komplementinhibitor-naiven Patienten (Kohorte 1; 1/4 Patienten; 25 %) auf. In Kohorte 1 wurden eine endokrine Erkrankung (Cushing Syndrom), 3 allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (gerätebezogene Thrombose, multiples Organversagen, Fieber), eine Leber- und Gallenerkrankung (Hyperbilirubinämie), eine Erkrankung des Immunsystems (Serumkrankheit), 5 Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Nasopharyngitis, gerätebezogene Sepsis, Paronychie, septischer Schock, Staphylokokkeninfektion), erhöhter Blutdruck im Rahmen einer Untersuchung und eine Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankung (Arthralgie) festgestellt.

In der Kohorte der mit Eculizumab vorbehandelten Patienten (Kohorte 2) erlebten 2 Patienten (2/8 Patienten; 25 %) abdominelle Schmerzen. Ansonsten traten auch die UE in der Kohorte 2 bei höchstens einem Patienten (1/8 Patienten; 12,5 %) auf, wobei die Systemorganklassen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums bei mehr als einem Patienten betroffen waren.

Somit traten in der Gesamtkohorte der Studie ALXN1210-PNH-304 lediglich abdominelle Schmerzen und Nasopharyngitis bei mehr als einem Patienten auf (jeweils 2/12 Patienten; 16,7 %). Alle weiteren beobachteten Ereignisse waren bei lediglich einem Patienten (1/12 Patienten; 8,3 %) festzustellen.

In der Studie M05-007 traten bis Woche 12 (Tag 84) im zeitlichen Verlauf der Studie mehrere UE bei mehr als einem Patienten auf. Am häufigsten wurden Kopfschmerzen beobachtet (5/7 Patienten; 71,4 %). Darüber hinaus traten 4 weitere UE bei jeweils 28,6 % der Patienten (2/7 Patienten) auf: Abdominelle Schmerzen, Fieber, Infektion der oberen Atemwege und Husten. Alle weiteren Ereignisse traten nur bei einem Patienten (1/7 Patienten; 14,3 %) auf und betrafen nahezu alle Systemorganklassen.

Zusammenfassend traten in der Eculizumab-Studie M07-005 5 unterschiedliche UE bei mehr als nur einem Patienten auf, wobei das UE Kopfschmerzen bei einem Anteil von 71,4 % der Patienten sehr frequent auftrat. Nur eines dieser in der Studie M07-005 gehäuft auftretenden UE, die abdominellen Schmerzen, sowie das UE Nasopharyngitis kamen in der Ravulizumab-Studie ALXN1210-PNH-304 bei insgesamt zwei Patienten (2/12 Patienten; 16,7 %) vor, wobei die abdominellen Schmerzen ausschließlich in der mit Eculizumab vorbehandelten Kohorte 2 (2/8 Patienten, 25 %) auftraten. Insgesamt sieht die Alexion Pharma Germany GmbH eine numerisch geringere Häufigkeit von auftretenden UE nach der jeweiligen SOC und PT innerhalb der Patientengruppen mit Ravulizumab-Therapie, insbesondere der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“. Aufgrund der geringen Studienpopulationsgröße sowie der damit verbundenen niedrigen Anzahl an Einzelereignissen und der fehlenden statistischen

Testung ist ein Zusatznutzen unter Behandlung mit Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab jedoch nicht belegbar.

Tabelle 4-82: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183, Woche 26) der Studie ALXN1210-PNH-304 (Safety Set) mit Ravulizumab bzw. bis Woche 12 (Tag 84) der Studie M07-005 (ITT-Population) mit Eculizumab

Systemorganklasse und bevorzugter Term	ALXN1210-PNH-304 [a]						M07-005 [b] (N = 7)		Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	Kohorte 1: (N = 4)		Kohorte 2: (N = 8)		Gesamt (N = 12)				
	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**2**	**1 (25,0)**	**0**	**0 (0,0)**	**2**	**1 (8,3)**	–	–	Zusatznutzen nicht belegt
Gerätebezogene Thrombose	1	1 (25,0)	0	0 (0,0)	1	1 (8,3)	–	–	
Multiples Organversagen	1	1 (25,0)	0	0 (0,0)	1	1 (8,3)	–	–	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**3**	**1 (25,0)**	**1**	**1 (12,5)**	**4**	**2 (16,7)**	–	**2 (28,6)**	
Gerätebezogene Sepsis	1	1 (25,0)	0	0 (0,0)	1	1 (8,3)	–	–	
Septischer Schock	1	1 (25,0)	0	0 (0,0)	1	1 (8,3)	–	–	
Staphylokokkeninfektion	1	1 (25,0)	0	0 (0,0)	1	1 (8,3)	–	–	
Virale Infektion der oberen Atemwege	0	0 (0,0)	1	1 (12,5)	1	1 (8,3)	–	–	
Akute Sinusitis	–	–	–	–	–	–	–	1 (14,3)	
Cellulitis an der Katheterstelle	–	–	–	–	–	–	–	1 (14,3)	
Otitis media akut	–	–	–	–	–	–	–	1 (14,3)	
Untersuchungen	**0**	**0 (0,0)**	**1**	**1 (12,5)**	**1**	**1 (8,3)**	–	–	
Influenza A Virus Test positiv	0	0 (0,0)	1	1 (12,5)	1	1 (8,3)	–	–	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	–	–	–	–	–	–	–	**1 (14,3)**	
Anämie	–	–	–	–	–	–	–	1 (14,3)	

Systemorganklasse und bevorzugter Term	ALXN1210-PNH-304 [a]						M07-005 [b] (N = 7)		Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene
	Kohorte 1: (N = 4)		Kohorte 2: (N = 8)		Gesamt (N = 12)				
	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	
Aplastische Anämie	–	–	–	–	–	–	–	1 (14,3)	Zusatznutzen nicht belegt
Thrombozytopenie	–	–	–	–	–	–	–	1 (14,3)	
Erkrankungen des Nervensystems	–	–	–	–	–	–	–	**1 (14,3)**	
Kopfschmerzen	–	–	–	–	–	–	–	1 (14,3)	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	–	–	–	–	–	–	–	**1 (14,3)**	
Menorrhagie	–	–	–	–	–	–	–	1 (14,3)	
Vaginale Blutung	–	–	–	–	–	–	–	1 (14,3)	

SUE wurden gemäß MedDRA Terminologie in Systemorganklasse (SOC) und bevorzugten Term (PT) kodiert. Patienten mit mehreren Ereignissen pro Kategorie (SOC, PT) wurden in der betreffenden Kategorie nur einmal gezählt.

a: Es wurde die MedDRA Terminologie Version 23.0 verwendet.

b: Es wurde die MedDRA Terminologie Version 13.0 verwendet.

E: Anzahl der Ereignisse.

Tabelle 4-70 zeigt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach SOC und PT, welche in den beiden Studien ALXN1210-PNH-304 mit Ravulizumab bzw. M07-005 mit Eculizumab festgehalten wurden. Bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) der Studie ALXN1210-PNH-304 wurden nur bei einem Komplementinhibitor-naiven Patienten (Kohorte 1; 1/4 Patienten; 25 %; ID 0427-501) SUE dokumentiert. Dieser Patient wurde mit Fieber, Schmerzen in Bauch- und Brustraum, Vomitus und Fatigue an Tag 43 ins Krankenhaus eingeliefert. Zu diesem Zeitpunkt hatte er seit 28 Tagen einen am Arm angelegten zentralen Venenkatheter, an dessen Einstichstelle sich eine Phlebitis manifestierte. Am selben Tag (Tag 43) wurde durch Blutuntersuchung eine gerätebezogene Sepsis durch eine Staphylokokkeninfektion diagnostiziert. Der Patient wurde daraufhin mit Meropenem, Vancomycin und Furosemid behandelt. Am Folgetag (Tag 44) erfuhr der Patient 0427-501 eine gerätebezogene Thrombose (siehe auch Tabelle 4-80), einen septischen Schock sowie multiples Organversagen. Zur weiteren Behandlung erhielt der Patient daraufhin unter anderem insgesamt 3 Bluttransfusionen mit jeweils einer EK-Einheit an den Tagen 44, 46 und 58. Der septische Schock konnte bereits am Folgetag (Tag 45) aufgelöst, die gerätebezogene Thrombose konnte eine Woche später (Tag 62) aufgehoben werden. Mit der gerätebezogenen Sepsis, der Staphylokokkeninfektion und dem multiplen Organversagen konnten auch alle weiteren SUE des Patienten 0427-501 kurz darauf an Tag 66 aufgelöst werden. Keines dieser Ereignisse führte zum Abbruch der Therapie. Auch wurden die von Patient 0427-501 erfahrenen SUE als nicht mit der Ravulizumab-Therapie in Zusammenhang stehend eingeschätzt.

In der Kohorte der mit Eculizumab vorbehandelten Patienten (Kohorte 2) erlebten 2 Patienten (2/8 Patienten; 25 %) SUE. So erlebte der Patient 0106-501 ab Tag 125 starke Symptome eines Infekts, welche mit Kopfschmerzen und unproduktivem Husten begannen. Nachdem sich der Zustand des Patienten verschlechterte, wurde er an Tag 129 ins Krankenhaus eingewiesen, wo ein Influenza A Test ein positives Ergebnis lieferte. Daraufhin wurde der Patient mit Oseltamivir, Osmotan und Cefritaxon behandelt und erhielt Flüssigkeitssubstitution via Infusion, sodass er bereits am Folgetag (Tag 130) wieder aus dem Krankenhaus entlassen werden konnte. Die Ravulizumab-Therapie musste durch dieses SUE nicht unterbrochen werden. Weiterhin wurde der Patient 0999-501 aufgrund einer viralen Infektion der oberen Atemwege an Tag 77 hospitalisiert. Dort wurde die Behandlung der Infektion mittels Amoxicillin und Ceftriaxon begonnen. Aufgrund einer Verbesserung wurde der Patient 2 Tage später (Tag 79) wieder aus dem Krankenhaus entlassen. Beide in Kohorte 2 beobachteten SUE wurden als nicht mit der Therapie unter Ravulizumab in Zusammenhang stehend eingeschätzt. Zusammenfassend traten bei 25 % der Patienten (3/12 Patienten) insgesamt 7 SUE auf.

In der Studie M05-007 traten bis Woche 12 (Tag 84) insgesamt bei 28,6 % der Patienten (2/7 Patienten) diverse SUE auf. Hiervon wurden die Anämie, die Thrombozytopenie und die Kopfschmerzen von Patient 003-003 als möglicherweise mit der Therapie unter Eculizumab in Zusammenhang stehend eingeschätzt. Die Kopfschmerzen traten zu insgesamt vier Zeitpunkten auf. Zur Behandlung der Anämie und Thrombozytopenie-bedingten Symptome erhielt Patient 003-003 Thrombozyten- bzw Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen. So konnten die Anämie und die Thrombozytopenie innerhalb weniger Tage aufgelöst werden. Des Weiteren

traten unter der Behandlung mit Eculizumab folgende SUE auf, die als nicht mit der Ravulizumab-Therapie in Zusammenhang stehend eingeschätzt wurden: Bei Patient 003-003 handelte es sich um eine aplastische Anämie, Menorrhagie, Cellulitis an der Katheterstelle und vaginale Blutung. Die Cellulitis an der Katheterstelle, die durch das Antibiotikum Linezolid behandelt wurde, heilte mit Folgeschäden. Bei Patient 005-007 wurden eine akute Sinusitis und Otitis media akut festgestellt, die ebenfalls als nicht mit der Eculizumab-Therapie in Zusammenhang stehend eingeschätzt wurden. Die Eculizumab-Therapie musste durch diese SUE bei keinem der Patienten unterbrochen werden.

Zusammenfassend kam es in keiner der Studien zu einer besonderen Häufung von SUE nach SOC und PT. Ein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber Eculizumab erscheint daher auf Ebene der SUE nach SOC und PT als nicht belegt. SUE traten wie zuvor beschrieben insgesamt bei einem nur geringen Anteil pädiatrischer PNH-Patienten unter der Behandlung mit Ravulizumab (25 %; 3/12 Patienten) oder Eculizumab (28,6 %; 2/7 Patienten) auf.

Immunogenität

In Tabelle 4-80 ist im deskriptiven Vergleich die Anzahl und der Anteil an Patienten mit positivem Testergebnis für ADA (engl. anti-drug antibodies) bzw. neutralisierenden HAHA (engl. human anti-human antibodies) bis zum Ende der initialen Evaluationsperiode (Tag 183) der Studie ALXN1210-PNH-304 mit Ravulizumab bzw. bis Woche 12 (Tag 84) der Studie M07-005 mit Eculizumab dargestellt. Das Vorhandensein von gegen die Studienmedikation gerichteten Antikörpern (ADA) bzw. gegen die Studienmedikation gerichteten neutralisierenden Antikörpern (HAHA) wurde im Serum bestimmt und dient der weiteren Bestimmung der Sicherheit und Wirksamkeit der Studienmedikation. Für Komplementinhibitor-naive Patienten der Kohorte 1 der Studie ALXN1210-PNH-304 wurde zur Baseline kein Patient (0/4 Patienten) positiv auf ADA getestet. Über den Verlauf der Studie wurde auch unter der Behandlung mit Ravulizumab weiterhin bei keinem dieser Patienten (0/4 Patienten) ein positives ADA-Testergebnis einer Serumprobe verzeichnet. In der Kohorte 2 der mit Eculizumab vorbehandelten Patienten wurde ebenfalls zur Baseline bei keinem der Patienten (0/8 Patienten) eine Serumprobe positiv auf ADA getestet. Auch in Kohorte 2 wurde über den weiteren Verlauf der Studie bis Tag 183 unter der Therapie mit Ravulizumab bei keinem Patienten (0/8 Patienten) ADA in den Serumproben gemessen.

In der Studie M07-005 lagen zur Baseline bei keinem Patienten (0/7 Patienten) positive HAHA-Testergebnisse vor. Auch über den Verlauf der Studie an den Tagen 28 und 84 wurde kein Patient positiv auf HAHA getestet.

