

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pegcetacoplan (Aspaveli®)

Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Modul 4 A

*Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) bei Erwachsenen, die
nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens 3 Monate
nach wie vor anämisch sind*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	14
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	18
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	19
4.2 Methodik	39
4.2.1 Fragestellung	39
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	44
4.2.3 Informationsbeschaffung	45
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	46
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	46
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	47
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	48
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	49
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	50
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	53
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	53
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	53
4.2.5.3 Meta-Analysen	77
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	78
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	81
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	84
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	86
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	86
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	88
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	91
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	92
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	94
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	106
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	107

4.3.1.3.1	Endpunkte – <i>RCT</i>	109
4.3.1.3.1.1	Morbidität – <i>RCT</i>	112
4.3.1.3.1.2	<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i> – <i>RCT</i>	208
4.3.1.3.1.3	Sicherheit – <i>RCT</i>	276
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – <i>RCT</i>	317
4.3.1.3.2.1	Subgruppenanalysen zu der Nutzendimension <i>Morbidität</i>	326
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalysen zu der Nutzendimension <i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i>	329
4.3.1.3.2.3	Subgruppenanalysen zu der Nutzendimension <i>Sicherheit</i>	333
4.3.1.3.2.4	Subgruppenanalysen Zusammenfassung	334
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - <i>RCT</i>	334
4.3.2	Weitere Unterlagen	335
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	335
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	335
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	335
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	336
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus <i>RCT</i>	336
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus <i>RCT</i>	338
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus <i>RCT</i> ...	338
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	339
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	339
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	339
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	340
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	341
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	342
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	342
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	342
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	342
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	343
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	343
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	343
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	344
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	344
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	344
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	344
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	347
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	365
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	365
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	366
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	366

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	366
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten	366
4.6 Referenzliste	368
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	376
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	379
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)	383
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)	384
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	395
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	411
Anhang 4-G : Tabellarische Darstellung der <i>Run-In-Phase</i>, der <i>OLP</i> und der Nicht- signifikanten Subgruppenanalysen	431

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene der PEGASUS-Studie.....	22
Tabelle 4-2: Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	44
Tabelle 4-3: Subgruppenanalysen der PEGASUS-Studie.....	82
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – <i>RCT</i> mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – <i>RCT</i> mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – <i>RCT</i> mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BAs – <i>RCT</i> mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
Tabelle 4-8: Studienpool – <i>RCT</i> mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – <i>RCT</i> mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – <i>RCT</i> mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – <i>RCT</i> mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – <i>RCT</i> mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen <i>RCT</i> mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Tabelle 4-14: Operationalisierung von <i>Transfusionsfreiheit</i>	112
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die <i>Transfusionsfreiheit</i> in <i>RCT</i> mit dem zu bewertenden Arzneimittel	113
Tabelle 4-16: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Transfusionsfreiheit</i> aus <i>RCT</i> mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115
Tabelle 4-17: Operationalisierung der <i>Hämoglobinwert-assoziierten Endpunkte</i>	116
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die <i>Hämoglobinwert-assoziierten Endpunkte</i> in <i>RCT</i> mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	118
Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung des Hb-Wertes</i> von Baseline bis Woche 16 aus <i>RCT</i> mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Hb-Ansprechen</i> zu Woche 16 aus <i>RCT</i> mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	124
Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Hb-Wert-Normalisierung</i> zu Woche 16 aus <i>RCT</i> mit dem zu bewertenden Arzneimittel	125

Tabelle 4-22: Operationalisierung der <i>Retikulozytenzahl-assoziierten Endpunkte</i>	126
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die <i>Retikulozytenzahl-assoziierten Endpunkte</i> in <i>RCT</i> mit dem zu bewertenden Arzneimittel	127
Tabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung der Retikulozytenzahl</i> von Baseline bis Woche 16 aus <i>RCT</i> mit dem zu bewertenden Arzneimittel	129
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Retikulozytenzahl-Normalisierung</i> zu Woche 16 aus <i>RCT</i> mit dem zu bewertenden Arzneimittel	131
Tabelle 4-26: Operationalisierung des <i>LDH-Wertes</i>	132
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den <i>LDH-Wert</i> in <i>RCT</i> mit dem zu bewertenden Arzneimittel	133
Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung des LDH-Wertes</i> von Baseline bis Woche 16 aus <i>RCT</i> mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
Tabelle 4-29: Operationalisierung der <i>FACIT-Fatigue-Skala</i>	137
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die <i>FACIT-Fatigue-Skala</i> in <i>RCT</i> mit dem zu bewertenden Arzneimittel	139
Tabelle 4-31: Rücklaufquoten des Erhebungsinstrumentes <i>FACIT-Fatigue-Score</i> für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, PEGASUS-Studie, Datenschnitt vom 06.11.2020	140
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores</i> von Baseline bis Woche 16 aus <i>RCT</i> mit dem zu bewertenden Arzneimittel	143
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Verbesserung des FACIT-Fatigue-Scores</i> um eine MCID von ≥ 3 Punkten aus <i>RCT</i> mit dem zu bewertenden Arzneimittel	149
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Verschlechterung des FACIT-Fatigue-Scores</i> um eine MCID von ≥ 3 Punkten aus <i>RCT</i> mit dem zu bewertenden Arzneimittel	150
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Verbesserung des FACIT-Fatigue-Scores</i> um ≥ 15 % der Skalenspannweite (≥ 8 Punkte) aus <i>RCT</i> mit dem zu bewertenden Arzneimittel	151
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Verschlechterung des FACIT-Fatigue-Scores</i> um ≥ 15 % der Skalenspannweite (≥ 8 Punkte) aus <i>RCT</i> mit dem zu bewertenden Arzneimittel	152
Tabelle 4-37: Operationalisierung von <i>EORTC QLQ-30 Symptomskalen</i>	153
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i> in <i>RCT</i> mit dem zu bewertenden Arzneimittel	155
Tabelle 4-39: Rücklaufquoten des Erhebungsinstrumentes <i>EORTC QLQ-C30</i> für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, PEGASUS-Studie, Datenschnitt vom 06.11.2020	156
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores</i> von Baseline bis Woche 16 aus <i>RCT</i> mit dem zu bewertenden Arzneimittel	159

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores</i> um eine MCID von ≥ 10 Punkten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	198
Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores</i> um eine MCID von ≥ 10 Punkten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	200
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores</i> um ≥ 15 % der Skalenspannweite (≥ 15 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	203
Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores</i> um ≥ 15 % der Skalenspannweite (≥ 15 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	205
Tabelle 4-45: Operationalisierung von <i>EORTC QLQ-30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i>	208
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die <i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	210
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung der EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores</i> von Baseline bis Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	212
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores</i> um eine MCID von ≥ 10 Punkten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	239
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores</i> um eine MCID von ≥ 10 Punkten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	241
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores</i> um ≥ 15 % der Skalenspannweite (≥ 15 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	244
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores</i> um ≥ 15 % der Skalenspannweite (≥ 15 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	246
Tabelle 4-52: Operationalisierung der <i>LASA-Skala</i>	249
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die <i>LASA-Skala</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	251
Tabelle 4-54: Rücklaufquoten des Erhebungsinstrumentes <i>LASA-Skala</i> für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, PEGASUS-Studie, Datenschnitt vom 06.11.2020	252
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Veränderung des LASA-Scores</i> von Baseline bis Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	254
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Verbesserung des LASA-Scores</i> um ≥ 15 % der Skalenspannweite (<i>Gesamtscore</i> : ≥ 45 Punkte, <i>Subskala</i> : ≥ 15 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	272

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Verschlechterung des LASA-Scores</i> um ≥ 15 % der Skalenspannweite (<i>Gesamtscore</i> : ≥ 45 Punkte, <i>Subskala</i> : ≥ 15 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	274
Tabelle 4-58: Operationalisierung von Sicherheit – <i>Unerwünschte Ereignissen</i>	276
Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <i>Unerwünschte Ereignisse</i> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	279
Tabelle 4-60: Ergebnisse für <i>Unerwünschte Ereignisse</i> – <i>Gesamtraten der UE</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	281
Tabelle 4-61: Ergebnisse für <i>Unerwünschte Ereignisse</i> – <i>Gesamtraten ohne krankheitsbezogene UE</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	284
Tabelle 4-62: Ergebnisse für <i>Unerwünschte Ereignisse</i> – <i>Jegliche UE nach SOC und PT mit einer Inzidenz ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	286
Tabelle 4-63: Ergebnisse für <i>Unerwünschte Ereignisse</i> – <i>Jegliche UE nach SOC und PT mit einer Inzidenz ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm</i> in der OLP für Patienten, die in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	293
Tabelle 4-64: Ergebnisse für <i>Unerwünschte Ereignisse</i> – <i>Jegliche UE nach SOC und PT mit einer Inzidenz ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm</i> in der OLP für Patienten, die in der RCP auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	295
Tabelle 4-65: Ergebnisse für <i>Unerwünschte Ereignisse</i> – <i>Schwere UE nach SOC und PT mit einer Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	299
Tabelle 4-66: Ergebnisse für <i>Unerwünschte Ereignisse</i> – <i>Schwere UE nach SOC und PT mit einer Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm</i> in der OLP für Patienten, die in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	300
Tabelle 4-67: Ergebnisse für <i>Unerwünschte Ereignisse</i> – <i>Schwere UE nach SOC und PT mit einer Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm</i> in der OLP für Patienten, die in der RCP auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	301
Tabelle 4-68: Ergebnisse für <i>Unerwünschte Ereignisse</i> – <i>SUE nach SOC und PT mit einer Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm</i> – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	303
Tabelle 4-69: Ergebnisse für <i>Unerwünschte Ereignisse</i> – <i>SUE nach SOC und PT mit einer Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm</i> in der OLP für Patienten, die in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..	304
Tabelle 4-70: Ergebnisse für <i>Unerwünschte Ereignisse</i> – <i>SUE nach SOC und PT mit einer Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm</i> in der OLP für Patienten, die in der RCP auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, mit dem zu bewertenden Arzneimittel	305

Tabelle 4-71: Ergebnisse für <i>Unerwünschte Ereignisse – UE von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	307
Tabelle 4-72: Ergebnisse für <i>Unerwünschte Ereignisse – UE von besonderem Interesse – Reaktionen an der Injektionsstelle</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	310
Tabelle 4-73: Ergebnisse für <i>Unerwünschte Ereignisse – UE von besonderem Interesse – Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	312
Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt <i>Unerwünschte Ereignisse – Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen</i> von Baseline bis Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	315
Tabelle 4-75: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	318
Tabelle 4-76: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Nutzendimensionen <i>Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit</i> für die PEGASUS-Studie und Effektmodifikatoren	320
Tabelle 4-77: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Verschlechterung des FACIT-Fatigue-Scores</i> um eine MCID von ≥ 3 Punkten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	326
Tabelle 4-78: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores</i> um eine MCID von ≥ 10 Punkten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	327
Tabelle 4-79: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores</i> um eine MCID von ≥ 10 Punkten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	328
Tabelle 4-80: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores</i> um eine MCID von ≥ 10 Punkten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	329
Tabelle 4-81: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores</i> um eine MCID von ≥ 10 Punkten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	330
Tabelle 4-82: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Verbesserung des LASA-Scores</i> um ≥ 15 % der Skalenspannweite (Gesamtscore: ≥ 45 Punkte, Item: ≥ 15 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	332
Tabelle 4-83: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt <i>Unerwünschte Ereignisse – SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</i> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	333
Tabelle 4-84: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien der dazugehörigen Quellen.....	334
Tabelle 4-85: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	336

Tabelle 4-86: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	336
Tabelle 4-87: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	337
Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	337
Tabelle 4-89: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	337
Tabelle 4-90: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	340
Tabelle 4-91: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	340
Tabelle 4-92: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	341
Tabelle 4-93: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	341
Tabelle 4-94: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	343
Tabelle 4-95: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	343
Tabelle 4-96: Zusammenfassung der Ergebnisse der PEGASUS-Studie und Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene	348
Tabelle 4-97: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	365
Tabelle 4-98 (Anhang): Studiendesign und -methodik für PEGASUS-Studie (NCT03500549)	395
Tabelle 4-99 (Anhang): Erhebungszeitpunkte der PEGASUS-Studie (NCT03500549)	408
Tabelle 4-100 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für PEGASUS-Studie.....	412