Zusammenfassend konnten somit in der Kohorte 1 als auch in der Kohorte 2 der Studie ALXN1210-PNH-304 unter der Behandlung mit Ravulizumab bei keinem Patienten (0/4 Patienten bzw. 0/8 Patienten) Antikörper gegen die Studienmedikation nachgewiesen werden. Auch in der Studie M07-005 wurden unter der Therapie mit Eculizumab bei keinem Patienten (0/7 Patienten) Antikörper gegen die Studienmedikation beobachtet. Ein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber Eculizumab ist daher aufgrund des jeweils fehlenden Aufkommens von gegen die Studienmedikation gerichteten Antikörpern und dem

sich hierin begründenden vergleichbar hohen Toleranzprofil beider Komplementinhibitoren nicht belegt.

Zusammenfassend betrachtet sieht die Alexion Pharma Germany GmbH unter Berücksichtigung der besonderen Seltenheit der Erkrankung PNH bei Kindern und der hohen Patientenrelevanz von UE und SUE wie zuvor beschrieben für die Inzidenz unerwünschter Ereignisse einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab bei pädiatrischen PNH-Patienten. Trotz der numerischen Vorteile von Ravulizumab gegenüber Eculizumab in einzelnen Operationalisierungen der Sicherheitsendpunkte, ist aufgrund der geringen Studienpopulationsgröße gefolgt von einer fehlenden statistischen Testung sowie des gleichermaßen guten Sicherheitsprofils bezüglich anderer Sicherheitsendpunkte wie Meningokokken-Infektionen (UE von besonderem Interesse) oder MAVE insgesamt ein Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab für die Kategorie Sicherheit nicht belegt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der pädiatrischen Studien ALXN1210-PNH-304 (Ravulizumab) und M07-005 (Eculizumab) auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben. In beiden Studien wurden die eingeschlossenen Patienten gemäß Produktinformation mit der entsprechenden Studienmedikation behandelt (1, 17). Die Patienten der Studien ALXN1210-PNH-304 und M07-005 erhielten zudem die von nationalen und internationalen klinischen Experten (129-131)sowie in der aktuellen medizinischen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) zur Behandlung der PNH empfohlenen und im deutschen Versorgungskontext angewendeten supportiven Therapien (10). Die medizinische Leitlinie der DGHO für Patienten mit PNH umfasst Patienten aller Altersgruppen und differenziert nicht zwischen Erwachsenen und Kindern. Die Behandlung der Patienten in den Studien entsprach somit dem in der deutschen Versorgungslandschaft etablierten Therapieregime.

In beiden Studien war die Mehrzahl der eingeschlossenen Patienten weiß: Diese Ethnizität wurde bei einem Patientenanteil von mindestens 58,3 % in der Ravulizumab-Studie ALXN1210-PNH-304 (bei 16,7 % bzw. 2/12 Patienten wurde die Ethnizität nicht berichtet) und 71,4 % in der Eculizumab-Studie M07-005 berichtet. In der Studie ALXN1210-PNH-304 wurde die Mehrzahl der Patienten in europäischen Studienzentren (inkl. westrussischen Studienzentren) untersucht und behandelt (ALXN1210-PNH-304: 9/12 Patienten, 75,0 %). In der Studie M07-005 erfolgte die Untersuchung der Patienten (7/7 Patienten, 100,0 %) ausschließlich in Zentren in den USA, wobei der Versorgungsstandard nordamerikanischer Patienten als dem der europäischen Patienten als sehr ähnlich angesehen werden kann.

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 langanhaltende C5-Komplementinhibition für den Behandlungsverlauf ein wesentlicher Bestandteil, um Durchbruchhämolysen vorzubeugen und eine dauerhafte Symptomkontrolle zu erzielen sowie Komplikationen und Folgeschäden zu verhindern. In der Erhaltungstherapie erlaubt die Behandlung mit Ravulizumab eine jährliche Reduktion der Anzahl der nötigen Infusionen um etwa 77 % gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab. Ein Patient bekommt in der Erhaltungstherapie statt alle 2 Wochen eine Infusion mit Eculizumab (bei einem Körpergewicht ab 10 kg) nur noch alle 8 Wochen (bzw. mit 10 kg bis < 20 kg Körpergewicht alle 4 Wochen) eine Infusion mit Ravulizumab.

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung PNH und der noch deutlich geringeren Inzidenz bei pädiatrischen Patienten und der damit einhergehenden stark limitierten Patientenzahl, wurde zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab eine einarmige, offene, multizentrische Phase 3-Studie (ALXN1210-PNH-304) mit pädiatrischen PNH-Patienten (< 18 Jahre, N = 12) über die initialen Evaluationsperiode von 26 Wochen durchgeführt.

Die Behandlungsdauer von 26 Wochen wurde auch vom G-BA im Rahmen des Beratungsgespräches gemäß § 8 AM-NutzenV vom 22. Februar 2019 (Beratungsanforderung 2018-B-223) in der Indikation PNH bei adulten Patienten als angemessen erachtet (6). Es kann daher davon ausgegangen werden, dass der Behandlungszeitraum von 26 Wochen auch für pädiatrische Patienten mit einer chronischen Erkrankung wie PNH angemessen ist. Die Patientenpopulation der Studie ALXN1210-PNH-304 bestand aus zwei Kohorten, in denen sowohl Komplementinhibitor-naive Patienten (Kohorte 1) als auch mit Eculizumab vorbehandelte Patienten (Kohorte 2) untersucht wurden. Da auf Basis der vorliegenden klinischen Studie keine Aussage über den medizinischen Zusatznutzen von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab getroffen werden kann, wurde im Nutzendossier ein deskriptiver Vergleich mit der Eculizumab-Studie M07-005 durchgeführt.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab stand lediglich die ebenfalls einarmige, offene, multizentrische Phase 1/2-Studie M07-005 mit pädiatrischen PNH-Patienten (N = 7) zur Verfügung. Die Ravulizumab-Studie ALXN1210-PNH-304 wurde in einem deskriptiven Vergleich der Eculizumab-Studie M07-005, die eine Behandlungsphase von 12 Wochen aufweist, gegenübergestellt. Trotz dieser Abweichung im Studiendesign besteht zwischen den Studien ALXN1210-PNH-304 und M07-005 dennoch eine ausreichende Vergleichbarkeit hinsichtlich ihrer generell hohen Studienqualität, des Therapieregimes (Intervention), der Ein- und Ausschusskriterien und der verglichenen validen und patientenrelevanten Endpunkte. Bei der Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Ravulizumab ist zu berücksichtigen, dass die Generierung klinischer Evidenz aufgrund der Seltenheit der Erkrankung PNH, insbesondere bei pädiatrischen Patienten, deutlich erschwert ist. Somit stellt der deskriptive Vergleich der beiden einzigen verfügbaren Studien mit pädiatrischen PNH-Patienten unter Behandlung mit einem Komplementinhibitor, wie in Abschnitt 4.4.1 erläutert, die bestverfügbare Evidenz dar. Aufgrund der geringen Studienpopulationsgröße war kein weiterführender indirekter bzw. adjustierter Vergleich der Studienpopulationen möglich.

Im deskriptiven Vergleich der Studien ALXN1210-PNH-304, Kohorte 1 (Ravulizumab) und M07-005 (zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab), in denen jeweils Komplementinhibitor-naive, pädiatrische Patienten untersucht wurden, erwiesen sich die beiden Komplementinhibitoren Ravulizumab und Eculizumab im Hinblick auf die Endpunkte Hämolyse (Normalisierung des LDH-Spiegels), Durchbruchhämolysen und Transfusionsvermeidung sowie, ergänzend für die Ravulizumab-Studie dargestellt, die Hämoglobin-Stabilisierung und Fatigue (Instrument Peds-FACIT-F) als hoch wirksam.

In Kohorte 2 der Studie ALXN1210-PNH-304 wurden pädiatrische Patienten untersucht, welche zuvor mit Eculizumab behandelt worden waren. Wie durch die Vorbehandlung mit Eculizumab zu erwarten war, wiesen die Patienten dieser Kohorte bereits zur Baseline nur eine leichte Symptomatik auf. Auch unter der Behandlung mit Ravulizumab konnte bei allen erhobenen Endpunkten weiterhin eine stabile Kontrolle der Symptome oder aber sogar eine geringe numerische Verbesserung des jeweiligen Merkmals erreicht werden.

Insgesamt ist die Wirksamkeit von Ravulizumab und Eculizumab bei pädiatrischen PNH-Patienten gleichermaßen hoch. Außerdem wurde in den Studien ALXN1210-PNH-304 (Ravulizumab) und M07-005 (Eculizumab) für beide Komplementinhibitoren eine gutes Sicherheits- sowie Toleranzprofil gezeigt. Für Ravulizumab besteht dabei ein numerischer Vorteil für einzelne Sicherheitsendpunkte, da in einem vergleichsweise längeren Beobachtungszeitraum von 26 Wochen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab mit einem Beobachtungszeitraum von 12 Wochen weniger unerwünschte Ereignisse (UE) und weniger schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) beobachtet wurden. Zudem wurden unter der Behandlung mit Eculizumab laut Einschätzung des Prüfarztes bei mehr Patienten UE als im Zusammenhang mit der Medikation stehend gewertet. Es wurde aufgrund der geringen Studienpopulationsgröße jedoch weder für die Endpunkte der Morbidität noch der Sicherheitsendpunkte eine statistische Testung vorgenommen. Ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab ist für die Population der pädiatrischen PNH-Patienten (< 18 Jahre) damit formal nicht belegt. Bei der Interpretation der Ergebnisse sind jedoch die durch die Seltenheit von PNH, insbesondere bei Kindern, bedingten geringen Patientenzahlen zu berücksichtigen. Zusammenfassend sieht die Alexion Pharma Germany GmbH somit einen Zusatznutzen von dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab als nicht belegt.

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 4-83: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Pädiatrische Patienten (< 18 Jahre) mit behandlungsbedürftiger hämolytischer PNH laut Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet	Zusatznutzen nicht belegt

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.

Es handelt sich bei PNH um eine sehr seltene Erkrankung, die im pädiatrischen Alter mit nur etwa 5 % der Patientenpopulation mit einer noch deutlich geringeren Häufigkeit auftritt als im Erwachsenenalter. Daher wurden zur Beurteilung der Wirksamkeit von Ravulizumab sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab aufgrund der damit einhergehenden begrenzten Anzahl an Studienteilnehmern lediglich einarmige, offene, multizentrische Interventionsstudien konzipiert und durchgeführt. RCT oder nicht randomisierte vergleichende Studien lagen nicht vor. Daher waren ein direkter Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab sowie ein adjustierter indirekter Vergleich auf Basis von RCT zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Ravulizumab nicht möglich. Aufgrund der geringen Größe der Studienpopulationen war zudem ein nicht adjustierter indirekter Vergleich der Ravulizumab-Studie ALXN1210-PNH-304 (Kohorte 1) und der Eculizumab-Studie M07-005 mit einer Angleichung der demografischen und krankheitsbezogenen Patientencharakteristika nicht durchführbar.

Um dennoch eine vollumfängliche Darstellung der Ergebnisse der eingeschlossenen Studien zu gewährleisten, wurden im Rahmen eines deskriptiven Vergleichs die Ergebnisse der Ravulizumab-Studie ALXN1210-PNH-304 mit Komplementinhibitor-naiven Patienten (Kohorte 1) sowie der Eculizumab-Studie M07-005 beschrieben. Die Studien ALXN1210-PNH-304 und M07-005 besitzen beide eine hohe Studienqualität. Es besteht zwischen den entsprechenden Studien mit Ausnahme der Studiendauer ein vergleichbares Studiendesign sowie in den Studien untersuchtes Therapieregime. Zudem wurden ausschließlich valide und zwischen den Studien ausreichend übereinstimmende Endpunkte zum Nachweis des Zusatznutzens von Ravulizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab herangezogen. Die Patienten der Studien ALXN1210-PNH-304 (Kohorte 1) und M07-005 waren zu Studienbeginn alle Komplementinhibitor-naiv, wobei auch alle anderen relevanten Ein- und Ausschlusskriterien zur Aufnahme eines Patienten in die beiden genannten Studien übereinstimmend festgelegt wurden. Die demografischen sowie PNH-typischen krankheitsbezogenen Charakteristika zur Baseline waren zwischen den Patienten der Studienpopulationen ALXN1210-PNH-304 (Kohorte 1) und M07-005 ähnlich.

Die Darstellung im Nutzendossier enthält auch die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab der Kohorte 2 der Studie ALXN1210-PNH-304, welche vor Studienbeginn für mindestens sechs Monate mit Eculizumab behandelte Patienten einschloss. Für diese Kohorte liegen keine Vergleichsdaten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab vor. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung stellt der deskriptive Vergleich im vorliegenden Anwendungsgebiet pädiatrischer PNH-Patienten (< 18 Jahre) die bestverfügbare Evidenz dar und wurde somit von der Alexion Pharma Germany GmbH für den Nachweis des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Ravulizumab gewählt.

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[17], Molenberghs 2010[18]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[19]) 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[20]) 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.