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Darstellung der Auswerteziträume für die PEGASUS-Studie.....	76
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Abbildung 4-4: Studienverlauf der PEGASUS-Studie	100
Abbildung 4-5: <i>Hb-Wert</i> von Patienten, die in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, während des gesamten Studienverlaufs	122
Abbildung 4-6: <i>Hb-Wert</i> von Patienten, die in der RCP auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, von Studienbeginn bis Woche 16 der OLP	123
Abbildung 4-7: <i>Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores</i> von Patienten, die in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, während des gesamten Studienverlaufs	147
Abbildung 4-8: <i>Veränderung des FACIT-Fatigue-Score</i> von Patienten, die in der RCP auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, von Studienbeginn bis Woche 16 der OLP	148
Abbildung 4-9: <i>Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Schmerz</i> von Patienten, die in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, während des gesamten Studienverlaufs	180
Abbildung 4-10: <i>Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Schmerz</i> von Patienten, die in der RCP auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, von Studienbeginn bis Woche 16 der OLP	181
Abbildung 4-11: <i>Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Fatigue</i> von Patienten, die in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, während des gesamten Studienverlaufs	182
Abbildung 4-12: <i>Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Fatigue</i> von Patienten, die in der RCP auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, von Studienbeginn bis Woche 16 der OLP	183
Abbildung 4-13: <i>Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Übelkeit und Erbrechen</i> von Patienten, die in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, während des gesamten Studienverlaufs.....	184
Abbildung 4-14: <i>Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Übelkeit und Erbrechen</i> von Patienten, die in der RCP auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, von Studienbeginn bis Woche 16 der OLP	185
Abbildung 4-15: <i>Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Dyspnoe</i> von Patienten, die in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, während des gesamten Studienverlaufs	186
Abbildung 4-16: <i>Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Dyspnoe</i> von Patienten, die in der RCP auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, von Studienbeginn bis Woche 16 der OLP	187

Abbildung 4-17: <i>Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Insomnie</i> von Patienten, die in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, während des gesamten Studienverlaufs	188
Abbildung 4-18: <i>Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Insomnie</i> von Patienten, die in der RCP auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, von Studienbeginn bis Woche 16 der OLP	189
Abbildung 4-19: <i>Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Appetitlosigkeit</i> von Patienten, die in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, während des gesamten Studienverlaufs	190
Abbildung 4-20: <i>Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Appetitlosigkeit</i> von Patienten, die in der RCP auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, von Studienbeginn bis Woche 16 der OLP	191
Abbildung 4-21: <i>Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Obstipation</i> von Patienten, die in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, während des gesamten Studienverlaufs	192
Abbildung 4-22: <i>Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Obstipation</i> von Patienten, die in der RCP auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, von Studienbeginn bis Woche 16 der OLP	193
Abbildung 4-23: <i>Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Diarrhö</i> von Patienten, die in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, während des gesamten Studienverlaufs	194
Abbildung 4-24: <i>Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Diarrhö</i> von Patienten, die in der RCP auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, von Studienbeginn bis Woche 16 der OLP	195
Abbildung 4-25: <i>Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Finanzielle Belastung</i> von Patienten, die in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, während des gesamten Studienverlaufs	196
Abbildung 4-26: <i>Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Finanzielle Belastung</i> von Patienten, die in der RCP auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, von Studienbeginn bis Woche 16 der OLP	197
Abbildung 4-27: <i>Veränderung des EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand</i> von Patienten, die in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, während des gesamten Studienverlaufs	227
Abbildung 4-28: <i>Veränderung der EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand</i> von Patienten, die in der RCP auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, von Studienbeginn bis Woche 16 der OLP	228
Abbildung 4-29: <i>Veränderung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Rollenfunktion</i> von Patienten, die in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, während des gesamten Studienverlaufs	229
Abbildung 4-30: <i>Veränderung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Rollenfunktion</i> von Patienten, die in der RCP auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, von Studienbeginn bis Woche 16 der OLP	230

Abbildung 4-31: <i>Veränderung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Emotionale Funktion</i> von Patienten, die in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, während des gesamten Studienverlaufs	231
Abbildung 4-32: <i>Veränderung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Emotionale Funktion</i> von Patienten, die in der RCP auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, von Studienbeginn bis Woche 16 der OLP	232
Abbildung 4-33: <i>Veränderung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Physische Funktion</i> von Patienten, die in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, während des gesamten Studienverlaufs.....	233
Abbildung 4-34: <i>Veränderung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Physische Funktion</i> von Patienten, die in der RCP auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, von Studienbeginn bis Woche 16 der OLP	234
Abbildung 4-35: <i>Veränderung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Kognitive Funktion</i> von Patienten, die in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, während des gesamten Studienverlaufs.....	235
Abbildung 4-36: <i>Veränderung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Kognitive Funktion</i> von Patienten, die in der RCP auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, von Studienbeginn bis Woche 16 der OLP	236
Abbildung 4-37: <i>Veränderung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Soziale Funktion</i> von Patienten, die in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, während des gesamten Studienverlaufs.....	237
Abbildung 4-38: <i>Veränderung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Soziale Funktion</i> von Patienten, die in der RCP auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, von Studienbeginn bis Woche 16 der OLP	238
Abbildung 4-39: <i>Veränderung des LASA-Scores – Gesamtscore</i> von Patienten, die in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, während des gesamten Studienverlaufs.....	264
Abbildung 4-40: <i>Veränderung des LASA-Scores – Gesamtscore</i> von Patienten, die in der RCP auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, von Studienbeginn bis Woche 16 der OLP	265
Abbildung 4-41: <i>Veränderung des LASA-Scores – Aktivitätslevel</i> von Patienten, die in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, während des gesamten Studienverlaufs.....	266
Abbildung 4-42: <i>Veränderung des LASA-Scores – Aktivitätslevel</i> von Patienten, die in der RCP auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, von Studienbeginn bis Woche 16 der OLP	267
Abbildung 4-43: <i>Veränderung des LASA-Scores – Fähigkeit alltägliche Tätigkeiten durchzuführen</i> von Patienten, die in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, während des gesamten Studienverlaufs.....	268
Abbildung 4-44: <i>Veränderung des LASA-Scores – Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen</i> von Patienten, die in der RCP auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, von Studienbeginn bis Woche 16 der OLP	269

Abbildung 4-45: <i>Veränderung des LASA-Scores – Generelle Lebensqualität</i> von Patienten, die in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, während des gesamten Studienverlaufs.....	270
Abbildung 4-46: <i>Veränderung des LASA-Scores – Generelle Lebensqualität</i> von Patienten, die in der RCP auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, von Studienbeginn bis Woche 16 der OLP	271
Abbildung 4-47: Ergebnisse des MAIC zu Wirksamkeits- und Lebensqualitätsendpunkten basierend auf den Daten der PEGASUS-Studie zu Woche 16 und der ALXN1210-PNH-302 Studie zu Woche 26.....	364
Abbildung 4-48: Patientenfluss in der PEGASUS-Studie	410

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Δ	Differenz
μl	Mikroliter
§	Paragraph
%	Prozent
®	<i>Registered</i>
Abs.	Absatz
AMIce	Arzneimittelinformationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARD	absolute Risikodifferenz
BL	Baseline
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
cm	Zentimeter
COMP	Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (<i>Committee for Orphan Medicinal Products</i>)
CONSORT	Konsolidierte Leitlinie zum Berichten randomisierter Studien im Parallelgruppendesign (<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>)
D1	Tag 1
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
d. h.	das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dl	Deziliter
DSMB	Datenüberwachungskomitee (<i>Data Safety Monitoring Committee</i>)
eCRF	elektronischer Prüfbogen (<i>Electronic Case Report Form</i>)
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EMBASE	<i>Excerpta Medica Database</i>
EORTC	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Core</i>
et al.	und andere (<i>et alii</i>)

Abkürzung	Bedeutung
EU-CTR	Studienregister der europäischen Union (<i>European Union Clinical Trials Register</i>)
EudraCT	<i>European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials</i>
e.V.	eingetragener Verein
FACIT	<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy</i>
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
Halbs.	Halbsatz
Hb	Hämoglobin
HLGT	<i>High Level Group Term</i>
ICE	<i>Intercurrent Event</i>
ICTRP	Internationales Metaregister klinischer Studien (<i>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal</i>)
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
inkl.	inklusive
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	<i>Intention-to-Treat</i>
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
LASA	<i>Linear Analogue Self-Assessment</i>
LDH	Laktatdehydrogenase
LS	<i>Least Square</i>
MACE	<i>Major Adverse Cardiac Events</i>
MAIC	<i>Matching Adjusted Indirect Comparison</i>
MCID	kleinster klinisch relevanter Unterschied (<i>Minimal Clinically Important Difference</i>)
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
mg	Milligramm
mind.	mindestens

Abkürzung	Bedeutung
MMRM	gemischtes Modell für wiederholte Messungen (<i>Mixed Model Repeated Measures</i>)
mm ³	Kubikmillimeter
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
MW	Mittelwert
n	Anzahl der Individuen in der Stichprobe
N	Anzahl der Individuen in der Grundgesamtheit
NCT	<i>National Clinical Trial</i>
NE	nicht schätzbar (<i>Not Estimable</i>)
OD	Arzneimittel für seltene Leiden (<i>Orphan Drug</i>)
o. g.	oben genannt
OLE-Studie	<i>Open-Label-Extensionsstudie</i>
OLP	<i>Open-Label-Phase</i>
OR	Chancenverhältnis (<i>Odds Ratio</i>)
PNH	paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
PT	bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>)
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire-C30
RCP	randomisierte kontrollierte Phase (<i>Randomized Controlled Period</i>)
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Risikodifferenz
RI	<i>Run-In-Phase</i>
RIT	<i>Run-In-Time</i>
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SARS-Cov2	Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom Coronavirus Typ 2
s. c.	subkutan
SD	Standardabweichung (<i>Standard Deviation</i>)
SE	Standardfehler (<i>Standard Error</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardisierte MedDRA-Abfrage (<i>Standardised MedDRA Query</i>)
SOC	Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>)
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>

Abkürzung	Bedeutung
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEAE	unter Behandlung aufgetretenes unerwünschtes Ereignis (<i>Treatment Emergent Adverse Event</i>)
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
U	Einheit (<i>Unit</i>)
u. a.	unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
vgl.	vergleiche
vs.	versus
W	Woche
WHO	Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organization</i>)
z. B.	zum Beispiel
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Das Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Pegcetacoplan (Aspaveli®). Pegcetacoplan wird angewendet für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind [1].

Pegcetacoplan wurde am 22.05.2017 durch die Europäische Kommission zu einem *Orphan Drug* (OD) erklärt [2]. Der OD-Status wurde am 13.12.2021 durch den Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (COMP) im Rahmen der Zulassung erneut bestätigt [3]. Der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Pegcetacoplan für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit PNH, die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind, gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung aufgrund des OD-Status des Arzneimittels als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V) [4]. Daher ist für Pegcetacoplan nur das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens im zuvor genannten Anwendungsgebiet im Verhältnis zur Vergleichstherapie der pivotalen PEGASUS-Studie gemäß § 35a SGB V zu bewerten.

Bei der PEGASUS-Studie handelt es sich um eine randomisierte (1:1), zweiarmige, offene, aktiv-kontrollierte Phase III-Studie mit dem Ziel die Wirksamkeit und Sicherheit von Pegcetacoplan bei erwachsenen PNH-Patienten mit einem Hämoglobin (Hb)-Wert < 10,5 g/dl unter einer mindestens 3-monatigen stabilen Vortherapie mit Eculizumab zu untersuchen. Die Studie gliedert sich in eine 4-wöchige *Run-In-Phase*, gefolgt von einer 16-wöchigen, *randomisierten kontrollierten Phase (RCP)* und einer sich anschließenden einarmigen 32-wöchigen *Open-Label-Phase (OLP)*. Im Anschluss konnten die Patienten an einer *Open-Label-Extensionsstudie (OLE-Studie)* teilnehmen oder schlossen die Studie mit einer *Follow-Up-Phase* (12 Wochen) ab. Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Pegcetacoplan wird auf Basis der *RCP* für den Datenschnitt vom 24.02.2020 abgeleitet. Die Ergebnisse der *OLP* werden unterstützend für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens dargestellt, um die Langzeiteffekte von Pegcetacoplan zu zeigen.

Während der *Run-In-Phase* erhielten alle Patienten eine Kombinationstherapie aus Pegcetacoplan und Eculizumab. In der *RCP* erfolgte je nach Randomisierung eine Monotherapie mit Pegcetacoplan oder Eculizumab. Im Anschluss folgte eine *OLP*, in der die Patienten im randomisierten Pegcetacoplan-Arm weiterhin Pegcetacoplan erhielten. Patienten, die in der *RCP* auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, wechselten in der *OLP* nach einer 4-wöchigen *OLP Run-In-Time* von einer Kombinationstherapie (Pegcetacoplan + Eculizumab) zur Monotherapie mit Pegcetacoplan.

Für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Pegcetacoplan im vorliegenden Anwendungsgebiet werden gemäß § 35a Abs. 1 SGB V patientenrelevante Endpunkte aus den Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität*, *Gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Sicherheit* herangezogen (Abschnitt 4.3).