[17] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[18] 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.
[19] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[20] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 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. European Medicines Agency, European Commission. Ultomiris (Ravulizumab) EPAR Produktinformation, Stand 02.09.2021.
2. Jameson J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Loscalzo J. Harrison's Principles Of Internal Medicine, Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). New York: McGraw - Hill Education. 2018.
3. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2013;121(25):4985-96; quiz 5105.
4. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2014;124(18):2804-11.
5. 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.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2018-B-223: Ravulizumab zur Behandlung von Erwachsenen mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie. 2019.
7. Brodsky RA. Complement in hemolytic anemia. Blood. 2015;126(22):2459-65.
8. Röth A. Paroxysmale nächtliche Hämogloninurie (PNH): Leitliniengerechte Diagnostik und Therapie. Deutsches Ärzteblatt / Springer Medizin: Information für Onkologen. 2017.
9. Schrezenmeier H, Roth A, Araten DJ, Kanakura Y, Larratt L, Shammo JM, et al. Baseline clinical characteristics and disease burden in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): updated analysis from the International PNH Registry. Ann Hematol. 2020;99(7):1505-14.
10. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH). 2019.
11. Urbano-Ispizua Á, Kulasekararaj AG, Bartels M, Patriquin CJ, Hoechsmann B, Maschan AA, et al. Efficacy of Eculizumab in Pediatric Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in the International PNH Registry. Blood. 2018;132(Supplement 1):3614.
12. Brodsky RA, Peffault De Latour R, Rottinghaus ST, Röth A, Risitano AM, Weitz IC, et al. A Prospective Analysis of Breakthrough Hemolysis in 2 Phase 3 Randomized Studies of Ravulizumab (ALXN1210) Versus Eculizumab in Adults with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. Blood. 2018;132(Supplement 1):2330.
13. 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.
14. Noris M, Remuzzi G. Overview of complement activation and regulation. Semin Nephrol. 2013;33(6):479-92.
15. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-PNH-304: 2.7.2 Summary of clinical pharmacology studies. 2020.
16. 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.
17. European Medicines Agency. Soliris (Eculizumab) EPAR Produktinformation, Stand: 09.09.2021.

18. European Medicines Agency. Soliris - Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. 2021.
19. Reiss UM, Schwartz J, Sakamoto KM, Puthenveetil G, Ogawa M, Bedrosian CL, et al. Efficacy and safety of eculizumab in children and adolescents with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Pediatr Blood Cancer. 2014;61(9):1544-50.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. Hillmen P, Elebute M, Kelly R, Urbano-Ispizua A, Hill A, Rother RP, et al. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Am J Hematol. 2010;85(8):553-9.
24. Hill A, Rother RP, Arnold L, Kelly R, Cullen MJ, Richards SJ, et al. Eculizumab prevents intravascular hemolysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and unmasks low-level extravascular hemolysis occurring through C3 opsonization. Haematologica. 2010;95(4):567-73.
25. Schubert J, Hillmen P, Röth A, Young NS, Elebute MO, Szer J, et al. Eculizumab, a terminal complement inhibitor, improves anaemia in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Br J Haematol. 2008;142(2):263-72.
26. Parker CJ. Update on the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2016;2016(1):208-16.
27. 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.
28. Waffenschmidt S, Navarro-Ruan T, Hobson N, Hausner E, Sauerland S, Haynes RB. Development and validation of study filters for identifying controlled non-randomized studies in PubMed and Ovid MEDLINE. Res Synth Methods. 2020;11(5):617-26.
29. Wong SS, 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):451-5.
30. Parker CJ. Management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of complement inhibitory therapy. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2011;2011:21-9.
31. Europäische Gesellschaft für Blut- und Knochenmarktransplantation (EBMT NG). PNH verstehen. 2015.
32. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-PNH-304: Protocol and Amendments. 2017.
33. Alexion Pharmaceuticals Inc. M07-005: An open-label multi-center study of Eculizumab in children and adolescents with a diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Clinical Study Report. 2012.
34. 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.

35. 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.
36. Yenerel MN, Muus P, Wilson A, Szer J. Clinical course and disease burden in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria by hemolytic status. Blood Cells Mol Dis. 2017;65:29-34.
37. Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. Jama. 2005;293(13):1653-62.
38. DiaSys Diagnostic Systems GmbH. Lactate dehydrogenase, 2018 [Available from: https://www.diasys-diagnostics.com/service-area/support/reference-ranges/analyte/lactate-dehydrogenase/analyte.show.
39. Simpson NH, Jr., Oldham EC. Chronic hemolytic anemia with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (Marchiafava-Micheli syndrome). Am J Med. 1950;9(3):414-21.
40. Nishimura JI, 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 (Baltimore). 2004;83(3):193-207.
41. Soliman AT, De Sanctis V, Kalra S. Anemia and growth. Indian J Endocrinol Metab. 2014;18(Suppl 1):S1-5.
42. Lozoff B. Iron deficiency and child development. Food Nutr Bull. 2007;28(4 Suppl):S560-71.
43. Gendron N, Arlet JB, Gaussem P, Radford-Weiss I, Dupeux S, Rosain J, et al. Hemolytic anemia, iron deficiency and personal history of deep vein thrombosis: consider paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Ann Biol Clin (Paris). 2017;75(5):580-8.
44. Peng G, Yang W, Jing L, Zhang L, Li Y, Ye L, et al. Iron Deficiency in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Cross-Sectional Survey from a Single Institution in China. Med Sci Monit. 2018;24:7256-63.
45. Robinson DS, Sourkes TL, Nies A, Harris LS, Spector S, Bartlett DL, et al. Monoamine metabolism in human brain. Arch Gen Psychiatry. 1977;34(1):89-92.
46. 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.
47. Brodsky RA, Peffault de Latour R, Rottinghaus ST, Röth A, Risitano AM, Weitz IC, et al. Characterization of breakthrough hemolysis events observed in the phase 3 randomized studies of ravulizumab versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Haematologica. 2021;106(1):230-7.
48. Brodsky RA. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2009;113(26):6522-7.
49. Tomazos I, Sierra JR, Johnston KM, Cheung A, Brodsky RA, Weitz IC. Cost burden of breakthrough hemolysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving ravulizumab versus eculizumab. Hematology (Amsterdam, Netherlands). 2020;25(1):327-34.
50. Schrezenmeier H, Höchsmann B. Eculizumab opens a new era of treatment for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Expert Rev Hematol. 2009;2(1):7-16.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. Ware RE, Hall SE, Rosse WF. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with onset in childhood and adolescence. N Engl J Med. 1991;325(14):991-6.
55. Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, Brooksbank GL, Richards SJ, Cullen M, et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. Blood. 2011;117(25):6786-92.
56. Peffault de Latour R, Fremeaux-Bacchi V, Porcher R, Xhaard A, Rosain J, Castaneda DC, et al. Assessing complement blockade in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving eculizumab. Blood. 2015;125(5):775-83.
57. Griffin M, Hillmen P, Munir T, Richards S, Arnold L, Riley K, et al. Significant hemolysis is not required for thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Haematologica. 2019;104(3):e94-e6.
58. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung derArzneimittel-Richtlinie (AM-RL):Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Emicizumab (neues Anwendungsgebiet: Hämophilie A ohne Hemmkörper). 2019.
59. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-PNH-304: A Phase 3, Open-Label Study of ALXN1210 in Children and Adolescents With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). Clinical Study Report. 2020.
60. Gilliss BM, Looney MR, Gropper MA. Reducing noninfectious risks of blood transfusion. Anesthesiology. 2011;115(3):635-49.
61. Paul-Ehrlich-Institut. Hämovigilanz-Bericht des Paul-Ehrlich-Instituts. 2015.
62. Müller M, Geisen C, Zacharowski K, Tonn T. Transfusion von Eryzhrozytenkonzentraten. Deutsches Ärzteblatt 2015.
63. Aydinok Y, Kattamis A, Viprakasit V. Current approach to iron chelation in children. Br J Haematol. 2014;165(6):745-55.
64. Lutz K, von Komorowski G, Dürken M, Engelhardt R, Dinter DJ. Myocardial iron overload in transfusion-dependent pediatric patients with acute leukemia. Pediatr Blood Cancer. 2008;51(5):691-3.
65. Oakley FD, Woods M, Arnold S, Young PP. Transfusion reactions in pediatric compared with adult patients: a look at rate, reaction type, and associated products. Transfusion. 2015;55(3):563-70.
66. Szende A, Schaefer C, Goss TF, Heptinstall K, Knight R, Lübbert M, et al. Valuation of transfusion-free living in MDS: results of health utility interviews with patients. Health Qual Life Outcomes. 2009;7:81.
67. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie: Myelodysplastisches Syndrom. 2021.
68. Bundesärtzekammer. Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie). 2017.
69. Bundesärtzekammer. Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. 2014.
70. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte –Nr. 833 Ravulizumab (paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V (Dossierbewertung). 2019.

71. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB VBewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfOWirkstoff: Autologe CD34+ hämatopoetische Stammzellen. 2020.
72. Ludwig H, Strasser K. Symptomatology of anemia. Semin Oncol. 2001;28(2 Suppl 8):7-14.
73. 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.
74. Rai P, Kelly S, Agrawal A. Unique aspects of red blood cell transfusion in pediatric patients. International Journal of Clinical Transfusion Medicine. 2016.
75. Schaer DJ, Buehler PW, Alayash AI, Belcher JD, Vercellotti GM. Hemolysis and free hemoglobin revisited: exploring hemoglobin and hemin scavengers as a novel class of therapeutic proteins. Blood. 2013;121(8):1276-84.
76. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) in Kooperation mit der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3 Leitlinie Präoperative Anämie. 2018.
77. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, Tinmouth AT, Marques MB, Fung MK, et al. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB*. Ann Intern Med. 2012;157(1):49-58.
78. Koscielny J, Kiesewetter H, Latza R, Harenberg J. Akut bedrohliche Blutungen unter neuen Antikoagulanzien (Melagatran, Fondaparinux): diagnostisches und therapeutisches Management. INSTITUT FÜR TRANSFUSIONSMEDIZIN, CAMPUS CHARITÉ MITTE, BERLIN, IV. MEDIZINISCHE KLINIK, UNIVERSITÄTSKLINIKUM MANNHEIM, MANNHEIM; 2006.
79. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. J Thromb Haemost. 2005;3(4):692-4.
80. Mandaliev VA. Risikoadaptierte Hämotherapie bei Patienten mit von-Willebrand-Syndrom unter chirurgischer Intervention: Nutzen und Verträglichkeit von Haemate® P [Inauguraldissertation]: Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf; 2009.
81. Escalante CP, Chisolm S, Song J, Richardson M, Salkeld E, Aoki E, et al. Fatigue, symptom burden, and health-related quality of life in patients with myelodysplastic syndrome, aplastic anemia, and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Cancer Med. 2019;8(2):543-53.
82. Fernandes KP, Teixeira BS, Arnold BJ, Mendonça T, Oliveira SM, Silva C. Cross-cultural adaptation and validation of the universal Portuguese-version of the Pediatric Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue (pedsFACIT-F). J Pediatr (Rio J). 2020;96(4):456-63.
83. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-PNH-304: Statistical Analysis Plan, Version 2.0 Final. 2020.
84. FACIT.org. Scoring of the FACIT measures 2021 [Available from: https://www.facit.org/scoring.
85. Cella DS, B; et al.,. PROSETTA STONE® ANALYSIS REPORT - A ROSETTA STONE FOR PATIENT REPORTED OUTCOMES. 2016.
86. 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.

87. Cella D, Yount S, Sorensen M, Chartash E, Sengupta N, Grober J. Validation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale relative to other instrumentation in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2005;32(5):811-9.
88. Cella D, Eton DT, Lai JS, 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. J Pain Symptom Manage. 2002;24(6):547-61.
89. Cella D, Hahn EA, Dineen K. Meaningful change in cancer-specific quality of life scores: differences between improvement and worsening. Qual Life Res. 2002;11(3):207-21.
90. 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.
91. Lai JS, Cella D, Kupst MJ, Holm S, Kelly ME, Bode RK, et al. Measuring fatigue for children with cancer: development and validation of the pediatric Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (pedsFACIT-F). J Pediatr Hematol Oncol. 2007;29(7):471-9.
92. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden Version 6.0 2020 [Available from: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf?rev=144030.
93. Yellen SB, Cella DF, Webster K, Blendowski C, Kaplan E. Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. J Pain Symptom Manage. 1997;13(2):63-74.
94. 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.
95. Weitz I, Meyers G, Lamy T, Cahn JY, Uranga MT, García Vela JA, et al. Cross-sectional validation study of patient-reported outcomes in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Intern Med J. 2013;43(3):298-307.
96. 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. 2018.
97. 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.
98. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sarilumab (Rheumatoide Arthritis) -Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung). 2017.
99. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Sebelipase alfa. 2016.
100. 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.
101. 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.

102. 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.
103. 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.
104. 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.
105. 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.
106. 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.
107. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, Stand: 28.08.2021.
108. Socié G, Mary J-Y, de Gramont A, Rio B, Leporrier M, Rose C, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. The Lancet. 1996;348(9027):573-7.
109. 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.
110. 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.
111. Bartelds GM, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, van Schouwenburg PA, Lems WF, Twisk JW, et al. Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. JAMA. 2011;305(14):1460-8.
112. 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.
113. 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.
114. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-PNH-304: Appendix 16.1.13 - data monitoring committee charter, bioanalytical reports and notification. 2020.
115. ClinicalTrials.gov. ALXN1210-PNH-304: A Phase 3, Open-Label Study of ALXN1210 in Children and Adolescents With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) 2020 [Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03406507.
116. EU Clinical Trials Register. ALXN1210-PNH-304: A Phase 3, Open-Label Study of ALXN1210 in Children and Adolescents with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)

2017 [Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-002820-26/GB.
117. ICTRP. ALXN1210-PNH-304: A Phase 3, Open-Label Study of ALXN1210 in Children and Adolescents with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) 2021 [Available from: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002820-26-NL.
118. ICTRP. ALXN1210-PNH-304: A Phase 3, Open-Label Study of ALXN1210 in Children and Adolescents With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) 2020 [Available from: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03406507.
119. ClinicalTrials.gov. M07-005: Eculizumab Pharmacokinetics/Pharmacodynamics Study in Pediatric/Adolescent Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) 2018 [Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00867932.
120. EU Clinical Trials Register. M07-005: AN OPEN-LABEL MULTI-CENTER STUDY OF ECULIZUMAB IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH A DIAGNOSIS OF PAROXYSMAL NOCTURNAL HAEMOGLOBINURIA 2016 [Available from: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-010402-11/3rd.
121. ICTRP. M07-005: AN OPEN-LABEL MULTI-CENTER STUDY OF ECULIZUMAB IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH A DIAGNOSIS OF PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA 2012 [Available from: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-010402-11-Outside-EU/EEA.
122. ICTRP. M07-005: An Open-Label Multi-Center Study of Eculizumab in Children and Adolescents With a Diagnosis of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria 2020 [Available from: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00867932.
123. Alexion Pharmaceuticals Inc. M07-005: Protocol and Amendments. 2011.
124. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-PNH-304: Post-hoc-Analyse Peds-FACIT-Fatigue, Responderanalyse mit 4,7 Punkten. 2021.
125. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-PNH-304: Post-hoc-Analyse Peds-FACIT-Fatigue, Responderanalyse mit 7,8 Punkten. 2021.
126. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-PNH-304: Post-hoc-Analyse Behandlungs-assoziierte Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT in der initialen Evaluationsperiode. 2021.
127. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-PNH-304: Post-hoc-Analyse Beobachtete Werte, Veränderung und prozentuale Veränderung zur Baseline von LDH über die Zeit: 95 %-Konfidenzintervalle. 2021.
128. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-PNH-304: Post-hoc-Analyse Beobachtete Werte, Veränderung und prozentuale Veränderung zur Baseline im Peds-FACIT-Fatigue über die Zeit: 95 %-Konfidenzintervalle. 2021.
129. Luzzatto L, Gianfaldoni G, Notaro R. Management of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: a personal view. Br J Haematol. 2011;153(6):709-20.
130. Risitano AM, Rotoli B. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: pathophysiology, natural history and treatment options in the era of biological agents. Biologics. 2008;2(2):205-22.
131. Späth-Schwalbe E, Schrezenmeier H, Heimpel SH. [Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Clinical experiences with 40 patients at one center over 25 years]. Dtsch Med Wochenschr. 1995;120(30):1027-33.
132. Urbano-Ispizua Á, Muus P, Schrezenmeier H, Almeida AM, Wilson A, Ware RE. Different clinical characteristics of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pediatric and adult patients. Haematologica. 2017;102(3):e76-e9.