Datenquellen

Gemäß Kapitel 5 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) ist für die Erstellung eines Nutzendossiers im OD-Bereich keine Recherche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel erforderlich. Im Rahmen der Dossiererstellung wurde dennoch sowohl eine systematische bibliografische Literaturrecherche als auch eine Studienregistersuche durchgeführt. Dies soll sicherstellen, dass die gesamte verfügbare Evidenz zur Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens von Pegcetacoplan herangezogen wird.

Zur Identifizierung relevanter klinischer Studien wurden verschiedene Datenquellen zur Informationsbeschaffung herangezogen. Die systematische Literaturrecherche wurde gemäß VerfO in den Datenbanken MEDLINE®, EMBASE® und *Cochrane Central Register of Controlled Trials* durchgeführt. Zudem erfolgte eine Suche in den Studienregistern *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR) und *World Health Organisation (WHO) International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP) *Search Portal*, dem Arzneimittelinformationssystem (AMice) sowie dem Suchportal der europäischen Zulassungsbehörde *European Medical Agency* (EMA) und des G-BA. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A und Anhang 4-B beschrieben.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die Auswahl relevanter Studien wurden die Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich der Studienpopulation, der Intervention, der Vergleichstherapie, der Endpunkte, des Studientyps, der Studiendauer sowie des Publikationstyps formuliert. Studien wurden nach definierten Kriterien ein- bzw. ausgeschlossen (Tabelle 4-2).

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

Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Pegcetacoplan wird auf Basis der 16-wöchigen *RCP* der PEGASUS-Studie für den Datenschnitt vom 24.02.2020 abgeleitet. Die Ergebnisse der 32-wöchigen *OLP* werden unterstützend für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens dargestellt. Dadurch können Aussagen zur langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit von Pegcetacoplan über einen Zeitraum von 48 Wochen getroffen werden.

Die Aussagekraft der zugrunde gelegten PEGASUS-Studie wurde gemäß den vorgegebenen Kriterien zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials der VerfO des G-BAs bewertet. Die Methodik und Auswahl der dargelegten Analysen sowie deren Ergebnisse basieren auf einem Abgleich des Studienprotokolls mit den Studienberichten, dem Statistischen Analyseplan (SAP), den statistischen Nachberechnungen, der Einträge in Datenbanken zu klinischen Studien und den Veröffentlichungen zur PEGASUS-Studie [5-14].

Das Verzerrungspotential wurde anhand der Cochrane-Kriterien in Anhang 4-F bewertet. Aufgrund des offenen Studiendesigns ist das Verzerrungspotenzial der PEGASUS-Studie als potenziell *hoch* verzerrt einzustufen. Auf die Verblindung der Studienteilnehmer und des Studienpersonals wurde in der PEGASUS-Studie verzichtet, da eine ambulante intravenöse (i. v.) Placeboinfusion zusätzlich zur subkutanen (s. c.) Selbstverabreichung für die Patienten im Pegcetacoplan-Arm eine große zusätzliche Belastung dargestellt hätte. Die Vorteile der Selbstverabreichung wären dadurch nicht bewertbar gewesen. Anschließend wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für jeden Endpunkt einzeln bewertet (Abschnitt 4.3.1.1). Die Erhebungs-, Mess- und Bewertungsinstrumente der jeweiligen Endpunkte sind als valide zu betrachten (Abschnitt 4.2.5.2).

Die eingeschlossene Studie wurde anhand des *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT)-Statement 2010 (Items 2b bis 14) beschrieben. Der Patientenfluss der RCP wurde in einem Flussdiagramm dargestellt (Anhang 4-E).

Basierend auf der Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wird die qualitative Ergebnissicherheit der PEGASUS-Studie als *hoch* eingestuft. Da die Bewertung von Pegcetacoplan auf Basis einer RCT mit hoher Ergebnissicherheit durchgeführt wird, wird im vorliegenden Dossier ein Hinweis für einen medizinischen Zusatznutzen abgeleitet [15].

Synthese von Ergebnissen

Die Ergebnisse werden den in der VerFO des G-BA vorgegebenen patientenrelevanten Nutzendimensionen (*Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Sicherheit*) zugeordnet und zusammenfassend beschrieben. Ergänzend werden zu den Ergebnissen der patientenrelevanten Endpunkte detaillierte Subgruppenanalysen dargestellt (Abschnitt 4.3.1.3.2, Anhang 4-G).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Da es sich bei Pegcetacoplan, um ein Arzneimittel für eine seltene Erkrankung handelt, gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Pegcetacoplan für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind, durch die Zulassung als belegt. Die Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens von Pegcetacoplan basiert auf der pivotalen PEGASUS-Studie.

Die in der PEGASUS-Studie untersuchte Studienpopulation wird über die Population gemäß Zulassung abgedeckt (Zielpopulation). Die nachfolgend dargestellten Endpunktergebnisse der PEGASUS-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Pegcetacoplan sind somit geeignet für die Ableitung von Zusatznutzenaussagen (Abschnitt 4.4.1; Tabelle 4-1). Die Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens wird in diesem Zusammenhang als Hinweis eingestuft.

Tabelle 4-1: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene der PEGASUS-Studie

Endpunkt	Pegcetacoplan vs. Eculizumab Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert ^{a, b}	Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens
Mortalität		
Todesfälle wurden in der PEGASUS-Studie im Rahmen der Sicherheitsanalysen erhoben.		
Morbidität		
Transfusionsfreiheit	RR = 5,55 [2,63; 11,71]; p < 0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Hb-Ansprechen	RR = 60,00 [3,80; 947,95]; p < 0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Hb-Wert-Normalisierung	RR = 27,62 [1,70; 447,75]; p < 0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Retikulozytenzahl-Normalisierung	RR = 30,44 [4,37; 212,13]; p < 0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Veränderung des LDH-Wertes	Δ LS-Mean = -85,17 U/l [-192,91; 22,57]; p = 0,1207	Kein statistisch signifikanter Unterschied ^c
Verbesserung des FACIT-Fatigue-Scores um eine MCID von ≥ 3 Punkten	RR = 2,59 [1,52; 4,42]; p = 0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Verschlechterung des FACIT-Fatigue-Scores um eine MCID von ≥ 3 Punkten	RR = 0,10 [0,02; 0,40]; p < 0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores um eine MCID von ≥ 10 Punkten ^d		
Fatigue	RR = 2,05 [1,25; 3,35]; p = 0,0034	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Dyspnoe	RR = 2,11 [1,10; 4,06]; p = 0,0210	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Score um eine MCID von ≥ 10 Punkten ^d		
Fatigue	RR = 0,22 [0,07; 0,71]; p = 0,0048	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Gesamtfazit zur Morbidität		Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores um eine MCID von ≥ 10 Punkten ^d		
Allgemeiner Gesundheitszustand	RR = 4,38 [1,85; 10,36]; p < 0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Rollenfunktion	RR = 2,01 [1,04; 3,89]; p = 0,0364	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Physische Funktion	RR = 3,26 [1,59; 6,69]; p = 0,0002	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen

Endpunkt	Pegcetacoplan vs. Eculizumab Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert ^{a, b}	Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens
Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores um eine MCID von ≥ 10 Punkten ^d		
Allgemeiner Gesundheitszustand	RR = 0,29 [0,10; 0,82]; p = 0,0136	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Rollenfunktion	RR = 0,34 [0,14; 0,85]; p = 0,0178	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Soziale Funktion	RR = 0,24 [0,05; 1,05]; p = 0,0453	Kein klinisch relevanter Unterschied
Verbesserung des LASA-Scores um 15 % der Skalenspannweite ^d		
Gesamtscore	RR = 3,80 [1,58; 9,14]; p = 0,0007	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Aktivitätslevel	RR = 3,33 [1,50; 7,37]; p = 0,0009	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen	RR = 2,72 [1,30; 5,70]; p = 0,0046	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Generelle Lebensqualität	RR = 4,52 [1,69; 12,10]; p = 0,0004	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Verschlechterung des LASA-Scores um 15 % der Skalenspannweite ^d		
Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen	RR = 0,19 [0,04; 0,81]; p = 0,0120	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Gesamtfazit zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität		Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Sicherheit		
UE (Gesamtraten)		
Anteil an Patienten mit UE Jeglichen Grades	RR = 1,01 [0,85; 1,19]; p = 1,0000	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Anteil an Patienten mit UE Jeglichen Grades ohne krankheitsbezogene Ereignisse	RR = 1,90 [1,19; 3,04]; p = 0,0068	Hinweis auf einen geringen Nachteil
Anteil an Patienten mit Milden UE	RR = 1,16 [0,90; 1,50]; p = 0,3055	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Anteil an Patienten mit Moderaten UE	RR = 0,71 [0,43; 1,18]; p = 0,2597	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Anteil an Patienten mit Schweren UE	RR = 1,52 [0,54; 4,25]; p = 0,5478	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Anteil an Patienten mit Schweren UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse	RR = 1,90 [0,18; 20,15]; p = 1,0000	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Anteil an Patienten mit SUE	RR = 1,11 [0,41; 3,01]; p = 1,0000	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Anteil an Patienten mit SUE ohne krankheitsbezogene Ereignisse	RR = 1,90 [0,37; 9,81]; p = 0,6758	Kein statistisch signifikanter Unterschied

Endpunkt	Pegcetacoplan vs. Eculizumab Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert ^{a, b}	Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens
Anteil an Patienten mit <i>UE</i> , die zum Abbruch der Studienmedikation führten	RR = 6,67 [0,36; 125,02]; p = 0,2410	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Anteil an Patienten mit <i>UE</i> , die zum Tod führten	Während der <i>RCP</i> sind in beiden Behandlungsarmen keine Patienten verstorben.	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Jegliche <i>UE</i> nach SOC und PT ^e		
<i>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	RR = 0,42 [0,19; 0,90]; p = 0,0258	Kein klinisch relevanter Unterschied
<i>PT Anämie</i>	RR = 0,09 [0,00; 1,52]; p = 0,0239	Kein klinisch relevanter Unterschied
<i>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>		
<i>PT Diarrhö</i>	RR = 8,56 [1,14; 64,47]; p = 0,0146	Hinweis auf einen geringen Nachteil
<i>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>		
<i>PT Erythem an der Injektionsstelle</i>	RR = 14,29 [0,84; 242,02]; p = 0,0119	Kein klinisch relevanter Unterschied
<i>SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	RR = 2,17 [1,00; 4,71]; p = 0,0491	Kein klinisch relevanter Unterschied
<i>SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>	RR = 0,14 [0,02; 1,05]; p = 0,0272	Kein klinisch relevanter Unterschied
Schwere <i>UE</i> nach SOC und PT ^e		
In der <i>RCP</i> der PEGASUS-Studie sind keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich <i>Schwerer UE</i> nach SOC und PT zwischen den Behandlungsarmen aufgetreten.		
<i>SUE</i> nach SOC und PT ^e		
In der <i>RCP</i> der PEGASUS-Studie sind keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich <i>SUE</i> nach SOC und PT zwischen den Behandlungsarmen aufgetreten.		
<i>UE</i> von besonderem Interesse ^f		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Jegliche <i>UE</i>	RR = 1,14 [0,56; 2,33]; p = 0,8045	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Reaktionen an der Injektionsstelle		
Jegliche <i>UE</i>	RR = 14,27 [1,98; 102,95]; p = 0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Nachteil
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion		
Jegliche <i>UE</i>	RR = 10,46 [1,42; 77,29]; p = 0,0034	Hinweis auf einen beträchtlichen Nachteil

Endpunkt	Pegcetacoplan vs. Eculizumab Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert ^{a, b}	Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens
Weitere UE		
Anzahl an thrombotischen Ereignissen	Während der RCP traten in beiden Behandlungsarmen keine thrombotischen Ereignisse auf.	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Anzahl an kardiovaskulären Ereignissen	Während der RCP traten in beiden Behandlungsarmen keine kardiovaskulären Ereignisse auf.	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen	RR = 1,11 [0,41; 3,01]; p = 1,000	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Gesamtfazit zur Sicherheit		Kein Unterschied zu Eculizumab
Für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens wird der Datenschnitt vom 24.02.2020 herangezogen. a: Das RR (inkl. p-Wert) wurde mittels exaktem Fisher's Test berechnet. Es wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt. b: Der ΔLS-Mean wurde anhand eines MMRM berechnet, das feste kategoriale Effekte für die Behandlungsgruppe, die Studienvisite, Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Transfusions-Vorgeschichte und der Thrombozytenzahl) und die Interaktion zwischen Studienvisite und Behandlungsgruppe sowie die kontinuierliche, feste Kovariate des Hb-Wertes zu Baseline enthält. c: Im Pegcetacoplan-Arm kam es jedoch zu einer Abnahme des LDH-Wertes während der RCP, sodass der mittlere LDH-Wert zu Woche 16 ($189,11 \pm 78,05$ U/l) im Normbereich (100 - 247 U/l) lag, während im Eculizumab-Arm zu Woche 16 der Wert ($353,19 \pm 477,50$ U/l) weiterhin außerhalb des Normbereiches lag. d: Für die Ableitung des Zusatznutzens werden nur die Skalen des Fragebogens herangezogen, bei denen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet wurde. e: Für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens werden UE nach SOC und PT herangezogen, bei denen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet wurde. f: Für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens werden die UE von besonderem Interesse nach Schweregrad herangezogen, bei denen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet wurde. Quelle: Studienbericht 2020 [7], Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Abkürzungen: Δ: Differenz; %: Prozent; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer Core; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; Hb: Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; l: Liter; LASA: Linear Analogue Self-Assessment; LDH: Laktatdehydrogenase; LS: Least Square; MCID: kleinster klinisch relevanter Unterschied; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; PT: bevorzugter Begriff; RCP: randomisierte kontrollierte Phase; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; U: Einheit; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus.		