133. Ioannidis JP, Haidich AB, Pappa M, Pantazis N, Kokori SI, Tektonidou MG, et al. Comparison of evidence of treatment effects in randomized and nonrandomized studies. Jama. 2001;286(7):821-30.
134. MacLehose RR, Reeves BC, Harvey IM, Sheldon TA, Russell IT, Black AM. A systematic review of comparisons of effect sizes derived from randomised and non-randomised studies. Health Technol Assess. 2000;4(34):1-154.
135. Moroz V, Wilson JS, Kearns P, Wheatley K. Comparison of anticipated and actual control group outcomes in randomised trials in paediatric oncology provides evidence that historically controlled studies are biased in favour of the novel treatment. Trials. 2014;15:481.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[21]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

[21] 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	12.08.2021
Zeitsegment	1999 bis 12.08.2021 (Datum der Suche)
Suchfilter	–

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	MeSH descriptor: [Hemoglobinuria, Paroxysmal] explode all trees	45
2	((paroxysmal and hemoglobinuri*) or (paroxysmal and haemoglobinuri*)):ti,ab,kw	187
3	(Marchiafava-Micheli or Marchiafava Micheli):ti,ab,kw	4
4	(PNH):ti,ab,kw	165
5	#1 or #2 or #3 or #4	214
6	(Ravulizumab):ti,ab,kw	64
7	(Ultomiris):ti,ab,kw	5
8	("ALXN-1210" or "ALXN 1210" or "ALXN1210" or "ALXN-1810" or "ALXN 1810" or "ALXN1810"):ti,ab,kw	33
9	#6 or #7 or #8	72
10	#5 and #9	56

Datenbankname	Medline
Suchoberfläche	Dialog
Datum der Suche	12.08.2021
Zeitsegment	1946 bis 12.08.2021 (Datum der Suche)
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. (2006); Filter für kontrollierte nicht-randomisierte Studien nach Waffenschmidt et al. (2020) mit einer Erweiterung zum Auffinden von nicht-kontrollierten Studien

#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	MESH.EXACT.EXPLODE("Hemoglobinuria, Paroxysmal")	3606
S2	all(paroxysmal near h$1emoglobinuri*)	4572
S3	all("Marchiafava-Micheli" or "Marchiafava Micheli")	124
S4	ti,ab(PNH)	2053
S5	S4 OR S3 OR S2 OR S1	4917
S6	all(Ravulizumab)	110
S7	all(Ultomiris)	16
S8	all("ALXN-1210" or "ALXN 1210" or "ALXN1210" or "ALXN-1810" or "ALXN 1810" or "ALXN1810")	40
S9	rn("1803171-55-2")	0

S10	S9 OR S8 OR S7 OR S6	117
S11	S10 AND S5	72
S12	dtype(randomized controlled trial)	541800
S13	ti,ab,mesh(randomized)	744118
S14	ti,ab,mesh(placebo*)	241338
S15	S14 OR S13 OR S12	1021560
S16	S15 AND S11	11
S17	S11 NOT S16	61
S18	MESH.EXACT.EXPLODE("cohort studies") or MESH.EXACT.EXPLODE("epidemiologic studies") or MESH.EXACT.EXPLODE("clinical trial") or MESH.EXACT.EXPLODE("evaluation studies as topic") or MESH.EXACT.EXPLODE("statistics as topic")	5980420
S19	ti,ab,mesh((control and (group* or study)) or (time and factors) or program or survey* or ci or cohort or "comparative stud*" or "evaluation studies" or "follow-up*")	7440167
S20	ti,ab,mesh(study or studies or trial or trials)	12033474
S21	S20 or S19 OR S18	15484059
S22	MESH.EXACT("Animals") NOT MESH.EXACT("Humans")	4839118
S23	MESH.EXACT("comment" or "editorial" or "meta analysis" or "consensus")	16034
S24	MESH.EXPLODE("review" or "guideline")	82205
S25	mesh(history)	405524
S26	ti,ab,mesh("case report")	341018
S27	S26 OR S25 OR S24 OR S23 OR S22	5668198
S28	S21 NOT S27	12859894
S29	S28 AND S17	27
S30	S29 OR S16	38
S31	S30 AND la(English OR German)	37
	° Duplicates are removed from the search and from the result count.	37

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Dialog	
Datum der Suche	12.08.2021	
Zeitsegment	1947 bis 12.08.2021 (Datum der Suche)	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. (2006); Filter für kontrollierte nicht-randomisierte Studien nach Waffenschmidt et al. (2020) mit einer Erweiterung zum Auffinden von nicht-kontrollierten Studien	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
S1	EMB.EXACT.EXPLODE("paroxysmal nocturnal hemoglobinuria")	6516

S2	all(paroxysmal near h$1emoglobinuri*)	7270
S3	all("Marchiafava-Micheli" or "Marchiafava Micheli")	138
S4	ti,ab(PNH)	3947
S5	S4 OR S3 OR S2 OR S1	7857
S6	EMB.EXACT.EXPLODE("ravulizumab")	245
S7	all(Ravulizumab)	263
S8	all(Ultomiris)	37
S9	all("ALXN-1210" or "ALXN 1210" or "ALXN1210" or "ALXN-1810" or "ALXN 1810" or "ALXN1810")	60
S10	rn("1803171-55-2")	237
S11	S10 OR S9 OR S8 OR S7 OR S6	270
S12	S11 AND S5	165
S13	ti,ab(random*)	1705970
S14	ti,ab,emb(placebo*)	491928
S15	ti,ab("double-blind*")	227892
S16	S15 OR S14 OR S13	1983274
S17	S16 AND S12	59
S18	S12 NOT S17	106
S19	EMB.EXACT.EXPLODE("cohort analysis") or EMB.EXACT.EXPLODE("epidemiology") or EMB.EXACT.EXPLODE("clinical trial") or EMB.EXACT.EXPLODE("evaluation study") or EMB.EXACT.EXPLODE("statistics")	6307421
S20	ti,ab,emb((control and (group* or study)) or (time and factors) or program or survey* or ci or cohort or "comparative stud*" or "evaluation studies" or "follow-up*")	10007823
S21	ti,ab,emb(study or studies or trial or trials)	20974707
S22	S21 OR S20 OR S19	23946249
S23	EMB("animal") NOT EMB("human")	4856069
S24	EMB.EXACT("editorial" or "meta analysis" or "consensus")	1046515
S25	EMB.EXPLODE("review" or "practice guideline")	3640141
S26	SU(history)	692811
S27	ti,ab,emb("case report")	2824432
S28	S27 OR S26 OR S25 OR S24 OR S23	12351935
S29	S22 NOT S28	17332829
S30	S29 AND S18	50
S31	S30 OR S17	109
S32	S31 NOT (dtype(Conference Abstract) AND (pd(<20180101)))	105
S33	S32 AND la(English OR German)	86
	° Duplicates are removed from the search and from the result count.	68

Suche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
Suchoberfläche	Cochrane Library
Datum der Suche	12.08.2021
Zeitsegment	1999 bis 12.08.2021 (Datum der Suche)
Suchfilter	–

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	MeSH descriptor: [Hemoglobinuria, Paroxysmal] explode all trees	45
2	((paroxysmal and hemoglobinuri*) or (paroxysmal and haemoglobinuri*)):ti,ab,kw	187
3	(Marchiafava-Micheli or Marchiafava Micheli):ti,ab,kw	4
4	(PNH):ti,ab,kw	165
5	#1 or #2 or #3 or #4	214
6	(Eculizumab):ti,ab,kw	312
7	(Soliris):ti,ab,kw	33
8	(Alexion):ti,ab,kw	53
9	("5G1.1" or "5G1-1" or "5G1 1" or "5G11"):ti,ab,kw	0
10	("H5G1.1" or "H5G1-1" or "H5G1 1" or "H5G11"):ti,ab,kw	10
11	#6 or #7 or #8 or #9 or #10	361
12	#5 and #11	128

Datenbankname	Medline
Suchoberfläche	Dialog
Datum der Suche	12.08.2021
Zeitsegment	1946 bis 12.08.2021 (Datum der Suche)
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. (2006); Filter für kontrollierte nicht-randomisierte Studien nach Waffenschmidt et al. (2020) mit einer Erweiterung zum Auffinden von nicht-kontrollierten Studien

#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	MESH.EXACT.EXPLODE("Hemoglobinuria, Paroxysmal")	3606
S2	all(paroxysmal near h$1emoglobinuri*)	4572
S3	all("Marchiafava-Micheli" or "Marchiafava Micheli")	124
S4	ti,ab(PNH)	2053
S5	S4 OR S3 OR S2 OR S1	4917
S6	all(Eculizumab)	2351
S7	all(Soliris)	87

S8	all(Alexion)	1247
S9	all("5G1.1" or "5G1-1" or "5G1 1" or "5G11")	14
S10	all("H5G1.1" or "H5G1-1" or "H5G1 1" or "H5G11")	7
S11	S10 OR S9 OR S8 OR S7 OR S6	3444
S12	S11 AND S5	604
S13	dtype(randomized controlled trial)	541800
S14	ti,ab,mesh(randomized)	744118
S15	ti,ab,mesh(placebo*)	241338
S16	S15 OR S14 OR S13	1021560
S17	S16 AND S12	36
S18	S12 NOT S17	568
S19	MESH.EXACT.EXPLODE("cohort studies") or MESH.EXACT.EXPLODE("epidemiologic studies") or MESH.EXACT.EXPLODE("clinical trial") or MESH.EXACT.EXPLODE("evaluation studies as topic") or MESH.EXACT.EXPLODE("statistics as topic")	5980420
S20	ti,ab,mesh((control and (group* or study)) or (time and factors) or program or survey* or ci or cohort or "comparative stud*" or "evaluation studies" or "follow-up*")	7440167
S21	ti,ab,mesh(study or studies or trial or trials)	12033474
S22	S21 or S20 OR S19	15484059
S23	MESH.EXACT("Animals") NOT MESH.EXACT("Humans")	4839118
S24	MESH.EXACT("comment" or "editorial" or "meta analysis" or "consensus")	16034
S25	MESH.EXPLODE("review" or "guideline")	82205
S26	mesh(history)	405524
S27	ti,ab,mesh("case report")	341018
S28	S27 OR S26 OR S25 OR S24 OR S23	5668198
S29	S22 NOT S28	12859894
S30	S29 AND S18	247
S31	S30 OR S17	283
S32	S31 AND la(English OR German)	263
	° Duplicates are removed from the search and from the result count.	263

Datenbankname	Embase
Suchoberfläche	Dialog
Datum der Suche	12.08.2021
Zeitsegment	1947 bis 12.08.2021 (Datum der Suche)
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. (2006);

	Filter für kontrollierte nicht-randomisierte Studien nach Waffenschmidt et al. (2020) mit einer Erweiterung zum Auffinden von nicht-kontrollierten Studien

#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	EMB.EXACT.EXPLODE("paroxysmal nocturnal hemoglobinuria")	6516
S2	all(paroxysmal near h$1emoglobinuri*)	7270
S3	all("Marchiafava-Micheli" or "Marchiafava Micheli")	138
S4	ti,ab(PNH)	3947
S5	S4 OR S3 OR S2 OR S1	7857
S6	EMB.EXACT.EXPLODE("eculizumab")	6978
S7	all(Eculizumab)	7157
S8	all(Soliris)	578
S9	all(Alexion)	3187
S10	all("5G1.1" or "5G1-1" or "5G1 1" or "5G11")	22
S11	all("H5G1.1" or "H5G1-1" or "H5G1 1" or "H5G11")	10
S12	S11 OR S10 OR S9 OR S8 OR S7 OR S6	8880
S13	S12 AND S5	1777
S14	ti,ab(random*)	1705970
S15	ti,ab,emb(placebo*)	491928
S16	ti,ab("double-blind*")	227892
S17	S16 OR S15 OR S14	1983274
S18	S17 AND S13	199
S19	S13 NOT S18	1578
S20	EMB.EXACT.EXPLODE("cohort analysis") or EMB.EXACT.EXPLODE("epidemiology") or EMB.EXACT.EXPLODE("clinical trial") or EMB.EXACT.EXPLODE("evaluation study") or EMB.EXACT.EXPLODE("statistics")	6307421
S21	ti,ab,emb((control and (group* or study)) or (time and factors) or program or survey* or ci or cohort or "comparative stud*" or "evaluation studies" or "follow-up*")	10007823
S22	ti,ab,emb(study or studies or trial or trials)	20974707
S23	S22 OR S21 OR S20	23946249
S24	EMB("animal") NOT EMB("human")	4856069
S25	EMB.EXACT("editorial" or "meta analysis" or "consensus")	1046515
S26	EMB.EXPLODE("review" or "practice guideline")	3640141
S27	SU(history)	692811
S28	ti,ab,emb("case report")	2824432
S29	S28 OR S27 OR S26 OR S25 OR S24	12351935
S30	S23 NOT S29	17332829

S31	S30 AND S19	692
S32	S31 OR S18	891
S33	S32 NOT (dtype(Conference Abstract) AND pd(<20180101))	608
S34	S33 AND la(English OR German)	585
	° Duplicates are removed from the search and from the result count.	403

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Die Suche nach RCT für indirekte Vergleiche erfolgte im Rahmen der Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bzw. mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie anhand der im Anhang 4-A1 dargestellten Suchstrategien in den Datenbanken Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), EMBASE und MEDLINE.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Die Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien erfolgte im Rahmen der im Anhang 4-A4 beschriebenen Suche nach weiteren Untersuchungen, welche anhand der im Anhang 4-A1 dargestellten Suchstrategien in den Datenbanken EMBASE und MEDLINE durchgeführt wurde.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab sowie die Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab wurden die in Anhang 4-A1 dargestellten Suchstrategien in den Datenbanken EMBASE und MEDLINE verwendet.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

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

Bei der Suche in Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken wurde keine Unterscheidung nach Studientyp vorgenommen. Somit wurde keine separate Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bzw. mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Die verwendeten Suchstrategien sind in Anhang 4-B4 dargestellt.