Mortalität

Todesfälle wurden in der PEGASUS-Studie im Rahmen der Sicherheitsanalysen erhoben und werden im vorliegenden Dossier in der Nutzendimension *Sicherheit* dargestellt.

Morbidität

Transfusionsfreiheit

Die PNH ist durch eine chronische Hämolyse charakterisiert, die zu lebensbedrohlichen Anämien führen kann und Erythrozytenkonzentrat (EK)-Transfusionen unvermeidbar macht [16]. Selbst unter Therapie mit C5-Inhibitoren besteht für bis zu 36 % der Patienten auch weiterhin ein Bedarf an zusätzlichen Transfusionen [17-23]. Expertenschätzungen gehen sogar von einem Anteil von bis zu 85 % der Patienten aus, bei denen trotz Behandlung mit einem C5-Inhibitor weiterhin eine Anämie vorliegt [24]. Das Erreichen einer Transfusionsfreiheit ist somit ein wichtiger patientenrelevanter Endpunkt bei der Behandlung der PNH, da im Zusammenhang mit Transfusionen immer wieder schwerwiegende bis tödliche unerwünschte Reaktionen auftreten und zudem ein erhöhtes Infektionsrisiko und Risiko von Organ- und Gewebeschädigungen besteht [20, 25-30]. Dazu kommt, dass Patienten Transfusionen von Blutkomponenten von Fremdspendern ablehnen oder solche Spenden aufgrund von Sicherheitsbedenken als belastend empfinden können. All dies wirkt sich negativ auf die Lebensqualität der Patienten aus [31]. Zudem ist aufgrund der Knappheit von Blutkonserven ein sorgfältiger und effizienter Umgang mit diesen notwendig, um Engpässen vorzubeugen. In diesem Rahmen wurde bereits 2019 das *Patient Blood Management* (PBM)-Konzept entwickelt, welches Einzelmaßnahmen für den Umgang mit Blutprodukten im Krankenhaus vorsieht [32]. Aufgrund dieser Faktoren stellt die Häufigkeit von Transfusionen in der Onkopedia Leitlinie Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie der Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) eine wesentliche Komponente der Bewertung des Therapieansprechens dar und die Vermeidung von EK-Transfusionen wird als relevanter und anzustrebender Therapieerfolg gewertet [16]. In der PEGASUS-Studie wurde die Anzahl an Patienten ohne EK-Transfusion erfasst. Eine EK-Transfusion wurde dabei bei Patienten ohne Symptomen ab einem Hb-Wert von < 7 g/dl bzw. bei Patienten mit PNH-assoziierten Symptomen ab einem Wert von < 9 g/dl verabreicht [5].

In der PEGASUS-Studie waren während der 16-wöchigen *RCP* Patienten unter Pegcetacoplan signifikant häufiger transfusionsfrei als Patienten unter Eculizumab. So konnte bei 85,4 % der Patienten unter Pegcetacoplan während der *RCP* eine vollständige Transfusionsfreiheit erreicht werden, während unter Eculizumab lediglich 15,4 % der Patienten transfusionsfrei waren. Für die *Transfusionsfreiheit* zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pegcetacoplan (RR = 5,55 [2,63; 11,71]; $p < 0,0001$).

Insbesondere die erreichte langfristige Transfusionsfreiheit ist von hoher Relevanz für den Patienten, da das Risiko von Folgekomplikation durch die Vermeidung von EK-Transfusionen hierdurch nachhaltig verringert werden kann [33]. Insgesamt konnten bei der Langzeitbeobachtung im Rahmen der 32-wöchigen *OLP* 81,6 % der mit Pegcetacoplan behandelten Patienten über die Gesamtbeobachtungsdauer von 48 Wochen ihre Transfusionsfreiheit erhalten. Dies unterstreicht die deutliche und anhaltende Verbesserung der Transfusionsfreiheit bei Patienten unter Pegcetacoplan-Behandlung.

Es ergibt sich ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Pegcetacoplan** gegenüber von Eculizumab für die Transfusionsfreiheit.

Hämoglobinwert-assoziierte Endpunkte

Patienten mit PNH haben einen erworbenen Gendefekt in den blutbildenden Stammzellen des Knochenmarks, wodurch es zur Hämolyse der Erythrozyten kommt. Eine daraus entstehende Anämie ist ein zentraler Mechanismus, welcher die Mortalität und Morbidität bei PNH-Patienten bedingt [34]. Durch die Hämolyse der Erythrozyten sinkt der Hb-Wert im Serum. Ein niedriger Hb-Wert im Serum repräsentiert somit einen entscheidenden biochemischen Marker für das Vorliegen einer Hämolyse [35, 36]. Ein Großteil der PNH-Patienten weist auch unter Behandlung mit einem C5-Inhibitor einen anämischen Hb-Wert (< 12 g/dl) auf [19, 20, 37]. Dies ist zum einen dadurch bedingt, dass die extravasale Hämolyse durch die C5-Inhibitoren nicht gehemmt wird, und zum anderen durch residuelle intravasale Hämolysen, die auch unter C5-Inhibitor Therapie weiterhin stattfinden [34] (vgl. Fazit Morbidität). In der PEGASUS-Studie wurde das *Hb-Ansprechen* als Anstieg des Hb-Wertes von Baseline bis Woche 16 um ≥ 1 g/dl und eine *Hb-Wert-Normalisierung* als ein Hb-Wert höher als die untere geschlechtsspezifische Normgrenze ¹ zu Woche 16 definiert.

In der RCP der PEGASUS-Studie erhöhte sich der Hb-Wert unter Pegcetacoplan um 2,66 g/dl ($\pm 0,25$ g/dl) auf 11,54 g/dl ($\pm 1,96$ g/dl). Unter Pegcetacoplan wiesen 75,6 % der Patienten ein *Hb-Ansprechen* und 34,1 % eine *Hb-Wert-Normalisierung* auf, während unter Eculizumab kein Patient ein *Hb-Ansprechen* oder eine *Hb-Wert-Normalisierung* erreichte. Für Pegcetacoplan zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil sowohl für das *Hb-Ansprechen* (Relatives Risiko (RR) = 60,00 [3,80; 947,95]; $p < 0,0001$) als auch die *Hb-Wert-Normalisierung* (RR = 27,62 [1,70; 447,75]; $p < 0,0001$).

Insgesamt stellen das *Hb-Ansprechen* und die *Hb-Wert-Normalisierung* durch die Pegcetacoplan-Behandlung eine patientenrelevante Verbesserung der Krankheitslast der PNH dar, da durch die Verringerung der Hämolyse von Erythrozyten dieses klinische Charakteristikum als Ursache der den Patienten belastenden Symptomatik behandelt wird.

Unterstützend werden auch die Ergebnisse der OLP berichtet. Im Rahmen dieser Langzeitbeobachtung war unter fortgesetzter Pegcetacoplan-Behandlung der Hb-Wert über weitere 32 Wochen vergleichbar mit dem Hb-Wert zu Woche 16. Damit kann eine langfristige Stabilität des Behandlungseffektes mit Pegcetacoplan gezeigt werden.

Es ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pegcetacoplan** gegenüber Eculizumab für das *Hb-Ansprechen* und die *Hb-Wert-Normalisierung*.

¹ Die untere Normgrenze des Blut-Hb-Wertes liegt bei männlichen Erwachsenen bei 13,6 g/dl und bei weiblichen Erwachsenen bei 12,0 g/dl.

Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue-Skala

Fatigue ist eines der am häufigsten vorkommenden PNH-assoziierten Symptome [23], welches u. a. infolge der verringerten Sauerstofftransportkapazität des Blutes durch die Zerstörung von Erythrozyten auftritt [38]. Die Symptomatik stellt eine schwerwiegende Belastung für den Patienten dar [22]. Unbehandelt kann es zu einem Verlust der Selbstständigkeit, verminderter körperlicher Aktivität und funktionellem Abbau kommen [39]. Bis zu 78 % der Patienten leiden unter Therapie mit C5-Inhibitoren weiterhin an Fatigue [40]. Ein wesentliches Therapieziel der PNH ist daher die Linderung der Fatigue. In der PEGASUS-Studie wurde die Fatigue u. a. anhand der FACIT-Fatigue-Skala erhoben, die den Einfluss der Fatigue auf alltägliche Aktivitäten des Patienten bei chronischen Erkrankungen erfasst [41].

In der RCP der PEGASUS-Studie war der Unterschied in der *Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores* zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant zum Vorteil von Pegcetacoplan (Δ Least Square (LS)-Mean = 11,34 (1,94); $p < 0,0001$). Insgesamt zeigten 73,2 % der Patienten unter Pegcetacoplan eine *Verbesserung des FACIT-Fatigue-Scores* um einen kleinsten klinischen relevanten Unterschied (MCID) von ≥ 3 Punkten im Vergleich zu Patienten unter Eculizumab, bei denen es nur 28,2 % waren. Somit liegt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pegcetacoplan hinsichtlich der *Verbesserung des FACIT-Fatigue-Scores* um eine MCID von ≥ 3 Punkten vor (RR = 2,59 [1,52; 4,42]; $p = 0,0001$). Hingegen kam es bei 48,7 % der Patienten unter Eculizumab zu einer statistisch signifikanten Verschlechterung des *FACIT-Fatigue-Scores* um eine MCID von ≥ 3 Punkten, im Vergleich zu 4,9 % der Patienten unter Pegcetacoplan, und damit zu einem statistisch signifikanten Nachteil zuungunsten von Eculizumab (RR = 0,10 [0,02; 0,40]; $p < 0,0001$). Der Unterschied von 3 Punkten entspricht einer deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens unter Pegcetacoplan im Sinne einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung und wurde bereits in einem vergangenen Nutzenbewertungsverfahren vom G-BA und dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zur Bewertung der Fatigue anhand der FACIT-Fatigue-Skala herangezogen [42]. Auch unter Verwendung eines Responsekriterium von ≥ 15 % der Skalenspannweite [15] (≥ 8 Punkte) wiesen signifikant mehr Patienten unter Pegcetacoplan eine *Verbesserung des FACIT-Fatigue-Score* als Patienten unter Eculizumab auf. Der *FACIT-Fatigue-Score* lag zu Woche 16 bei 41,81 Punkten ($\pm 9,61$ Punkte) und erreichte damit fast den durchschnittlichen Punktwert der Allgemeinbevölkerung von 43,6 Punkten [43].

Unterstützend werden auch die Ergebnisse der OLP berichtet. Im Rahmen dieser Langzeitbeobachtung war unter fortgesetzter Pegcetacoplan-Behandlung die Veränderung des *FACIT-Fatigue-Scores* im Vergleich zu Baseline über weitere 32 Wochen vergleichbar mit der *Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores* von Woche 16 im Vergleich zu Baseline. Damit kann eine langfristige Stabilität des Behandlungseffektes mit Pegcetacoplan gezeigt werden.

Insgesamt ergibt sich daraus ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Pegcetacoplan** gegenüber von Eculizumab für den *FACIT-Fatigue-Score*.

European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) Symptomskalen

Die PNH ist charakterisiert durch Symptome wie Fatigue, Dyspnoe und Kopfschmerzen [23], die u. a. als Folge der verringerten Sauerstoffkapazität des Blutes durch die Hämolyse der Erythrozyten auftreten [35, 44]. Auch unter Therapie mit C5-Inhibitoren treten diese PNH-assoziierten Symptome weiterhin bei einem Großteil der Patienten auf (vgl. Modul 3, Abschnitt 3.2.1) [40, 45]. Durch die fortgesetzte Symptomatik sind die Patienten in ihrem Alltag deutlich eingeschränkt, was die Krankheitslast der Patienten erhöht. In der PEGASUS-Studie wurde die Belastung der PNH-Patienten durch die Symptomatik anhand der *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* ermittelt.

In der RCP der PEGASUS-Studie konnte bei Patienten unter Behandlung mit Pegcetacoplan im Vergleich zu Patienten, die Eculizumab erhalten haben, eine stärkere Verringerung des Punktwerts in den Symptomskalen *Fatigue*, *Dyspnoe* und *Obstipation* beobachtet werden, was einer Linderung der Symptomatik entspricht. Dementsprechend berichteten auch signifikant mehr Patienten unter Pegcetacoplan im Vergleich zu Patienten unter Eculizumab eine *Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores* um eine MCID von ≥ 10 Punkten für die Subskalen *Fatigue* (68,3 % vs. 33,3 %; RR = 2,05 [1,25; 3,35]; $p = 0,0034$) und *Dyspnoe* (48,8 % vs. 23,1 %; RR = 2,11 [1,10; 4,06]; $p = 0,0210$). Der statistisch signifikante Behandlungsvorteil von Pegcetacoplan im Vergleich zu Eculizumab spiegelte sich für die Subskala *Fatigue* auch bei der *Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores* um eine MCID von ≥ 10 Punkten wider (7,3 % vs. 33,3 %; RR = 0,22 [0,07; 0,71]; $p = 0,0048$). Der Unterschied von zehn Punkten entspricht einer deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens unter Pegcetacoplan im Sinne einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung [46-48] und wurde allgemein in vergangenen [48-50] sowie in aktuellen Verfahren [51] für die Auswertung des *EORTC QLQ-C30* verwendet. Auch unter Verwendung eines Responsekriterium von ≥ 15 % der Skalenspannweite (≥ 15 Punkte) [15] wiesen signifikant mehr Patienten unter Pegcetacoplan eine *Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores* für die Subskalen *Fatigue* und *Dyspnoe* auf als Patienten unter Eculizumab.

Unterstützend werden auch die Ergebnisse der OLP berichtet. Im Rahmen dieser Langzeitbeobachtung war unter fortgesetzter Pegcetacoplan-Behandlung die Veränderung des *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores* für die Subskalen *Fatigue* und *Dyspnoe* im Vergleich zu Baseline über weitere 32 Wochen vergleichbar mit der Veränderung dieser EORTC QLQ-C30 Skalen von Woche 16 im Vergleich zu Baseline. Damit kann eine langfristige Stabilität des Behandlungseffektes mit Pegcetacoplan gezeigt werden.

Es ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pegcetacoplan** für die Symptomskala *Fatigue* sowie ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Pegcetacoplan** für die Symptomskala *Dyspnoe* gegenüber Eculizumab.

Fazit Morbidität

In der Nutzendimension *Morbidität* zeigte sich aufgrund des höheren Anteils an Patienten mit *Transfusionsfreiheit*, dem besseren *Hb-Ansprechen*, dem höheren Anteil an Patienten mit *Hb-Wert-Normalisierung* sowie der Linderung der Fatigue (gemessen anhand der *FACIT-Fatigue-Skala* und der *EORTC QLQ-C30 Symptomskala*) und Dyspnoe (gemessen anhand der *EORTC QLQ-C30 Symptomskala*) eine deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens unter Behandlung mit Pegcetacoplan. In der Langzeitbeobachtung über 32 Wochen konnten diese morbiditätsassoziierten Verbesserungen unter fortsetzender Pegcetacoplan-Behandlung beibehalten und damit eine langfristige Stabilität des Behandlungseffektes mit Pegcetacoplan gezeigt werden.

Eine Behandlung mit Pegcetacoplan hemmt sowohl die intra- als auch die extravasale Hämolyse bei PNH-Patienten [52, 53], wodurch anämische Hb-Werte im Serum unter Pegcetacoplan normalisiert werden. Das Therapieansprechen bei PNH-Patienten wird neben dem Hb-Wert auch anhand der Retikulozytenzahl und des Laktatdehydrogenase (LDH)-Wertes beurteilt [16]. Der Einfluss von Pegcetacoplan auf diese beiden Laborparameter unterstützt die Beobachtung, dass Pegcetacoplan einen lindernden Einfluss auf die intra- und extravasale Hämolyse hat. Bei 78,0 % der Patienten unter Pegcetacoplan konnte eine Normalisierung der Retikulozytenzahl beobachtet werden; ebenfalls ein Indikator für die intra- und extravasale Hämolyse [34, 54]. Letztlich wurde unter Pegcetacoplan im Vergleich zur Eculizumab-Behandlung im Mittel der Normbereich des LDH-Wertes erreicht, was unterstreicht, dass unter Pegcetacoplan die intravasale Hämolyse stärker vermindert wird [55].

Die Verbesserung des Hb-Wertes ist zudem mit einer Verringerung der Fatigue assoziiert [56]. Diese beiden Parameter stehen in einem physiologischen Zusammenhang. Fatigue tritt u. a. infolge der verringerten Sauerstoffkapazität des Blutes auf, welche durch die Hämolyse der Erythrozyten verursacht wird [35, 44].

Des Weiteren konnte durch Pegcetacoplan die Anzahl an Transfusionen deutlich reduziert werden, sodass die überwiegende Mehrheit der Patienten im Verlauf der PEGASUS-Studie (48 Wochen) unter Behandlung mit Pegcetacoplan transfusionsfrei blieb. Auch in der Transfusionsfreiheit spiegelt sich der Einfluss von Pegcetacoplan auf die Hämolyse wider. Transfusionen aufgrund von niedrigen Hb-Werten oder Symptomen einer Hämolyse wurden unter Pegcetacoplan deutlich seltener benötigt. Durch die geringere Notwendigkeit von Transfusionen unter Pegcetacoplan können potenzielle transfusionsbedingte Risiken vermieden und die Lebensqualität gesteigert werden [20, 25-30, 57]. Die Anzahl an Transfusionen ist zudem auch direkt mit dem Ausmaß von Symptomen wie Fatigue und Dyspnoe assoziiert [56], sodass die Vermeidung der Transfusionen zu einer Verbesserung dieser häufigen und für den PNH-Patienten stark belastenden Symptome führen kann.

Diese Verbesserung der PNH charakteristischen Symptomen Fatigue und Dyspnoe konnte zudem auch anhand patientenberichteter Fragebögen gezeigt werden. 73,2 % der Patienten zeigten eine klinisch relevante Verbesserung hinsichtlich der *Fatigue* (FACIT-Fatigue-Score) und 48,8 % der Patienten hinsichtlich der *Dyspnoe* (EORTC QLQ-C30 Symptomskala). Das Ausmaß dieser Verbesserungen ist so hoch, dass der Effekt nicht allein auf das unverblindete Studiendesign zurückzuführen ist, sondern eine echte Effektstärke vorliegt. Da die Fatigue und Dyspnoe für PNH-Patienten eine schwerwiegende Belastung darstellen, führt die Verringerung der *Fatigue* und *Dyspnoe* zu einer klinisch relevanten Verbesserung des Gesundheitszustands der Patienten.

In der Gesamtschau ergibt sich für die Nutzendimension *Morbidität* ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Pegcetacoplan** gegenüber Eculizumab.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

Die Lebensqualität von PNH-Patienten wird weitreichend durch die Symptome des Krankheitsverlaufs wie starke Fatigue und durch die erforderlichen Therapiemaßnahmen (z. B. Transfusionsabhängigkeit) beeinträchtigt [23, 58]. Durch diese Komplikationen sind PNH-Patienten in ihren Fähigkeiten, normalen Alltagsaktivitäten nachzugehen, stark eingeschränkt [59]. In der PEGASUS-Studie wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels des *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores* ermittelt.

In der RCP der PEGASUS-Studie konnte bei Patienten unter Behandlung mit Pegcetacoplan im Vergleich zu Patienten, die Eculizumab erhalten haben, eine stärkere Erhöhung des Punktwerts in der Skala *Allgemeiner Gesundheitszustand* sowie den Funktionsskalen *Rollenfunktion*, *Physische Funktion*, *Kognitive Funktion* und *Soziale Funktion* beobachtet werden, was einer Verbesserung entspricht. Dementsprechend berichteten auch signifikant mehr Patienten unter Pegcetacoplan im Vergleich zu Patienten unter Eculizumab eine *Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Skalen* um eine MCID von ≥ 10 Punkten für die Skala *Allgemeiner Gesundheitszustand* (56,1 % vs. 12,8 %; RR = 4,38 [1,85; 10,36]; $p < 0,0001$) sowie für die Funktionsskalen *Rollenfunktion* (46,3 % vs. 23,1 %; RR = 2,01 [1,04; 3,89]; $p = 0,0364$) und *Physische Funktion* (58,5 % vs. 17,9 %; RR = 3,26 [1,59; 6,69]; $p = 0,0002$).

Zudem zeigte sich auch eine numerische Verbesserung in der kognitiven Funktion der Patienten. Der Behandlungsvorteil von Pegcetacoplan im Vergleich zu Eculizumab spiegelt sich auch bei der *Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores* um eine MCID von ≥ 10 Punkten für die Skala *Allgemeiner Gesundheitszustand* (9,8 % vs. 33,3 %; RR = 0,29 [0,10; 0,82]; $p = 0,0136$) sowie die Funktionsskala *Rollenfunktion* wider (12,2 % vs. 35,9 % RR = 0,34 [0,14; 0,85]; $p = 0,0178$). Der Unterschied von zehn Punkten entspricht einer deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens unter Pegcetacoplan im Sinne einer für die Patienten

spürbaren Linderung der Erkrankung und wird allgemein für die Auswertung des *EORTC QLQ-C30* verwendet [46-50]. Auch unter Verwendung eines Responsekriterium von $\geq 15\%$ der Skalenspannweite (≥ 15 Punkte) [15] verzeichneten signifikant mehr Patienten unter Pegcetacoplan eine *Verbesserung des Allgemeinen Gesundheitszustand* sowie der Funktionsskalen *Rollenfunktion* und *Physische Funktion* als Patienten unter Eculizumab.

Unterstützend werden auch die Ergebnisse der *OLP* berichtet. Im Rahmen dieser Langzeitbeobachtung war unter fortgesetzter Pegcetacoplan-Behandlung die Veränderung des *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores* für den *Allgemeinen Gesundheitszustand* und die Funktionsskalen *Rollenfunktion* und *Physische Funktion* im Vergleich zu Baseline über weitere 32 Wochen vergleichbar mit der Veränderung dieser *EORTC QLQ-C30* Skalen von Woche 16 im Vergleich zu Baseline. Damit kann eine langfristige Stabilität des Behandlungseffektes mit Pegcetacoplan gezeigt werden.

Es ergibt sich ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Pegcetacoplan** für den *Allgemeinen Gesundheitszustand* und die Funktionsskala *Rollenfunktion* sowie ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Pegcetacoplan** für die Funktionsskala *Physische Funktion* gegenüber Eculizumab.

Linear Analogue Self-Assessment (LASA)-Skala

PNH-assoziierte Symptome beeinflussen die Lebensqualität der Patienten und schränken diese in ihren Fähigkeiten ein, normalen Alltagsaktivitäten nachzugehen [59]. In der PEGASUS-Studie wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels der *LASA-Skala* ermittelt.

In der *RCP* der PEGASUS-Studie konnte bei Patienten unter Behandlung mit Pegcetacoplan im Vergleich zu Patienten, die Eculizumab erhalten haben, eine stärkere Erhöhung des Punktwerts im Gesamtscore sowie der einzelnen Subskalen (*Aktivitätslevel*, *Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen* und *Generelle Lebensqualität*) beobachtet werden, was einer Linderung der Symptomatik entspricht.

Während der *RCP* berichteten signifikant mehr Patienten unter Pegcetacoplan im Vergleich zu Eculizumab eine *Verbesserung des LASA-Scores* unter Verwendung eines Responsekriteriums von $\geq 15\%$ der Skalenspannweite [15] für den *Gesamtscore* (≥ 45 Punkte) (48,8 % vs. 12,8 %; RR = 3,80 [1,58; 9,14]; $p = 0,0007$) und die Subskalen (jeweils ≥ 15 Punkte) *Aktivitätslevel* (51,2 % vs. 15,4 %; RR = 3,33 [1,50; 7,37]; $p = 0,0009$), *Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen* (48,8 % vs. 17,9 %; RR = 2,72 [1,30; 5,70]; $p = 0,0046$) und *Generelle Lebensqualität* (46,3 % vs. 10,3 %; RR = 4,52 [1,69; 12,10]; $p = 0,0004$). Der statistisch signifikante Behandlungsvorteil von Pegcetacoplan im Vergleich zu Eculizumab spiegelt sich für die Subskala *Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen* auch bei der *Verschlechterung des LASA-Scores* um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite wider (4,9 % vs. 25,6 %; RR = 0,19 [0,04; 0,81]; $p = 0,0120$). Der Unterschied von ≥ 45 Punkten im Gesamtscore entspricht einer deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens unter Pegcetacoplan im Sinne einer für den Patienten spürbaren Verbesserung der Lebensqualität.