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Bei der Suche in Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken wurde keine Unterscheidung nach Studientyp vorgenommen. Somit wurde keine separate Suche nach RCT für indirekte Vergleiche durchgeführt. Die verwendeten Suchstrategien sind in Anhang 4-B4 dargestellt.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Bei der Suche in Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken wurde keine Unterscheidung nach Studientyp vorgenommen. Somit wurde keine separate Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien durchgeführt. Die verwendeten Suchstrategien sind in Anhang 4-B4 dargestellt.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	25.08.2021
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	((paroxysmal AND hemoglobinuria) OR (paroxysmal AND haemoglobinuria) OR (Marchiafava-Micheli OR Marchiafava Micheli) OR PNH) AND (Ravulizumab OR Ultomiris OR "ALXN-1210" OR "ALXN 1210" OR "ALXN1210") [OTHER TERMS]
Treffer	12

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	26.08.2021
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	((paroxysmal AND hemoglobinuria) OR (paroxysmal AND haemoglobinuria) OR (Marchiafava-Micheli OR Marchiafava Micheli) OR PNH) AND (Eculizumab OR Soliris) [OTHER TERMS]
Treffer	44

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	25.08.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	(Ravulizumab OR ALXN1210 OR Ultomiris OR "ALXN-1210" OR "ALXN 1210") AND ((paroxysmal AND hemoglobinuria) OR (paroxysmal AND haemoglobinuria) OR PNH OR (Marchiafava-Micheli OR Marchiafava Micheli))
Treffer	11

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	26.08.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	(Eculizumab OR Soliris) AND ((paroxysmal AND hemoglobinuria) OR (paroxysmal AND haemoglobinuria) OR PNH OR (Marchiafava-Micheli OR Marchiafava Micheli))
Treffer	25

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP Search Portal)
Internetadresse	https://trialsearch.who.int
Datum der Suche	27.08.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Ravulizumab AND paroxysmal nocturnal hemoglobinuria OR Ravulizumab AND PNH OR Ravulizumab AND paroxysmal nocturnal haemoglobinuria OR Ravulizumab AND Marchiafava-Micheli OR Ravulizumab AND Marchiafava AND micheli OR ALXN1210 AND paroxysmal nocturnal hemoglobinuria OR ALXN1210 AND paroxysmal nocturnal haemoglobinuria OR ALXN1210 AND PNH OR ALXN1210 AND marchiafava-micheli OR ALXN1210 AND marchiafava AND micheli OR Ultomiris AND paroxysmal nocturnal hemoglobinuria OR Ultomiris AND paroxysmal nocturnal haemoglobinuria OR Ultomiris AND PNH OR Ultomiris AND marchiafava-micheli OR Ultomiris AND marchiafava AND micheli
Treffer	62 Einträge, davon 25 Studien

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP Search Portal)
Internetadresse	https://trialsearch.who.int
Datum der Suche	27.08.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Eculizumab AND paroxysmal nocturnal hemoglobinuria OR Eculizumab AND PNH OR Eculizumab AND paroxysmal nocturnal haemoglobinuria OR Eculizumab AND Marchiafava-Micheli OR Eculizumab AND Marchiafava AND micheli OR Soliris AND paroxysmal nocturnal hemoglobinuria OR Soliris AND paroxysmal nocturnal haemoglobinuria OR Soliris AND PNH OR Soliris AND marchiafava-micheli OR Soliris AND marchiafava AND micheli
Treffer	145 Einträge, davon 66 Studien

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.	Ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab		
1	Bernuy-Guevara C, Chehade H, Muller YD, Vionnet J, Cachat F, Guzzo G, et al. The Inhibition of Complement System in Formal and Emerging Indications: Results from Parallel One-Stage Pairwise and Network Meta-Analyses of Clinical Trials and Real-Life Data Studies. Biomedicines. 2020;8(9).	A1: Studienpopulation **≥** 18 Jahre alt
Suche nach RCT mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab		
2	Bernuy-Guevara C, Chehade H, Muller YD, Vionnet J, Cachat F, Guzzo G, et al. The Inhibition of Complement System in Formal and Emerging Indications: Results from Parallel One-Stage Pairwise and Network Meta-Analyses of Clinical Trials and Real-Life Data Studies. Biomedicines. 2020;8(9).	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
3	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.	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
4	Hill A. Update on eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Clinical Advances in Hematology and Oncology. 2008;6(7):499-500.	Kein Zugriff
5	Hill A, Rother RP, Wang X, Sapsford RJ, Collinson PO, Gaze DC, et al. Eculizumab Reduces Pulmonary Hypertension through Inhibition of Hemolysis-Associated Nitric Oxide Consumption in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. Blood. 2009;112(11):185.	A8: Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten: Abstract
6	Hill A. Eculizumab (Soliris) reduces pulmonary hypertension in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. P and T. 2009;34(2):98.	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
7	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. British journal of haematology. 2010;149(3):414-25.	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
8	Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socié G, Muus P, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt

	nocturnal hemoglobinuria. New England journal of medicine. 2006;355(12):1233-43.	
9	Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socié G, Muus P, et al. Safety and efficacy of the terminal complement inhibitor in a phase III trial in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Haematologica. 2006;91:0535	A8: Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten: Konferenzbeitrag
10	Hillmen P, Muus P, Duhrsen U, Risitano AM, Schubert J, Luzzatto L. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2007;110(12):4123-8.	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
11	Hillmen P, Elebute M, Kelly R, Urbano-Ispizua A, Hill A, Rother RP, et al. Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. American journal of hematology. 2010;85(8):553-9.	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
12	Hillmen P, Muus P, Roth A, Elebute MO, Risitano AM, Schrezenmeier H, et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. British journal of haematology. 2013;162(1):62-73.	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
13	Kathula SK. Eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria 1. New England Journal of Medicine. 2006;355(26):2786.	A8: Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten: Brief
14	Kelly R, Richards S, Hillmen P, Hill A. The pathophysiology of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and treatment with eculizumab. Therapeutics and Clinical Risk Management. 2009;5(1):911-21.	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
15	Kulasekararaj A, He G, Munir T, Pu J, Risitano A, Roth A, et al. Trial in progress: the phase iii, randomized, open-label, multicenter commodore 2 study evaluating the efficacy and safety of crovalimab versus eculizumab in adult and adolescent patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria not previously treated with complement inhibitors. Blood. 2020;136(SUPPL 1):34-.	A8: Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten: Konferenzbeitrag
16	Ortner P. Current advancements in diagnosis and therapy of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). Onkologie. 2009;32(1-2):64-5.	A8: Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten: Reviewartikel
17	Parker C. Eculizumab for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Lancet (London, England). 2009;373(9665):759-67.	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
18	Parker CJ, Kar S, Kirkpatrick P. Eculizumab. Nature Reviews Drug Discovery. 2007;6(7):515-6.	A8: Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten: Reviewartikel
19	Rosse WF. A new way to prevent thrombosis? Blood. 2007;110(12):3821.	A8: Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten: Kommentar
20	Roth A, Korper S, Hochsmann B, Siegmund-Schulz H, Murawski NS, Schubert J, et al. Treatment with the terminal complement inhibitor eculizumab improves anaemia in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: phase III TRIUMPH-study results. Onkologie. 2007;30(Suppl 3):92.	A8: Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten: Konferenzbeitrag

21	Savage WJ, Brodsky RA. New insights into paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Hematology. 2007;12(5):371-6.	A8: Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten: Reviewartikel
22	Schrezenmeier H, Luzzatto L, Rotoli B, Young NS, Schubert J, Urbano-Ispizua A. Safety and efficacy of the terminal complement inhibitor eculizumab in patients with paroxysmal noctural hemoglobinuria: SHEPHERD phase III clinical study results. Haematologica. 2007;92(Suppl 1).	A8: Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten: Abstract
23	Schubert J, Hillmen P, DÑŒhrsen U, Young NS, Elebute M, Szer J, et al. Treatment with the Terminal Complement Inhibitor Eculizumab Improves Anemia in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: phase III Triumph Study Results. Blood. 2006;108(11 Part 1):41.	A8: Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten: Abstract
24	Schubert J, Hillmen P, Röth A, Young NS, Elebute MO, Szer J, et al. Eculizumab, a terminal complement inhibitor, improves anaemia in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. British journal of haematology. 2008;142(2):263-72.	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
25	Stenger M, Battiwalla M. Eculizumab for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Community Oncology. 2008;5(2):67-9.	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
26	Young NS, Antonioli E, Rotoli B, Schrezenmeier H, Schubert J, Urbano-Ispizua A, et al. Safety and efficacy of the terminal complement inhibitor eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: interim shepherd phase III clinical study. Blood. 2006;108(11 Part 1):290.	A8: Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten: Konferenzbeitrag
27	Young NS, Meyers G, Schrezenmeier H, Hillmen P, Hill A. The Management of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Recent Advances in Diagnosis and Treatment and New Hope for Patients. Seminars in hematology. 2009;46(SUPPL. 1): S1-S16.	A8: Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten: Seminarbeitrag
28	Zareba KM. Eculizumab: a novel therapy for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Drugs of today (barcelona, spain: 1998). 2007;43(8):539-46.	A8: Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten: Reviewartikel
29	Euctr HU. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Crovalimab versus Eculizumab in Adult and Adolescent Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) not previously Treated with Complement Inhibitors. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004931-21-HU. 2020.	A8: Aktuell laufende Studie, gegenwärtig ohne Resultate; zudem pädiatrische Kohorte ohne Eculizumab-Intervention (ausschließlich Crovalimab-Intervention)
30	Euctr DE. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Crovalimab versus Eculizumab in Adult and Adolescent Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Currently Treated with Complement Inhibitors. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000597-26-DE. 2021.	A8: Aktuell laufende Studie, gegenwärtig ohne Resultate; zudem pädiatrische Kohorte ohne Eculizumab-Intervention (ausschließlich Crovalimab-Intervention)
31	Nct. Eculizumab in Treating Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00112983. 2013.	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
32	Nct. Study Using Eculizumab in Transfusion Dependent Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Patients. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00122330. 2006.	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt

33	Nct. A Study to Compare SB12 (Proposed Eculizumab Biosimilar) to Soliris in Subjects With Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04058158. 2021.	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
34	Nct. Clinical Trial of BCD-148 and Soliris® for the Treatment of Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04060264. 2021.	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
35	Nct. A Study Evaluating The Efficacy And Safety Of Crovalimab Versus Eculizumab In Adult And Adolescent Participants With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Currently Treated With Complement Inhibitors. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04432584. 2021.	A8: Aktuell laufende Studie, gegenwärtig ohne Resultate
36	Nct. A Phase III Study Evaluating The Efficacy And Safety Of Crovalimab Versus Eculizumab In Adult And Adolescent Participants With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Not Previously Treated With Complement Inhibitors. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04434092. 2021.	A8: Aktuell laufende Studie, gegenwärtig ohne Resultate
37	Nct. Efficacy and Safety of Elizaria® vs. Soliris® in Patients With PNH. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04463056. 2021.	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Die Suche nach RCT für indirekte Vergleiche erfolgte anhand der Suche nach RCT für das zu bewertende Arzneimittel Ravulizumab sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Die Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien erfolgte anhand der Suche nach weiteren Untersuchungen für das zu bewertende Arzneimittel Ravulizumab sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nr.	Ausgeschlossene Publikation	Ausschlussgrund
Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Ravulizumab		
1	Connell NT. Ravulizumab: A complementary option for PNH. Blood. 2019;133(6):503-4.	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
2	Fattizzo B, Kulasekararaj AG. Second-Generation C5 Inhibitors for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. BioDrugs: clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy. 2020;34(2):149-58.	A8: Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten: Reviewartikel; zudem Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
3	Kulasekararaj AG, Brodsky RA, Hill A. Monitoring of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria on a complement inhibitor. American Journal of Hematology. 2021;96(7):E232-E5.	A8: Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten: Brief