Unterstützend werden auch die Ergebnisse der *OLP* berichtet. Im Rahmen dieser Langzeitbeobachtung war unter fortgesetzter Pegcetacoplan-Behandlung die Veränderung des *LASA-Scores* für den *Gesamtscore* sowie die einzelnen Subskalen (*Aktivitätslevel*, *Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen* und *Generelle Lebensqualität*) im Vergleich zu Baseline über weitere 32 Wochen vergleichbar mit der *Veränderung des LASA-Scores* von Woche 16 im Vergleich zu Baseline. Damit kann eine langfristige Stabilität des Behandlungseffektes mit Pegcetacoplan gezeigt werden

Es ergibt sich ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Pegcetacoplan** für den *Gesamtscore* und die Subskalen *Aktivitätslevel* und *Generelle Lebensqualität* sowie ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pegcetacoplan** für die Subskala *Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen* gegenüber Eculizumab.

Fazit Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Nutzendimension *Gesundheitsbezogene Lebensqualität* zeigte sich aufgrund der Verbesserung des *Allgemeinen Gesundheitszustands*, der *Rollenfunktion* und der *Physischen Funktion* gemessen anhand der *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskala* sowie der Verbesserung des *LASA-Scores* (*Gesamtscore* als auch Subskalen) eine deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens unter Behandlung mit Pegcetacoplan. In der Langzeitbeobachtung über 32 Wochen konnten diese gesundheitsbezogenen Verbesserungen unter fortsetzender Pegcetacoplan-Behandlung beibehalten und damit eine langfristige Stabilität des Behandlungseffektes mit Pegcetacoplan gezeigt werden.

PNH-Patienten sind aufgrund der PNH-assoziierten Symptome und den erforderlichen Therapiemaßnahmen, die einen immensen Einfluss auf das alltägliche Leben der Patienten haben, stark in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt [59]. Die Verringerung von Hämolysen und die Vermeidung von Transfusionen ist bei PNH-Patienten mit einer Verbesserung der Lebensqualität assoziiert [56]. In Einklang dazu wird unter Pegcetacoplan der allgemeine Gesundheitszustand verbessert, die Patienten können sich besser konzentrieren, ihrer Arbeit und ihren Freizeitbeschäftigungen nachgehen sowie körperlich aktiver sein. Das Ausmaß dieser Verbesserungen ist so hoch, dass der Effekt nicht allein auf das unverblindete Studiendesign zurückzuführen ist, sondern eine echte Effektstärke vorliegt. Die gesundheitsbezogenen Komponenten werden somit nachhaltig verbessert, wodurch dem Patienten mehr Lebensqualität zurückgegeben wird.

In der Gesamtschau ergibt sich für die Nutzendimension *Gesundheitsbezogene Lebensqualität* ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Pegcetacoplan** gegenüber Eculizumab.

Sicherheit

Im Dossier wird eine Übersicht zu den Gesamtraten sowie eine Detaildarstellung nach *System Organ Class (SOC)* und *Preferred Term (PT)* über *Jegliche unerwünschte Ereignisse (UE)*, *UE nach Schweregrad (leicht/moderat/schwer)*, *schwerwiegende UE (SUE)*, *UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten*, *UE, die zum Tod führten*, *UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse (Jegliche UE, Schwere UE, SUE)*, *UE von besonderem Interesse*, *Anzahl an thrombotischen und kardiovaskulären Ereignissen* und *Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen* dargestellt.

Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten)

In der *RCP* der PEGASUS-Studie lagen bei den meisten Gesamtraten der *Unerwünschten Ereignissen* keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor. Lediglich für *UEs Jeglichen Grades ohne krankheitsbezogene Ereignisse* wurden signifikant mehr Ereignisse unter Pegcetacoplan beobachtet ($RR = 1,90$ [1,19; 3,04]; $p = 0,0068$). Ein Großteil der nicht krankheitsbezogenen UE unter Pegcetacoplan lassen sich auf Ereignisse im Zusammenhang mit einer Injektion und somit auf die Applikation von Pegcetacoplan zurückführen (vgl. *UE von besonderem Interesse*).

Während der *RCP* traten in beiden Behandlungsarmen keine *Todesfälle* auf. Während der Langzeitbeobachtung in der *OLP* über 32 Wochen ist unter Behandlung mit Pegcetacoplan ein Patient verstorben. Dieser Patient erhielt während der *RCP* eine Behandlung mit Eculizumab und war für die *OLP* auf die Behandlung mit Pegcetacoplan umgestellt worden. Als Ursache für den Tod wurde eine Infektion mit dem Schweren Akuten Respiratorischen Syndrom Coronavirus Typ 2 (SARS-CoV-2) festgestellt. Es ist daher nicht von einem Zusammenhang mit der Studienmedikation auszugehen.

UE nach SOC und PT

Für den Endpunkt *Jegliche UE* lag auf *SOC-Ebene* ein statisch signifikanter Vorteil für das *SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* zugunsten von Pegcetacoplan vor ($RR = 0,42$ [0,19; 0,90]; $p = 0,0258$).

Bei den *Jeglichen UE* der *PT Diarrhö* zeigten sich signifikant häufiger Ereignisse unter Pegcetacoplan ($RR = 8,56$ [1,14; 64,47]; $p = 0,0146$). Es handelte sich dabei allerdings ausschließlich um milde Einzelenepisoden, deren Häufigkeit im weiteren Studienverlauf abnahm [8, 14]. Zudem zeigte sich bei der patientenberichteten Erhebung der *Diarrhö* anhand der *EORTC QLQ-C30 Symptomskala* kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass das häufigere Auftreten der Diarrhö unter Pegcetacoplan vom Patienten nicht als stärkere Belastung angesehen wird. Vor diesen Hintergründen ist das Ergebnis für die Nutzenbewertung als nicht klinisch relevant zu bewerten.

In der PEGASUS-Studie traten für das *PT Hämolyse* während der *RCP* weniger Ereignisse unter Pegcetacoplan als unter Eculizumab auf (vier vs. neun Patienten mit Ereignissen); der Unterschied war jedoch nicht signifikant. Das seltenere Auftreten der Hämolysen unter Pegcetacoplan spiegelt sich auch bei Betrachtung der Häufigkeitsrate wider. So lagen unter Pegcetacoplan nach 16 Wochen 0,41 und nach 48 Wochen 0,33 hämolytische Episoden pro Patientenjahr vor, während es unter Eculizumab nach 16 Wochen zu 0,83 hämolytischen Episoden pro Patientenjahr kam [8]. Trotz des selteneren Auftretens von Hämolysen unter Pegcetacoplan, brachen drei Patienten mit einem Hämolyse-Ereignis, die Behandlung mit Pegcetacoplan aufgrund dessen vorzeitig ab. Dieser Vorgang ist trotz der insgesamt betrachtet besseren Effektivität von Pegcetacoplan damit zu begründen, dass Patienten und Ärzte nach der Erfahrung einer Durchbruchhämolyse unter einer neuen, für sie unvertrauten Therapie mit Pegcetacoplan, zu ihrer bekannten und bewährten Therapie mit Eculizumab zurückkehren. Insgesamt lag allerdings kein statistisch signifikanter Unterschied für die *UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten* zwischen den Behandlungsarmen vor. Bei allen weiteren *Jeglichen UE* auf *SOC-* und *PT-Ebene* sowie *Schweren SUE* auf *SOC-* und *PT-Ebene* wurden keine klinisch relevanten Unterschiede festgestellt.

UE von besonderem Interesse

Reaktionen an der Injektionsstelle und *Reaktionen in Zusammenhang mit einer Infusion* traten signifikant häufiger unter Pegcetacoplan auf. Allerdings handelte es sich bei beiden *UE von besonderem Interesse* ausschließlich um *Milde UE*, welche im Sinne der Nutzenbewertung als nicht patientenrelevant bewertet werden. Zudem traten die Reaktionen häufig zu Beginn der PEGASUS-Studie auf und nahmen im weiteren Studienverlauf deutlich ab. Dies ist vermutlich auf die zunehmende Erfahrung der Patienten im Umgang mit der selbstständigen Anwendung der Infusionspumpe zurückzuführen. Die zusätzlichen Trainings im Umgang mit der Infusionspumpe und die zunehmende Routine in deren Anwendung könnte das Auftreten von *Reaktionen an der Injektionsstelle* und *Reaktionen in Zusammenhang mit einer Infusion* im Studienverlauf reduziert haben. Insgesamt betrachtet führte keines der Ereignisse zu einem Abbruch der Studie [14, 60].

Anzahl an thrombotischen und kardiovaskulären Ereignissen

Für die *Anzahl an thrombotischen Ereignissen* und *Anzahl an kardiovaskulären Ereignissen* lagen keine statisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor. Während der *RCP* traten sowohl unter Pegcetacoplan als auch Eculizumab keine thrombotischen und kardiovaskulären Ereignisse auf.

Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen

Für die *Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen* lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor. Während der *RCP* wurden sieben Patienten im Pegcetacoplan-Arm und sechs Patienten im Eculizumab-Arm hospitalisiert.

Fazit Sicherheit

Die PEGASUS-Studie zeigt für eine Vielzahl der Sicherheitsendpunkte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Ergebnisse zur Sicherheit weisen zusammenfassend darauf hin, dass es sich bei den häufig aufgetretenen *Unerwünschten Ereignissen* um nicht schwerwiegende Nebenwirkungen handelt. Auch in der Langzeitbeobachtung ist die Behandlung mit Pegcetacoplan nicht mit einem erhöhten Schadenspotential verbunden. Insgesamt konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit Pegcetacoplan sicher und gut verträglich ist.

Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen bezogen sich primär auf *Unerwünschte Ereignisse*, die sich auf die Injektion zurückführen lassen. Aufgrund der unterschiedlichen Applikationsart und unterschiedlichen zeitlichen Abstände zwischen den Injektionen von Pegcetacoplan und Eculizumab sind diese *Unerwünschten Ereignisse* nur bedingt vergleichbar und da Pegcetacoplan häufiger verabreicht, sind die Ereignisse zuungunsten von Pegcetacoplan verzerrt. Bei den Ereignissen unter Pegcetacoplan-Behandlung handelte es sich um *Milde UE*, die hauptsächlich zu Behandlungsbeginn auftraten, im weiteren Studienverlauf abklingen und insgesamt gut behandelbar waren.

Insgesamt zeigte sich unter Behandlung mit Pegcetacoplan ein deutlicher Rückgang an Hämolysen im Vergleich zur Behandlung mit Eculizumab. Dennoch brachen drei Patienten im Pegcetacoplan-Arm und kein Teilnehmer im Eculizumab-Arm die Behandlung aufgrund einer Hämolyse ab. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass Patienten und Ärzte nach einer Durchbruchhämolyse unter der Studienmedikation zu ihrer vertrauten Therapie mit Eculizumab zurückkehren. Zudem war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich des Abbruchs der Studienmedikation nicht statistisch signifikant.

Zudem konnte unter Behandlung mit Pegcetacoplan keine höhere Hospitalisierungsrate als unter Eculizumab festgestellt werden. Auch die Lebensqualität der Patienten verbesserte sich unter Pegcetacoplan, was auf eine geringe Symptomatik und ein gutes Sicherheitsprofil hinweist. Dies verdeutlicht auch die hohe Bereitschaft zur Teilnahme an der optionalen *OLE-Studie* (96 %) [8], in der alle Patienten mit Pegcetacoplan behandelt werden. Folglich überwiegen für die Patienten die positiven Aspekte der Pegcetacoplan-Behandlung.

In der Gesamtschau ergibt sich für die Nutzendimension *Sicherheit* **kein Unterschied von Pegcetacoplan** gegenüber Eculizumab.

Sensitivitätsanalysen und Subgruppenanalysen

Die im Dossier dargestellten Hauptanalysen sind konsistent mit den Sensitivitätsanalysen und auch die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind insgesamt konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation. Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Pegcetacoplan wird daher ausschließlich basierend auf der Gesamtpopulation abgeleitet.

Schlussfolgerungen zum medizinischen Zusatznutzen

Die PNH ist eine seltene und potenziell lebensgefährliche Erkrankung des Blutes [34, 61], die maßgeblich durch eine Anämie gekennzeichnet ist, die im Zusammenspiel mit variablen Symptomen wie Fatigue, Dyspnoe, Herzrasen sowie der namensgebenden paroxysmalen nächtlichen Dunkelfärbung des Urins (Hämoglobinurie) auftritt und schwerwiegende Komplikationen wie thrombotische Ereignisse und eine beeinträchtigte Nierenfunktion mit sich ziehen kann [23, 44, 62, 63].

Unter den derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten mit einem C5-Inhibitor ist eine deutliche Therapieverbesserung gegenüber den nichtmedikamentösen Therapieoptionen gegeben. Allerdings leiden PNH-Patienten weiterhin unter Hämolysen [18, 64], da C5-Inhibitoren aufgrund ihres Wirkmechanismus nur die intravasale Hämolyse beeinflussen, wohingegen die extravasale Hämolyse unbehandelt bleibt und es weiterhin zu einer residuellen intravasalen Hämolyse kommt. Diese Hämolysen führen dazu, dass eine Vielzahl von Patienten weiterhin unter schwerwiegenden Anämien mit nachfolgend häufiger Transfusionsbedürftigkeit sowie einer ausgeprägten Fatigue leiden. Dadurch sind die Patienten deutlich in ihrer Lebensqualität eingeschränkt [39, 40, 65-67].

Therapien, die sowohl die intra- als auch die extravasale Hämolyse beeinflussen, waren bisher nicht verfügbar. PNH-Patienten, die trotz Behandlung mit einem C5-Inhibitor nach wie vor anämisch sind, konnten daher bisher nur mit nicht zulassungskonformen Dosisescalationen und supportiven Therapiemaßnahmen therapiert werden [33]. Hieraus ergibt sich ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf für PNH-Patienten, die trotz Therapie mit einem C5-Inhibitor nach wie vor anämisch sind.

Im Gegensatz zu den C5-Inhibitoren wird durch Pegcetacoplan als bisher einzigem C3-Inhibitor sowohl die intra- als auch extravasale Hämolyse kontrolliert [68, 69]. In der PEGASUS-Studie konnte belegt werden, dass Pegcetacoplan im Vergleich zu dem C5-Inhibitor Eculizumab eine erheblich höhere Transfusionsfreiheit erzielt. Unter Pegcetacoplan-Behandlung ist sowohl das Hb-Ansprechen als auch die Hb-Wert-Normalisierung höher als unter Eculizumab-Behandlung. Die höhere Transfusionsfreiheit als auch die positiven Effekte auf den Hb-Wert zeigen sich auch in der nachhaltigen Symptom- und Lebensqualitätsverbesserung. Die Patienten unter Pegcetacoplan-Behandlung zeigen eine relevante Verbesserung der Krankheitssymptomatik, insbesondere der Fatigue, einem verbesserten allgemeinen Gesundheitszustand und einer verbesserten gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Trotz weniger Nachteile im Bereich der *Milden UE*, ist das Nebenwirkungsprofil von Pegcetacoplan mit dem von Eculizumab vergleichbar, womit Pegcetacoplan ein akzeptables Sicherheitsprofil ähnlich einem C5-Inhibitor aufweist [14]. Auch in der Langzeitbehandlung mit Pegcetacoplan (über 48 Wochen) zeigte sich eine gleichbleibende Wirksamkeit und Sicherheit von Pegcetacoplan.

Der Behandlungsvorteil von Pegcetacoplan hinsichtlich Morbiditäts- und Lebensqualitätsendpunkten konnte auch gegenüber dem C5-Inhibitor Ravulizumab in einem *Matching Adjusted Indirect Comparison* (MAIC) gezeigt werden (Abbildung 4-47). Dafür wurden die individuellen Patientendaten der PEGASUS-Studie (Pegcetacoplan vs. Eculizumab) mit den publizierten Ergebnissen der ALXN1210-PNH-302-Studie (NCT03056040; Ravulizumab vs. Eculizumab) über den gemeinsamen Komparator Eculizumab verglichen. In beiden Studien wurde dabei eine PNH-Patientenpopulation untersucht, die bereits zuvor mit Eculizumab behandelt worden war. Daraus lässt sich ableiten, dass Pegcetacoplan gegenüber beiden für die PNH zugelassenen C5-Inhibitoren ein besseres Wirksamkeitsprofil für das vorliegende Anwendungsgebiet aufweist [70]. Durch die Etablierung von Pegcetacoplan im deutschen Versorgungskontext ist eine relevante Verbesserung der Therapieoptionen für erwachsene Patienten mit PNH, die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind, zu erwarten. Die Behandlungslücke, welche durch die Therapie mit einem C5-Inhibitor verbleibt, wird durch Pegcetacoplan geschlossen. Der hohe Stellenwert von Pegcetacoplan für die Behandlung der PNH zeigt sich auch in der frühzeitigen Berücksichtigung des Wirkstoffs bereits vor seiner Erstaussbietung in der Onkopedia Leitlinie: So sehen die Autoren der Leitlinie für die Studienpopulation eine klare Überlegenheit von Pegcetacoplan im Vergleich zu Eculizumab bei der Verbesserung der Anämie, der Transusionsfreiheit und auch hinsichtlich der Lebensqualität der Patientinnen [16]. Die positiven Aspekte der Behandlung mit Pegcetacoplan spiegeln sich auch in der hohen Teilnahme an der optionalen *OLE-Studie* wider [8]. Insgesamt 96 % der Patienten aus der PEGASUS-Studie entschieden sich für eine Fortsetzung ihrer Behandlung mit Pegcetacoplan. Dies schließt Patienten ein, die in der *RCP* auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, und in der anschließenden *OLP* auf die Behandlung mit Pegcetacoplan umgestellt wurden. Auch bei diesen Patienten zeigte sich unter Pegcetacoplan eine beträchtliche Verbesserung der krankheitsbezogenen Morbidität und Lebensqualität. Aufgrund der hohen Effektivität bezüglich des Erreichens relevanter Therapieziele im Anwendungsgebiet in Kombination mit einem gut kontrollierbaren Sicherheitsprofil ergibt sich für das vorliegende Anwendungsgebiet von Pegcetacoplan im Vergleich zum C5-Inhibitor Eculizumab insgesamt ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

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 Dossier dient der Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzes von Pegcetacoplan (Aspaveli®) für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind [1].

Pegcetacoplan wurde am 22.05.2017 durch die Europäische Kommission zu einem OD erklärt [2]. Der OD-Status wurde am 13.12.2021 durch das COMP im Rahmen der Zulassung erneut bestätigt [3]. Der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Pegcetacoplan für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind, gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung aufgrund des OD-Status des Arzneimittels als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V) [4].

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Pegcetacoplan in der genannten Indikation ist gemäß § 35a SGB V anhand der pivotalen PEGASUS-Studie zu bewerten. Für das vorliegende Dossier wurde zusätzlich eine systematische Recherche nach weiterer verfügbarer Evidenz zur Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens durchgeführt. Da keine zusätzlichen Studien im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet identifiziert wurden, wird das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Basis der pivotalen PEGASUS-Studie (APL2-302, NCT03500549) bewertet, die im Folgenden hinsichtlich der Fragestellung beschrieben wird.

Patientenpopulation

Pegcetacoplan (Aspaveli®) ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind [1].

Für das vorliegende Anwendungsgebiet werden erwachsene Patienten mit PNH herangezogen, die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind und somit nicht ausreichend auf die Behandlung ansprechen. Als mangelndes Therapieansprechen gelten das Auftreten klinischer Symptome einer Hämolyse sowie die fortgesetzte Erforderlichkeit von Transfusionen trotz Dosisoptimierung (z. B. durch Dosisescalation des C5-Inhibitors, die die zugelassene Dosierung übersteigt). Die Onkopedia Leitlinie Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie der DGHO benennt zusätzlich zu einem anämischen Hb-Wert und einem fortgesetzten Transfusionsbedarf, eine abnormal erhöhte Retikulozytenzahl sowie einen abnormal erhöhten LDH-Wert als Kriterien eines mangelnden Therapieansprechens [16].

In die PEGASUS-Studie wurden Frauen und Männer mit einer diagnostizierten PNH unter einer mindestens 3-monatigen stabilen Vortherapie mit Eculizumab eingeschlossen. Die Dosierung von Eculizumab konnte hierbei zu Studienbeginn auch über 900 mg je zweiwöchentliche Infusion betragen und somit über dem in der Fachinformation angegebenen Referenzwert für eine Erhaltungstherapie liegen [71]. Diese erhöhte Dosierung bzw. verkürzten Dosisabstände sind gemäß Onkopedia Leitlinie Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie der DGHO empfohlen, wenn PNH-Patienten auch unter Eculizumab-Behandlung weiterhin Durchbruchhämolysen erleiden [16]. Dementsprechend wurden die Patienten zu Studienbeginn mit individuell unterschiedlich verschriebenen Dosierungen behandelt, die sie in der PEGASUS-Studie fortsetzten. Eine weitere Dosisescalation von Eculizumab im Studienverlauf war gemäß Studienprotokoll nicht erlaubt. Als weiteres Einschlusskriterium galt, dass der Hb-Wert < 10,5 g/dl liegen musste. Das bedeutet, dass die Patienten trotz Eculizumab-Behandlung weiterhin anämisch waren. Zudem benötigte ein Großteil der Studienteilnehmer (75 %) in den zwölf Monaten vor Studienbeginn mindestens eine Transfusion, bei 55 % der Patienten lag die Anzahl bei mehr als vier Transfusionen. Dies verdeutlicht, dass für die PEGASUS-Studie Patienten eingeschlossen wurden, die nur schlecht auf die Therapie mit dem C5-Inhibitor Eculizumab angesprochen haben [5, 7]. Die Studienpopulation der PEGASUS-Studie spiegelt somit die Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet wider.

In Hinblick auf die in Modul 3 dargestellten Ergebnisse zur Versorgungsrealität von PNH-Patienten in Deutschland wird ersichtlich, dass die Studienpopulation der PEGASUS-Studie die Zielpopulation in Bezug auf die Krankheitsschwere und die Vorbehandlung mit einem C5-Inhibitor abbildet. Auch die Dosisintensität der Behandlung mit C5-Inhibitoren entspricht der deutschen Versorgungsrealität. So erhielten die Patienten während der PEGASUS-Studie eine vergleichbare mittlere Eculizumab-Dosierung (ca. 1.000 mg) [7] wie PNH-Patienten 2019 im Durchschnitt als Erhaltungsdosis verschrieben wurde (ca. 1.030 mg) [72]. Somit sind die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext im vorliegenden Anwendungsgebiet übertragbar [72].

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist die zugelassene und in der Fachinformation beschriebene Infusion von Pegcetacoplan. Gemäß Fachinformation wird Pegcetacoplan zweimal wöchentlich als 1.080 mg s. c. Infusion mit einer handelsüblichen Infusionspumpe mittels Spritzensystem in die Bauch-, Oberschenkel- oder Oberarmregion durch den Patienten selbst appliziert. Die zweimal wöchentlich verabreichte Dosis soll an Tag 1 und Tag 4 jeder Behandlungswoche verabreicht werden. In den ersten vier Wochen wird Pegcetacoplan zusätzlich zur aktuellen Dosis des C5-Inhibitors verabreicht, um das Risiko einer Hämolyse bei Abbruch der C5-Inhibitor Behandlung zu minimieren. Nach vier Wochen sollte der Patient den C5-Inhibitor absetzen, bevor die Monotherapie mit Pegcetacoplan fortgesetzt wird [1].

In der PEGASUS-Studie erhielten die Patienten in den ersten vier Wochen nach Studienbeginn Pegcetacoplan zweimal wöchentlich zusätzlich zur gegenwärtigen verschriebenen Eculizumab-Behandlung. Nach Abschluss dieser *Run-In-Phase* (Tag -28 bis Tag 1) wurden die Patienten auf die Behandlungsarme randomisiert. Patienten, die in den Interventionsarm randomisiert wurden, erhielten in der *RCP* zwischen Woche 1 und Woche 16 eine Monotherapie mit Pegcetacoplan. In der darauffolgenden 32-wöchigen *OLP* konnten die Patienten ihre Monotherapie mit Pegcetacoplan fortführen. Im Anschluss hatten die Patienten die Option an einer *OLE-Studie* teilzunehmen oder schlossen die Studie mit einer *Follow-Up-Phase* (12 Wochen) nach zwei abschließenden Safety-Visiten ab. Für Patienten der *OLE-Studie* entfiel dabei die *Follow-Up-Phase*. Der überwiegende Anteil der Patienten (82,1 %), die in der *RCP* auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, nahm an der *OLE-Studie* teil.

Vergleichstherapie

Aufgrund des OD-Status müssen keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V erbracht werden [73]. Die Vergleichstherapie zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens ergibt sich demnach auf Grundlage der pivotalen PEGASUS-Studie.