4	Lee JW, Kulasekararaj AG. Ravulizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Expert opinion on biological therapy. 2020;20(3):227-37.	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
5	Lee S-E, Lee JW. Safety of current treatments for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Expert opinion on drug safety. 2021;20(2):171-9.	A8: Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten zu pädiatrischen PNH-Patienten; Reviewartikel
6	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 advances. 2018;2(17):2176-85.	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
7	Stern RM, Connell NT. Ravulizumab: a novel C5 inhibitor for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Therapeutic advances in hematology. 2019;10:2040620719874728.	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
Suche nach weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab		
8	Balagula Y, Newman SB, Lacouture ME. Photodermatosis associated with eculizumab (Soliris): a novel monoclonal antibody directed against the complement protein C5. American journal of hematology. 2010;85(5):392-3.	A5: Fallstudie
9	Battiwalla M. Novel alternative for treating paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in selected patients. Community Oncology. 2008;5(2):70.	A8: Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten: Kommentar
10	Bellido M, van der Velden VHJ, Leebeek FWG, te Boekhorst PAW. Thrombotic complications without evidence of hemolysis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Is eculizumab indicated? Annals of hematology. 2012;91(12):1969-70.	A8: Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten: Brief; zudem Fallbericht
11	Berzuini A, Montanelli F, Prati D. Hemolytic anemia after eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. The New England journal of medicine. 2010;363(10):993-4.	A8: Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten: Brief; zudem Fallbericht
12	Bouts A, Monnens L, Davin J-C, Struijk G, Spanjaard L. Insufficient protection by Neisseria meningitidis vaccination alone during eculizumab therapy. Pediatric Nephrology. 2011;26(10):1919-20.	A8: Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten: Brief
13	Charneski L, Patel PN. Eculizumab in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Drugs. 2008;68(10):1341-6.	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
14	Connell NT. Ravulizumab: A complementary option for PNH. Blood. 2019;133(6):503-4.	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
15	Davis J. Eculizumab. American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists. 2008;65(17):1609-15.	A8: Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten: Reviewartikel; zudem Studienpopulationen ≥ 18 Jahre alt
16	Debureaux P-E, Cacace F, Silva BGP, Barone F, Calado RT, Sicre de Fontbrune F, et al. Hematological Response to Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Application of a Novel Classification to Identify Unmet	A5: Retrospektive Beobachtungsstudie

	Clinical Needs and Future Clinical Goals. Blood. 2019;134:3517.	
17	Devalet B, Wannez A, Bailly N, Alpan L, Gheldof D, Douxfils J, et al. Prospective and comparative study of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients treated or not by eculizumab: Focus on platelet extracellular vesicles. Medicine. 2019;98(27):e16164.	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
18	Griffin M, Hillmen P, Munir T, Richards S, Arnold L, Riley K, et al. Significant hemolysis is not required for thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Haematologica. 2019;104(3):e94-e6.	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
19	Halder R, Mishra P, Aggarwal M, Mannivanan P, Dhawan R, Seth T, et al. Outcomes of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the pediatric age group in a resource-constrained setting. Pediatric blood & cancer. 2020;67(4):e27712.	A5: Retrospektive Beobachtungsstudie
20	Hill A. Eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Clinical advances in hematology & oncology : H&O. 2005;3(11):849-50.	Kein Zugriff
21	Hill A, Hillmen P, Richards SJ, Elebute D, Marsh JC, Chan J, et al. Sustained response and long-term safety of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2005;106(7):2559-65.	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
22	Hill A, Rother RP, Arnold L, Kelly R, Cullen MJ, Richards SJ, et al. Eculizumab prevents intravascular hemolysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and unmasks low-level extravascular hemolysis occurring through C3 opsonization. Haematologica. 2010;95(4):567-73.	A4: Keine patientenrelevanten Endpunkte: Biochemische Studie
23	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. British Journal of Haematology. 2012;158(3):409-14.	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
24	Hillmen P. Update in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Clinical Advances in Hematology and Oncology. 2012;10(6):391-3.	A8: Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten: Interview
25	Hillmen P, Hall C, Marsh JCW, Elebute M, Bombara MP, Petro BE, et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. The New England journal of medicine. 2004;350(6):552-9.	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
26	Hillmen P, Muus P, Duhrsen U, Risitano AM, Schubert J, Luzzatto L. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2007;110(12):4123-8.	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
27	Hillmen P, Muus P, Szer J, Hill A, Höchsmann B, Kulasekararaj A, et al. Assessment of human antihuman antibodies to eculizumab after long-term treatment in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. American journal of hematology. 2016;91(3):E16-7.	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt

28	Hoekstra J, Leebeek FWG, Plessier A, Raffa S, Murad SD, Heller J, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Budd-Chiari Syndrome: Findings from a cohort study. Journal of Hepatology. 2009;51(4):696-706.	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
29	Kim JS, Cheong J-W, Mun Y-C, Jang JH, Jo D-Y, Lee JW. Clinical implication of renal dysfunction during the clinical course in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a longitudinal analysis. Annals of Hematology. 2019;98(10):2273-81.	A1: Koreanische Studienpopulation; zudem retrospektive Beobachtungsstudie
30	Knoll BM, Letendre L, Steensma DP. Life-threatening desquamating rash and hyperammonemia following administration of eculizumab for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. American journal of hematology. 2008;83(11):881-3.	A8: Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten: Brief
31	Konstantopoulos K. Thrombosis in paroxysmal noctural hemoglobinuria: An indication for eculizumab? Pediatric Blood and Cancer. 2012;59(2):348.	A8: Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten: Brief
32	Mealy NE. Eculizumab. Drugs of the Future. 2004;29(6):639.	Kein Zugriff
33	Omine M, Kinoshita T, Nakakuma H, Maciejewski JP, Parker CJ, Socié G. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. International Journal of Hematology. 2005;82(5):417-21.	A8: Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten: Reviewartikel
34	Pride YB. Eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria 4. New England Journal of Medicine. 2006;355(26):2787.	A8: Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten: Brief
35	Risitano AM. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of complement inhibition. American Journal of Hematology. 2016;91(4):359-60.	A5: Beobachtungsstudie
36	Risitano AM, Notaro R, Luzzatto L, Hill A, Kelly R, Hillmen P. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria--hemolysis before and after eculizumab. The New England journal of medicine. 2010;363(23):2270-2.	A8: Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten: Brief
37	Röth A, Hill A, Aguzzi R, Pavani R, Ortiz S, Kulasekararaj A, et al. An interim analysis of a phase 2 study evaluating the efficacy, safety and pharmacokinetics of intravenous ravulizumab 100 mg/ml formulation in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. HemaSphere. 2020;4:388-9.	A8: Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten: Konferenzbeitrag
38	Röth 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;41:128.	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
39	Rother RP, Rollins SA, Mojcik CF, Brodsky RA, Bell L. Discovery and development of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Nature biotechnology. 2007;25(11):1256-64.	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
40	Schrezenmeier H, Höchsmann B. Eculizumab opens a new era of treatment for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Expert review of hematology. 2009;2(1):7-16.	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt

41	Zhou S, Dong X, Chen C, Ma L, Wu Y, Zhou Y, et al. Efficacy and Safety of Eculizumab for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of pediatric hematology/oncology. 2021.	A1: Unter 10 % der Studien-population entsprechen der Zulassungspopulation von Ravulizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet, da der überwiegende Patientenanteil > 18 Jahre alt ist (419/426 Patienten)

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Bei der Suche in Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken wurde keine Unterscheidung nach Studientyp vorgenommen. Die ausgeschlossenen Studien sind in Anhang 4-D4 dargestellt.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Bei der Suche in Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken wurde keine Unterscheidung nach Studientyp vorgenommen. Die ausgeschlossenen Studien sind in Anhang 4-D4 dargestellt.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Bei der Suche in Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken wurde keine Unterscheidung nach Studientyp vorgenommen. Die ausgeschlossenen Studien sind in Anhang 4-D4 dargestellt.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nr.	Register-nummer	Studie	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov für das zu bewertende Arzneimittel Ravulizumab			
1	NCT03056040	ALXN1210-PNH-302: ALXN1210 Versus Eculizumab in Adult Participants With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Currently Treated With Eculizumab 2020 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03056040	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
2	NCT02946463	ALXN1210-PNH-301: ALXN1210 (Ravulizumab) Versus Eculizumab in Complement Inhibitor Treatment Naïve Adult Participants With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) 2020 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02946463	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
3	NCT02598583	ALXN1210-PNH-103: Dose-Escalation Study of ALXN1210 IV in Participants With Paroxysmal	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt

		Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) 2020 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02598583	
4	NCT02605993	ALXN1210-PNH-201: Open-label, Multiple Ascending Dose Study of Ravulizumab (ALXN1210) in Participants With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) 2020 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02605993	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
5	NCT01374360	M07-001: Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Registry 2020 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01374360	A5: Beobachtungsstudie
6	NCT04390464	TACTIC-R: mulTi-Arm Therapeutic Study in Pre-ICu Patients Admitted With Covid-19 Repurposed Drugs 2020 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04390464	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
7	NCT04320602	ALXN1210-PNH-401: Ravulizumab in Adult Participants With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Currently Treated With High-Dose Eculizumab 2021 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04320602	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
8	NCT04469465	ALXN2040-PNH-301: Danicopan as Add-on Therapy to a C5 Inhibitor in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Participants Who Have Clinically Evident Extravascular Hemolysis (EVH)(ALPHA) 2021 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04469465	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
9	NCT04558918	CLNP023C12302: Study of Efficacy and Safety of Twice Daily Oral LNP023 in Adult PNH Patients With Residual Anemia Despite Anti-C5 Antibody Treatment (APPLY-PNH) 2021 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04558918	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
10	NCT04432584	BO42161: A Study Evaluating The Efficacy And Safety Of Crovalimab Versus Eculizumab In Participants With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Currently Treated With Complement Inhibitors. (COMMODORE 1) 2021 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04432584	A8: Aktuell laufende Studie, gegenwärtig ohne Resultate
11	NCT03748823	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 2021 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03748823	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
Clinicaltrials.gov für die zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab			
12	NCT00122330	TRIUMPH: Study Using Eculizumab in Transfusion Dependent Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Patients 2006 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00122330	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
13	NCT00122304	SHEPHERD: Study of Safety in Hemolytic Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)	A1: Studienpopulation

		Patients Treated With Eculizumab 2007 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00122304	≥ 18 Jahre alt
14	NCT00098280	050048: Eculizumab to Treat Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria 2008 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00098280	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
15	NCT01579838	CD59-Mevorach-1: An Open Label Study of the Effects of Eculizumab in CD59 Deficiency 2012 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01579838	A1: Patientenpopulation mit genetisch bedingter CD59-Defizienz, keine hämolytische PNH
16	NCT00112983	ALEXION-C04-001: Eculizumab in Treating Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria 2013 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00112983	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
17	NCT00438789	C06-002: The Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Early Access Treatment Protocol (EMBRACE) 2014 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00438789	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
18	NCT01294891	IRB00006948: Microvascular and Cardiac Dysfunction in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and Sickle Cell Disease 2014 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01294891	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
19	NCT00130000	050217: Eculizumab to Treat Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria 2017 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00130000	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
20	NCT01412047	M07-003: Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Human Anti-Human Antibodies Study 2017 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01412047	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt (Extensionsstudie der Studie E05-001)
21	NCT01275287	10-2218: Targeting Complement Activation in Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies (ANCA)-Vasculitis - Eculizumab 2017 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01275287	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
22	NCT01192399	C07-001: Safety and Efficacy Study of Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Patients 2018 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01192399	A1: Japanische Studienpopulation; zudem unter 10 % der Studienpopulation < 18 Jahre alt
23	NCT00122317	E05-001: Extension Study of Eculizumab in Patients With Transfusion Dependent Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) 2018 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00122317	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
24	NCT02591862	AK578: Coversin in Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria (PNH) 2018 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02591862	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
25	NCT01194804	E07-001: Safety and Efficacy Extension Study of Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Patients 2019 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01194804	A1: Japanische Studienpopulation (Extensionsstudie der Studie C07-001); zudem unter 10 % der Studienpopulation < 18 Jahre alt

26	NCT01020188	KCH1125: Study of Global Coagulation Tests in Patients With Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria 2019 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01020188	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
27	NCT03866681	hanb: Sirolimus Combined With Low-dose Warfarin for the Treatment of Refractory PNH 2019 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03866681	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
28	NCT04463056	ECU-PNH-III: Efficacy and Safety of Elizaria® vs. Soliris® in Patients With PNH 2020 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04463056	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
29	NCT03056040	ALXN1210-PNH-302: ALXN1210 Versus Eculizumab in Adult Participants With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Currently Treated With Eculizumab 2020 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03056040	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
30	NCT04058158	SB12-3003: A Study to Compare SB12 (Proposed Eculizumab Biosimilar) to Soliris in Subjects With Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria 2020 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04058158	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
31	NCT02946463	ALXN1210-PNH-301: ALXN1210 (Ravulizumab) Versus Eculizumab in Complement Inhibitor TreatmentNaïve Adult Participants With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) 2020 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02946463	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
32	NCT04679103	ECU-PNH-III-X: A Safety and Immunogenicity Study in Long-term Treatment of Eculizumab (JSC "GENERIUM", Russian Federation) (NAP) 2020 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04679103	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
33	NCT01374360	M07-001: Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Registry 2020 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01374360	A5: Beobachtungsstudie
34	NCT03427060	AK585: Coversin in PNH in Patients With Resistance to Eculizumab Due to Complement C5 Polymorphisms (CONSENTII) 2020 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03427060	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
35	NCT03030183	RA101495-01.203: Phase 2 Safety and Efficacy Study of Zilucoplan (RA101495) to Treat PNH Patients Who Have an Inadequate Response to Eculizumab 2020 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03030183	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
36	NCT03078582	RA101495-01.201: Phase 2 Safety and Efficacy Study of Zilucoplan (RA101495) to Treat PNH Patients 2020 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03078582	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
37	NCT03500549	APL2-302: Study to Evaluate the Efficacy and Safety of APL-2 in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) 2020	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt

		https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03500549	
38	NCT04671810	ECU-PNH-N01: Prospective Observational Study of Long-term Pathogenic Treatment of Elizaria® (NAP) 2020 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04671810	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
39	NCT03593200	APL2-202: A Phase IIa Study to Assess the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Subcutaneously Administered Pegcetacoplan (APL-2) in Subjects With PNH 2020 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03593200	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
40	NCT03574506	LS30885-1: Eculizumab Use in the Postpartum Period for the Treatment of Pregnancy Associated aHUS: A Case Series 2020 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03574506	A1: Andere Indikation
41	NCT04320602	ALXN1210-PNH-401: Ravulizumab in Adult Participants With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Currently Treated With High-Dose Eculizumab 2021 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04320602	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
42	NCT03472885	ACH471-101: Study of Danicopan in Participants With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria With Inadequate Response to Eculizumab (PNH) 2021 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03472885	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
43	NCT04060264	BCD-148-2: Clinical Trial of BCD-148 and Soliris® for the Treatment of Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria 2021 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04060264	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
44	NCT03818607	20150168: A Study Evaluating the Efficacy and Safety of ABP 959 Compared With Eculizumab in Adult Participants With PNH (DAHLIA) 2021 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03818607	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
45	NCT04432584	BO42161: A Study Evaluating The Efficacy And Safety Of Crovalimab Versus Eculizumab In Participants With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Currently Treated With Complement Inhibitors. (COMMODORE 1) 2021 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04432584	A8: Aktuell laufende Studie, gegenwärtig ohne Resultate
46	NCT04434092	BO42162: A Phase III Study Evaluating The Efficacy And Safety Of Crovalimab Versus Eculizumab In Participants With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Not Previously Treated With Complement Inhibitors. (COMMODORE 2) 2021 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04434092	A8: Aktuell laufende Studie, gegenwärtig ohne Resultate; zudem pädiatrische Kohorte ohne Eculizumab-Intervention (ausschließlich Crovalimab-Intervention)
47	NCT04079257	PREPARE: The Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Eculizumab in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PREPARE) 2021 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04079257	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt

48	NCT04888507	R3918-PNH-20105: Pozelimab and Cemdisiran Combination Therapy in Adult Participants With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Who Switch From Eculizumab Therapy 2021 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04888507	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
49	NCT04469465	ALXN2040-PNH-301: Danicopan as Add-on Therapy to a C5 Inhibitor in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Participants Who Have Clinically Evident Extravascular Hemolysis (EVH)(ALPHA) 2021 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04469465	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
50	NCT04170023	ACH228-110: Proof of Concept Study of ACH-0145228 in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) 2021 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04170023	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
51	NCT04558918	CLNP023C12302: Study of Efficacy and Safety of Twice Daily Oral LNP023 in Adult PNH Patients With Residual Anemia Despite Anti-C5 Antibody Treatment (APPLY-PNH) 2021 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04558918	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
52	NCT02588833	APL2-CP-PNH-204: Pilot Study to Assess Safety, Preliminary Efficacy and Pharmacokinetics of S.C. Pegcetacoplan (APL-2) in PNH Subjects. (PADDOCK) 2021 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02588833	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
53	NCT03157635	BP39144: Study to Assess Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Crovalimab in Healthy Volunteers and Participants With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria 2021 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03157635	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
54	NCT04725812	STUDY00000039: Complement Regulation to Undo Systemic Harm in Preeclampsia (CRUSH) 2021 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04725812	A1: Andere Indikation
EU Clinical Trials Register für das zu bewertende Arzneimittel Ravulizumab			
55	2017-002370-39/DE	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 2018	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
56	2019-001453-10/ES	BA41510: A MULTICENTER, LOW-INTERVENTIONAL STUDY DOCUMENTING THE EFFICACY, HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE, AND SAFETY OF STANDARD-OF-CARE TREATMENT WITH ECULIZUMAB OR TREATMENT WITH RAVULIZUMAB IN PATIENTS WITH PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA 2019	A1: Unter 10 % der Studien-population entsprechen der Zulassungspopulation von Ravulizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet

57	2019-003829-18/DE	ALXN2040-PNH-301: A Phase 3 Study of Danicopan (ALXN2040) as Add-on Therapy to a C5 Inhibitor (Eculizumab or Ravulizumab) in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Who Have Clinically Evident Extravascular Hemolysis (EVH) 2020	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
58	2020-000597-26/DE	BO42161: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Crovalimab versus Eculizumab in Adult and Adolescent Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Currently Treated with Complement Inhibitors 2020	A8: Aktuell laufende Studie, gegenwärtig ohne Resultate
59	2019-004665-40/DE	CLNP023C12302: A randomized, multicenter, active-comparator controlled, open-label trial to evaluate efficacy and safety of oral, twice daily LNP023 in adult patients with PNH and residual anemia, despite treatment with an intravenous anti-C5 antibody 2020	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
60	2016-002025-11	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) 2020	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
61	2016-002026-36	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 2020	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
62	2015-002674-20	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 2020	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
63	2019-003440-74/GB	ALXN1210-PNH-401: Phase 4, Single-Arm Study of Ravulizumab in Adult Participants with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Currently Treated with High-Dose Eculizumab 2020	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
64	2019-003830-17/GB	ACH228-110: A Phase 2 Open-Label Proof of Concept Study to Assess the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of the Oral Factor D (FD) Inhibitor ACH-0145228 in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Patients as Monotherapy and with an Approved C5 Inhibitor as Background Therapy 2020	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
EU Clinical Trials Register für die zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab			
65	2015-003778-34/NL	VIP578: Coversin in Paroxysmal Nocturnal Haemoglobulinuria (PNH) in patients with resistance to Eculizumab due to complement C5 Polymorphisms 2015	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt

66	2016-002943-40/ES	ALN-CC5-003: A Phase 2, Open-label, Single Dose, Study of Subcutaneously Administered ALN-CC5 in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria who are Inadequate Responders to Eculizumab 2016	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
67	2016-002128-10/DE	BP39144: An adaptive Phase I/II study to assess safety, efficacy, pharmacokinetics and pharmacodynamics of crovalimab in healthy volunteers and patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) 2016	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
68	2013-002454-78	V72_62: A Phase IIIb, Open Label, Controlled, Multi-Center Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Immunogenicity of Two Doses of Novartis Meningococcal Group B Vaccine when administered to Immunocompromised Patients from 2 to 17 years of age who are at Increased Risk of Meningococcal Disease because of Complement Deficiency or Asplenia compared to matched Healthy Controls. 2016	A2: Andere Prüfintervention
69	2005-000043-28	E05-001: A Phase III, open-label, extension study of eculizumab in patients with transfusion-dependent, haemolytic Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria (PNH) who have participated in the TRIUMPH (C04-001), SHEPHERD (C04-002) or X03-001 studies 2017	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
70	2004-000646-20	C04-001: A Hemoglobin Stabilization and Transfusion Reduction Efficacy and Safety Clinical Investigation, Randomized, Multi-Center, Double-Blind, Placebo-Controlled, Using Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Patients (TRIUMPH) 2017	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
71	2004-002795-42	C04-002: Safety in Haemolytic PNH Patients Treated with Eculizumab: A Multi-center Open-label Research Design Study (SHEPHERD) 2017	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
72	2016-003526-16/GB	ACH471-101: A Phase 2 Open-label Study of ACH-0144471 in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Who Have an Inadequate Response to Eculizumab Monotherapy 2018	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
73	2017-004268-36/DE	APL2-302: Eine multizentrische, randomisierte, offene, wirkstoffkontrollierte Phase-III-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von APL-2 bei Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) 2018	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
74	2017-002370-39/DE	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 2018	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt

75	2016-003522-16	RA101495-01.201: A PHASE 2 MULTICENTER, OPEN-LABEL, UNCONTROLLED STUDY TO EVALUATE THE SAFETY, TOLERABILITY, EFFICACY, PHARMACOKINETICS, AND PHARMACODYNAMICS OF RA101495 IN SUBJECTS WITH PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA 2019	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
76	2019-001453-10/ES	BA41510: A MULTICENTER, LOW-INTERVENTIONAL STUDY DOCUMENTING THE EFFICACY, HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE, AND SAFETY OF STANDARD-OF-CARE TREATMENT WITH ECULIZUMAB OR TREATMENT WITH RAVULIZUMAB IN PATIENTS WITH PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA 2019	A1: Unter 10 % der Studien-population entsprechen der Zulassungspopulation von Ravulizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet (PNH-Patienten < 18 Jahren) bzgl. des Patientenalters
77	2018-003956-19/FI	RA101495-01.301: Phase 3, Multicenter, Open-Label, Single-Arm Study to Confirm the Safety and Efficacy of Zilucoplan in Treatment-Naïve Subjects with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria 2019	A2: Andere Prüfintervention
78	2019-004931-21/DE	BO42162: A PHASE III, RANDOMIZED, OPEN-LABEL, ACTIVE-CONTROLLED, MULTICENTER STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF CROVALIMAB VERSUS ECULIZUMAB IN ADULT AND ADOLESCENT PATIENTS WITH PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA (PNH) NOT PREVIOUSLY TREATED WITH COMPLEMENT INHIBITORS 2020	A2: Pädiatrische Kohorte ohne Eculizumab-Intervention (ausschließlich Crovalimab-Intervention)
79	2019-003829-18/DE	ALXN2040-PNH-301: A Phase 3 Study of Danicopan (ALXN2040) as Add-on Therapy to a C5 Inhibitor (Eculizumab or Ravulizumab) in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Who Have Clinically Evident Extravascular Hemolysis (EVH) 2020 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-003829-18/DE	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
80	2020-000597-26/DE	BO42161: A PHASE III, RANDOMIZED, OPEN-LABEL, ACTIVE-CONTROLLED, MULTICENTER STUDY EVALUATING EFFICACY AND SAFETY OF CROVALIMAB VERSUS ECULIZUMAB IN ADULT AND ADOLESCENT PATIENTS WITH PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA (PNH) CURRENTLY TREATED WITH COMPLEMENT INHIBITORS 2020	A2: Pädiatrische Kohorte ohne Eculizumab-Intervention (ausschließlich Crovalimab-Intervention)
81	2019-004665-40/DE	CLNP023C12302: A randomized, multicenter, active-comparator controlled, open-label trial to evaluate efficacy and safety of oral, twice daily LNP023 in adult patients with PNH and residual	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt

		anemia, despite treatment with an intravenous anti-C5 antibody 2020	
82	2016-002025-11	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) 2020	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
83	2016-002026-36	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 2020	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
84	2019-003830-17/GB	ACH228-110: A Phase 2 Open-Label Proof of Concept Study to Assess the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of the Oral Factor D (FD) Inhibitor ACH-0145228 in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Patients as Monotherapy and with an Approved C5 Inhibitor as Background Therapy 2020	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
85	2017-005140-16	APL2-202: A Phase 2a, Open-Label, Multiple Dose Study to Assess the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Subcutaneously Administered APL-2 in Subjects with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) 2020	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
86	2019-003440-74/GB	ALXN1210-PNH-401: Phase 4, Single-Arm Study of Ravulizumab in Adult Participants with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Currently Treated with High-Dose Eculizumab 2020	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
87	2017-001418-27	20150168: Randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte Phase-3-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von ABP 959 im Vergleich mit Eculizumab bei Erwachsenen mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie 2017	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
International Clinical Trials Registry Platform Search Portal für das zu bewertende Arzneimittel Ravulizumab			
88	NCT03748823	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 2021 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03748823	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
89	EUCTR2017-002370-39-ES	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	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt

		Currently Treated With Eculizumab 2019 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002370-39-ES	
90	EUCTR2017-002370-39-BE	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 2019 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002370-39-BE	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
91	EUCTR2017-002370-39-FR	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 2019 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002370-39-FR	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
92	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 2019 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002026-36-GB	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
93	EUCTR2015-002674-20-GB	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 2019 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002674-20-GB	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
94	EUCTR2019-003440-74-GB	ALXN1210-PNH-401: Phase 4, Single-Arm Study of Ravulizumab in Adult Participants with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Currently Treated with High-Dose Eculizumab - ALXN1210-PNH-401 2020 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003440-74-GB	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
95	EUCTR2019-003829-18-GB	ALXN2040-PNH-301: A Phase 3 Study of Danicopan (ALXN2040) as Add-on Therapy to a C5 Inhibitor (Eculizumab or Ravulizumab) in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Who Have Clinically Evident Extravascular Hemolysis (EVH) 2020 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003829-18-GB	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt

96	EUCTR2019-001453-10-ES	BA41510: A MULTICENTER, LOW-INTERVENTIONAL STUDY DOCUMENTING THE EFFICACY, HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE, AND SAFETY OF STANDARD-OF-CARE TREATMENT WITH ECULIZUMAB OR TREATMENT WITH RAVULIZUMAB IN PATIENTS WITH PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA 2020 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001453-10-ES	A1: Unter 10 % der Studien-population entsprechen der Zulassungspopulation von Ravulizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet (PNH-Patienten < 18 Jahren) bzgl. des Patientenalters
97	EUCTR2017-002370-39-GB	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 2020 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002370-39-GB	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
98	EUCTR2017-002370-39-DE	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 2020 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002370-39-DE	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
99	NCT03056040	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 2020 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03056040	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
100	EUCTR2016-002025-11-DE	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) 2020 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002025-11-DE	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
101	NCT02605993	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 2020 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02605993	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
102	NCT02598583	ALXN1210-PNH-103: An Open-Label,	A1: Studienpopulation