In der PEGASUS-Studie wurde in einer 16-wöchigen randomisierten und kontrollierten Behandlungsphase die Wirksamkeit und Sicherheit von Pegcetacoplan im Vergleich zu Eculizumab untersucht. Dabei setzten die Patienten ihre individuell verschriebene Dosierung, die in Abhängigkeit ihrer Symptomatik auch über der zugelassenen Dosierung

liegen konnte [71], in der PEGASUS-Studie fort. Insbesondere bei Patienten, die unter Eculizumab-Behandlung weiterhin Durchbruchhämolysen erfahren haben, ist gemäß Onkopedia Leitlinie Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie der DGHO empfohlen die Dosierung zu erhöhen oder den Dosisabstand zu verkürzen [16]. Diese individuelle Dosierung sollte über den gesamten Studienverlauf der PEGASUS-Studie beibehalten werden. Wie bereits im vorangegangenen Abschnitt zur Interventionstherapie beschrieben, wurde in den ersten vier Wochen der PEGASUS-Studie allen eingeschlossenen Patienten Eculizumab gemeinsam mit Pegcetacoplan verabreicht (*Run-In-Phase*). Während der *RCP* erfolgte zwischen Woche 1 und Woche 16 im Kontrollarm eine Monotherapie von Eculizumab parallel zu der Monotherapie von Pegcetacoplan im Interventionsarm. In der *OLP* erhielten die Patienten, die in der *RCP* auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, zwischen Woche 17 und Woche 20 (*OLP Run-In-Time*) eine weiterführende Eculizumab-Behandlung zusätzlich zu der neu eingesetzten Pegcetacoplan-Behandlung. Anschließend wurde der C5-Inhibitor abgesetzt und die Pegcetacoplan-Behandlung als Monotherapie bis Woche 48 fortgesetzt. Die 4-wöchige Kombinationstherapie (*OLP Run-In-Time*) von Pegcetacoplan und Eculizumab erfolgte auch hier, um das Risiko einer Hämolyse bei Abbruch der Eculizumab-Behandlung zu minimieren. Im Anschluss konnten die Patienten an einer *OLE-Studie* teilnehmen oder schlossen die Studie mit einer *Follow-Up-Phase* (12 Wochen) ab. Für Patienten der *OLE-Studie* entfiel dabei die *Follow-Up-Phase*. Der überwiegende Anteil der Patienten (84,2 %), die in der *RCP* auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, nahm an der *OLE-Studie* teil.

Endpunkte

Für die Nutzenbewertung werden gemäß § 35a Abs. 1 SGB V patientenrelevante Endpunkte aus den Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität*, *Gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Sicherheit* herangezogen [73].

In der PEGASUS-Studie wurden die folgenden patientenrelevanten Endpunkte erhoben:

- Mortalität (dargestellt im Rahmen der Nutzendimension *Sicherheit*)
- Morbidität
 - *Transfusionsfreiheit*
 - *Hämoglobinwert-assoziierte Endpunkte (Veränderung des Hb-Wertes, Hb-Ansprechen, Hb-Wert-Normalisierung)*
 - *Retikulozytenzahl-assoziierte Endpunkte (Veränderung der Retikulozytenzahl, Retikulozytenzahl-Normalisierung)*
 - *Veränderung des LDH-Wertes*
 - *FACIT-Fatigue-Skala*
 - *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen*

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen*
 - *LASA-Skala*
- Sicherheit
 - *UE, differenziert nach Schweregrad*
 - *SUE*
 - *UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse*
 - *UE, die zum Tod führten*
 - *UE von besonderem Interesse*
 - *Anzahl an thrombotischen und kardiovaskulären Ereignissen*
 - *Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen*

Studientypen

Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Pegcetacoplan erfolgt aufgrund des OD-Status des zu bewertenden Arzneimittels auf Basis der pivotalen PEGASUS-Studie.

Bei der PEGASUS-Studie handelt es sich um eine Phase III-Studie, mit einer 4-wöchigen *Run-In-Phase*, gefolgt von einer 16-wöchigen, randomisierten (1:1), zweiarmigen, offenen, aktiv-kontrollierten Phase (*RCP*) und einer sich anschließenden einarmigen 32-wöchigen *OLP*. Während der parallelen, zweiarmigen *RCP* wurde im Interventionsarm Pegcetacoplan zweimal wöchentlich als s. c. Infusion durch den Patienten und im Kontrollarm Eculizumab einmal alle zwei Wochen als i. v. Infusion durch medizinisches Fachpersonal verabreicht. Da eine ambulante i. v. Placeboinfusion zusätzlich zur s. c. Selbstverabreichung für die Patienten im Pegcetacoplan-Arm eine große zusätzliche Belastung dargestellt hätte und die Vorteile der Selbstverabreichung somit nicht mehr bewertbar gewesen wären, wurde auf eine Verblindung der Studienteilnehmer und des Studienpersonals verzichtet.

Zusammengenommen wird für die Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet mit der pivotalen PEGASUS-Studie eine methodisch hochwertige *RCT* der Evidenzstufe 1b herangezogen.

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.

Für die Auswahl relevanter Studien wurden die Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich der Studienpopulation, der Intervention, der Vergleichstherapie, der Endpunkte, des Studientyps, der Studiendauer sowie des Publikationstyps formuliert. Studien wurden nach definierten Kriterien für die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens ein- bzw. ausgeschlossen (Tabelle 4-2).

Tabelle 4-2: Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Population	Indikation gemäß Label: Pegcetacoplan wird angewendet für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind.	entspricht nicht dem Label	gemäß Fachinformation [1]
Intervention	Dosierung von Pegcetacoplan gemäß Fachinformation	andere Intervention oder abweichende Dosierung	gemäß Fachinformation [1]
Vergleichstherapie	entfällt aufgrund des OD-Status	entfällt	gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen bei ODs durch die Zulassung als belegt; daher erfolgte die Nutzenbewertung auf Basis der Zulassungsstudie [73]

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Endpunkte	mindestens ein patienten-relevanter Endpunkt der Nutzendimension <i>Mortalität, Morbidität, Gesundheits-bezogene Lebensqualität</i> bzw. <i>Sicherheit</i>	kein patientenrelevanter Endpunkt	Anforderungen gemäß AM-NutzenV und IQWiG-Methodenpapier [15, 73]
Studientyp	<i>RCT</i>	keine <i>RCT</i>	Studientyp mit der höchsten Ergebnissicherheit, siehe § 5 Abs. 3 VerfO [4]
Studiendauer	keine Einschränkung	nicht zutreffend	zur möglichst vollständigen Erfassung der vorhandenen Evidenz im Anwendungsgebiet wurde keine Einschränkung der Studiendauer vorgenommen
Publikationstyp^a	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit)	Anforderung gemäß VerfO des G-BA [4]
a: Studienregistereinträge, die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert werden, werden über den Publikationstyp ausgeschlossen und stattdessen in der Studienregistersuche berücksichtigt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

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.

Die systematische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE®, EMBASE® und Cochrane Central Register of Controlled Trials über die Suchoberfläche Ovid® durchgeführt (Suchzeitpunkt: 10.01.2022). Die Suche diente der Identifizierung von Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die zur Nutzenbewertung herangezogen werden können. Die systematische Literaturrecherche erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung. Die Suche wurde auf englisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt. Für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf *randomisierte kontrollierte Studien (RCT)* wurde in den Datenbanken MEDLINE® und EMBASE® der validierte und in der Verfo empfohlene Wong-Filter verwendet [74]. In MEDLINE® wurde zudem der Cochrane Filter für RCT eingesetzt [75]. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A beschrieben und die Ergebnisse der Suche sind in Abbildung 4-2 dargestellt.

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 Unternehmen 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 Identifizierung relevanter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurden die Studienregister clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu) und World Health Organisation (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal (www.who.int/ictip) sowie das Arzneimittelinformationssystem (AMIS, <https://portal.dimdi.de>) und das Suchportal der europäischen Zulassungsbehörde European Medical Agency (EMA, <https://clinicaldata.ema.europa.eu>) nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen relevanten Studien mit der Intervention Pegcetacoplan durchsucht.

Die Suchstrategien sind in Anhang 4-B beschrieben und die Ergebnisse in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt.

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 –ergebnissen². 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.

² Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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.

Zur Identifizierung relevanter Studien aus veröffentlichten Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V wurde die Internetseite des G-BAs hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung durchsucht. Die detaillierte Suchstrategie ist in Anhang 4-B dargestellt. Die gescreenten Nutzenbewertungsverfahren mit den zugehörigen Vorgangsnummern sind in Anhang 4-D aufgeführt. Relevante Studien werden unter Angabe der Vorgangsnummer des zugehörigen Nutzenbewertungsverfahrens in Tabelle 4-7 dargestellt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Bibliografische Literaturrecherche

Die über die bibliografische Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden unabhängig von zwei Personen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien aus Abschnitt 4.2.2 auf ihre Relevanz hin überprüft (Suchzeitpunkt: 10.01.2022). In einem ersten Schritt wurden Publikationen ausgeschlossen, deren Titel oder Zusammenfassung eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zuließ. In einem zweiten Schritt wurden potenziell relevante Publikationen im Volltext gesichtet und erneut anhand der Ein- und Ausschlusskriterien bewertet. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden unabhängigen Bewerter wurden diskutiert und behoben. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien eingeschlossen (Abschnitt 4.3.1.1.5).

Suche in Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken

Die in den Registersuchen identifizierten Feldeinträge wurden unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien aus Abschnitt 4.2.2 von zwei Personen unabhängig voneinander bewertet und auf ihre Relevanz hin überprüft (Suchzeitpunkt: 11.01.2022). Voneinander abweichende Einstufungen der beiden unabhängigen Bewerter wurden diskutiert und behoben. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Abschnitt 4.3.1.1.5) eingeschlossen.

Suche auf der Internetseite des G-BA

Die im Rahmen der Recherche identifizierten Nutzenbewertungsverfahren wurden von zwei Personen unabhängig voneinander unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien aus Abschnitt 4.2.2 auf ihre Relevanz hin geprüft (Suchzeitpunkt: 19.01.2022). Im ersten Schritt wurden die Angaben der Internetseite des G-BA zum jeweiligen Nutzenbewertungsverfahren bezüglich des vorliegenden therapeutischen Gebietes mit dem zu bewertenden Anwendungsgebiet abgeglichen. Wurde das therapeutische Gebiet als potenziell relevant erachtet, wurden in einem zweiten Schritt Studieninformationen aus den relevanten Dokumenten des jeweiligen Nutzenbewertungsverfahrens hinsichtlich aller Einschlusskriterien auf Relevanz geprüft. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden unabhängigen Bewerter wurden diskutiert und behoben. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Abschnitt 4.3.1.1.5) eingeschlossen.

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.

Die Bewertung der eingeschlossenen Studie erfolgte auf Studien- und Endpunktebene.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

In die Bestimmung des Verzerrungspotentials flossen die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung von Studienteilnehmern und behandelten Personen ein. Zudem wurde untersucht, ob Verzerrungen bei der Berichterstattung der Ergebnisse vorlagen. Hierzu wurden die Angaben im SAP, im Studienprotokoll, im Studienbericht, in den Studienregistern und in der Studienpublikation abgeglichen. Zudem wurden die Transparenz und Plausibilität des Patientenflusses sowie die Vergleichbarkeit der Gruppen bewertet. Die Transparenz der Beschreibung und der Methodik sowie der Studiendurchführung wurden beurteilt. Ausgehend von dieser Bewertung wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene in niedrig oder hoch eingestuft. Eine Einteilung in niedrig wurde vorgenommen, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden waren, die bei Behebung die Grundaussage der Ergebnisse verändert hätten.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Auf Endpunktebene wurden u. a. Aspekte zur Verblindung der Endpunkterheber, zur Umsetzung des *Intention-to-Treat* (ITT)-Prinzips, zur Prüfung auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und weitere potenziell verzerrende Punkte berücksichtigt. Die dargestellten Daten wurden hinsichtlich ihrer Konsistenz, der Plausibilität der getätigten Aussagen und der Angemessenheit der statistischen Verfahren geprüft. Das Verzerrungspotenzial wurde als niedrig eingestuft, wenn sich keine Anhaltspunkte für Verzerrungen fanden, die die Aussage der Ergebnisse bei Behebung grundlegend verändert hätten.

Eine detaillierte Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studien- und Endpunktebene ist in Anhang 4-F dokumentiert.

Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Pegcetacoplan wird auf Basis der *RCP* der PEGASUS-Studie abgeleitet. Entsprechend wird das Verzerrungspotenzial nur für die *RCP* bewertet.

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)³. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁴ bzw. STROBE-Statements