		Intrapatient, Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of ALXN1210 Administered Intravenously to Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria 2020 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02598583	≥ 18 Jahre alt
103	JPRN-jRCT2051200132	APPLY-PNH: Study of Efficacy and Safety of Twice Daily Oral LNP023 in Adult PNH Patients With Residual Anemia Despite Anti-C5 Antibody Treatment 2021 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2051200132	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
104	NCT04558918	CLNP023C12302: A Randomized, Multicenter, Active-comparator Controlled, Open-label Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Oral, Twice Daily LNP023 in Adult Patients With PNH and Residual Anemia, Despite Treatment With an Intravenous Anti-C5 Antibody. 2021 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04558918	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
105	NCT04320602	ALXN1210-PNH-401: Phase 4, Single-Arm Study of Ravulizumab in Adult Participants With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Currently Treated With High-Dose Eculizumab 2021 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04320602	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
106	EUCTR2019-003829-18-DE	ALXN2040-PNH-301: A Phase 3 Study of Danicopan (ALXN2040) as Add-on Therapy to a C5 Inhibitor (Eculizumab or Ravulizumab) in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Who Have Clinically Evident Extravascular Hemolysis (EVH) 2021 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003829-18-DE	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
107	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 2021 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002674-20-DE	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
International Clinical Trials Registry Platform Search Portal für die zweckmäßige Vergleichstherapie Eculizumab			
108	NCT04888507	R3918-PNH-20105: A Single Arm, Open-Label Study to Assess the Safety, Efficacy, and Pharmacodynamic Effects of Pozelimab and Cemdisiran Combination Therapy in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Who Switch From Eculizumab Therapy 2021	A2: Andere Prüfintervention

		https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04888507	
109	EUCTR2004-002795-42-SE	C04-002: Safety in Hemolytic PNH Patients Treated with Eculizumab: A Multi-center Open-label Research Design Study - SHEPHERD 2012 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-002795-42-SE	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
110	EUCTR2004-000646-20-SE	C04-001: A Hemoglobin Stabilization and Transfusion Reduction Efficacy and Safety Clinical Investigation, Randomized, Multi-Center, Double-Blind, PlaceboControlled, Using Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Patients - TRIUMPH 2012 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-000646-20-SE	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
112	NCT00438789	C06-002: The Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Early Access Treatment Protocol EMBRACE 2015 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00438789	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
113	NCT00122304	SHEPHERD: Safety in Hemolytic PNH Patients Treated With Eculizumab: a Multi-Center Open-Label Research Design Study 2015 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00122304	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
114	NCT00122330	TRIUMPH: Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Study Using Eculizumab in Transfusion Dependent PNH Patients 2015 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00122330	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
115	NCT00112983	ALEXION-C04-001: TRIUMPH: A Hemoglobin Stabilization and Transfusion Reduction Efficacy and Safety Clinical Investigation, Randomized, Multi-Center, DoubleBlind, Placebo-Controlled, Using Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Patients 2015 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00112983	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
116	NCT00098280	05-H-0048: A Hemoglobin Stabilization and Transfusion Reduction Efficacy and Safety Clinical Investigation, Randomized, Multi-Center, Double-Blind, PlaceboControlled, Using Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Patients 2015 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00098280	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
117	EUCTR2016-002943-40-ES	ALN-CC5-003: A Phase 2, Open-label, Single Dose, Study of Subcutaneously Administered ALN-CC5 in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria who are Inadequate Responders to Eculizumab 2017	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt

		https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002943-40-ES	
118	NCT01412047	M07-003: A Post Marketing, Multi-Center, Trial to Measure Human Anti-Human Antibodies (HAHA) to Soliris (Eculizumab) in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria 2017 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01412047	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt (Extensionsstudie der Studie E05-001); zudem Beobachtungsstudie
119	NCT00130000	SHEPHERD: Safety in Hemolytic PNH Patients Treated With Eculizumab: A Multi-Center Open-Label Research Design 2017 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00130000	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
120	EUCTR2017-004268-36-ES	APL2-302: A Phase III, Randomized, Multi-Center, Open-Label, Active-Comparator Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of APL-2 in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) - PEGASUS 2018 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004268-36-ES	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
121	IRCT20150303021315N8	Comparison of the the efficacy and safety of Eculizumab (produced by CinnaGen) with placebo in patients with Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria 2018 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20150303021315N8	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
122	EUCTR2015-003778-34-NL	VIP578: Coversin in Paroxysmal Nocturnal Haemoglobulinuria (PNH) in patients with resistance to Eculizumab due to complement C5 Polymorphisms Coversin in PNH patients with resistance to Eculizumab 2018 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003778-34-NL	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
123	EUCTR2005-000043-28-GB	E05-001: A Phase III, Open-Label, Extension Study of Eculizumab in Patients with Transfusion Dependent, Hemolytic Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Who Have Participated in the TRIUMPH (C04-001), SHEPHERD (C04-002) or X03-001 Studies. - E05 Extension 2019 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-000043-28-GB	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
124	NCT04463056	ECU-PNH-III: A Multicenter, Open Label, Randomized, Parallel-group Study of Efficacy and Safety of Eculizumab (JSC GENERIUM, Russia) vs. Soliris® (Alexion Pharma GmbH, Switzerland) in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria 2020 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04463056	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
125	ISRCTN318826	HM19/121434: A phase II, dose-ranging study	A1: Studienpopulation

	39	in patients with Paroxysmal noctuRnal haemoglobINuria, treated with Cemdisiran and Eculizumab 2020 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN31882639	≥ 18 Jahre alt
126	NCT03472885	ACH471-101: A Phase 2 Open-label Study of ACH-0144471 in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Who Have an Inadequate Response to Eculizumab Monotherapy 2020 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03472885	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
127	NCT03427060	AK585: CONSENT II: Coversin in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) in Patients With Resistance to Eculizumab Due to Complement C5 Polymorphisms 2020 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03427060	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
128	EUCTR2017-001418-27-NL	20150168: A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, ACTIVE-CONTROLLED PHASE 3 STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF ABP 959 COMPARED WITH ECULIZUMAB IN ADULT SUBJECTS WITH PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA (PNH) 2020 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001418-27-NL	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
129	NCT03030183	RA101495-01.203: A Phase 2 Multicenter, Open-Label, Uncontrolled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of RA101495 in Subjects With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Who Have an Inadequate Response to Eculizumab 2020 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03030183	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
130	NCT02591862	AK578: Coversin in Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria (PNH) in Patients With Resistance to Eculizumab Due to Complement C5 Polymorphisms 2020 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02591862	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
131	NCT01192399	C07-001: Phase II Clinical Study of Eculizumab (h5G1.1-mAb) in Hemolytic Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Patients 2020 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01192399	A1: Japanische Studienpopulation; zudem unter 10 % der Studienpopulation < 18 Jahre alt
132	NCT01194804	E07-001: Phase II Clinical Study of Eculizumab (h5G1.1-mAb) in Hemolytic Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Patients: Extension Study to C07001 Protocol 2020 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01194804	A1: Japanische Studienpopulation (Extensionsstudie der Studie C07-001); zudem unter 10 % der Studienpopulation < 18 Jahre alt

133	NCT00122317	E05-001: Open Label Extension Study of Eculizumab in Patients With Transfusion Dependent PNH 2020 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT00122317	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
134	NCT04725812	STUDY00000039: Complement Regulation to Undo Systemic Harm in Preeclampsia: The CRUSH Study 2021 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04725812	A1: Andere Indikation
135	JPRN-JapicCTI-205430	COMMODORE 1: A Phase III, Randomized, Open-Label, Active-Controlled, Multicenter Study Evaluating The Efficacy And Safety Of Crovalimab Versus Eculizumab In Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Currently Treated With Complement Inhibitors. 2021 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-205430	A2: Pädiatrische Kohorte ohne Eculizumab-Intervention (ausschließlich Crovalimab-Intervention)
136	JPRN-JapicCTI-205425	COMMODORE 2: A Phase III, Randomized, Open-Label, Active-Controlled, Multicenter Study Evaluating The Efficacy And Safety Of Crovalimab Versus Eculizumab In Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Not Previously Treated With Complement Inhibitors. 2021 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-205425	A2: Pädiatrische Kohorte ohne Eculizumab-Intervention (ausschließlich Crovalimab-Intervention)
137	NCT04434092	BO42162: A Phase III, Randomized, Open-Label, Active-Controlled, Multicenter Study Evaluating The Efficacy And Safety Of Crovalimab Versus Eculizumab In Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Not Previously Treated With Complement Inhibitors. 2021 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04434092	A2: Pädiatrische Kohorte ohne Eculizumab-Intervention (ausschließlich Crovalimab-Intervention)
138	EUCTR2020-000597-26-SE	BO42161: A PHASE III, RANDOMIZED, OPEN-LABEL, ACTIVE-CONTROLLED, MULTICENTER STUDY EVALUATING EFFICACY AND SAFETY OF CROVALIMAB VERSUS ECULIZUMAB IN ADULT AND ADOLESCENT PATIENTS WITH PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA (PNH) CURRENTLY TREATED WITH COMPLEMENT INHIBITORS 2021 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000597-26-SE	A2: Pädiatrische Kohorte ohne Eculizumab-Intervention (ausschließlich Crovalimab-Intervention)
139	NCT04060264	BCD-148-2: Randomized, Open-Label, International, Multi-center, Comparative Study of Efficacy and Safety of BCD-148 (JSC BIOCAD, Russia) and Soliris® in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria 2021	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt

		https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04060264	
140	NCT04058158	SB12-3003: A Phase III Randomised, Double-blind, Multicentre Study to Compare the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Immunogenicity Between SB12 (Proposed Eculizumab Biosimilar) and Soliris® in Subjects With Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria 2021 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04058158	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
141	NCT04079257	PREPARE: The Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Eculizumab in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria 2021 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04079257	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
142	CTRI/2019/05/019148	SB12 3003: A Phase III Randomised, Double-blind, Multicentre Study to Compare the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Immunogenicity between SB12 (proposed eculizumab biosimilar) and SolirisÂ® in Subjects with Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria - SB12-3003 2021 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/05/019148	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
143	ACTRN12619000694112	ISU305-001: A randomised, double-blind, single-dose study to evaluate the pharmacokinetic, safety, tolerability, immunogenicity and pharmacodynamic profile of ISU305 compared to Soliris® (Eculizumab) in Healthy Male Volunteers 2021 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12619000694112	A1: Studienpopulation weist keine PNH auf
144	NCT03818607	20150168: A Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Phase 3 Study Evaluating the Efficacy and Safety of ABP 959 Compared With Eculizumab in Adult Subjects With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) 2021 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03818607	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
145	NCT03500549	APL2-302: A Phase III, Randomized, Multi-Center, Open-Label, Active-Comparator Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of APL-2 in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) 2021 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03500549	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
146	NTR3215	Eculizumab in patients with classic PNH: A cost effectivity study. 2021 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NTR3215	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
147	JPRN-	APPLY-PNH: Study of Efficacy and Safety of	A1: Studienpopulation

	jRCT20512001 32	Twice Daily Oral LNP023 in Adult PNH Patients With Residual Anemia Despite Anti-C5 Antibody Treatment 2021 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2051200132	≥ 18 Jahre alt
148	NCT04558918	CLNP023C12302: A Randomized, Multicenter, Active-comparator Controlled, Open-label Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Oral, Twice Daily LNP023 in Adult Patients With PNH and Residual Anemia, Despite Treatment With an Intravenous Anti-C5 Antibody. 2021 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04558918	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
149	NCT04320602	ALXN1210-PNH-401: Phase 4, Single-Arm Study of Ravulizumab in Adult Participants With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Currently Treated With High-Dose Eculizumab 2021 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04320602	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
150	EUCTR2019-003440-74-GB	ALXN1210-PNH-401: Phase 4, Single-Arm Study of Ravulizumab in Adult Participants with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Currently Treated with High-Dose Eculizumab 2020 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003440-74-GB	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
151	EUCTR2019-003829-18-GB	ALXN2040-PNH-301: A Phase 3 Study of Danicopan (ALXN2040) as Add-on Therapy to a C5 Inhibitor (Eculizumab or Ravulizumab) in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Who Have Clinically Evident Extravascular Hemolysis (EVH) 2020 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003829-18-GB	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
152	EUCTR2019-003829-18-DE	ALXN2040-PNH-301: A Phase 3 Study of Danicopan (ALXN2040) as Add-on Therapy to a C5 Inhibitor (Eculizumab or Ravulizumab) in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Who Have Clinically Evident Extravascular Hemolysis (EVH) 2021 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003829-18-DE	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
153	EUCTR2019-001453-10-ES	BA41510: A MULTICENTER, LOW-INTERVENTIONAL STUDY DOCUMENTING THE EFFICACY, HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE, AND SAFETY OF STANDARD-OF-CARE TREATMENT WITH ECULIZUMAB OR TREATMENT WITH RAVULIZUMAB IN PATIENTS WITH PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA 2020 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001453-10-ES	A1: Unter 10 % der Studien-population entsprechen der Zulassungspopulation von Ravulizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet (PNH-Patienten < 18 Jahren) bzgl. des Patientenalters

154	EUCTR2017-002370-39-ES	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 2019 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002370-39-ES	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
155	EUCTR2017-002370-39-GB	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 2020 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002370-39-GB	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
156	EUCTR2017-002370-39-BE	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 2019 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002370-39-BE	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
157	EUCTR2017-002370-39-FR	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 2019 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002370-39-FR	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
158	EUCTR2017-002370-39-DE	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 2020 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002370-39-DE	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
159	NCT03056040	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 2020 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03056040	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
160	EUCTR2016-	ALXN1210-PNH-302: A Phase 3, Randomized,	A1: Studienpopulation

	002026-36-GB	Open-Label, Active-Controlled Study of ALXN1210 Versus Eculizumab in Adult Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Currently Treated With Eculizumab 2019 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002026-36-GB	≥ 18 Jahre alt
161	EUCTR2016-002025-11-DE	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) 2020 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002025-11-DE	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
162	EUCTR2017-001418-27-ES	20150168: A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, ACTIVE-CONTROLLED PHASE 3 STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF ABP 959 COMPARED WITH ECULIZUMAB IN ADULT SUBJECTS WITH PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA (PNH) 2017 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001418-27-ES	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
163	EUCTR2017-001418-27-DE	20150168: A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, ACTIVE-CONTROLLED PHASE 3 STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF ABP 959 COMPARED WITH ECULIZUMAB IN ADULT SUBJECTS WITH PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA (PNH) 2020 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001418-27-DE	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
164	ACTRN12616000509460	20150164: A Randomized, Double-Blind, Single-Dose, 3-Arm, Parallel Group Study to Determine the Pharmacokinetic Similarity of ABP 959 and Eculizumab (Soliris Registered Trademark) in Healthy Male Subjects 2020 https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000509460	A1: Studienpopulation ≥ 18 Jahre alt
Arzneimittel-Informationssystem (AMIS)			
165	—	Soliris – Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 30 ml	A8: Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten: Fachinformation
166	—	Ultomiris – Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 1 ml	A8: Keine Volltextpublikation mit primären Studiendaten: Fachinformation

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-84 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 4-84 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-84 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
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	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
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	
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?	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
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	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

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

Nicht zutreffend.

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 4-85 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

_____

_____

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

_____

_____

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

_____

_____

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

_____

_____

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   ☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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:

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.*
  - *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: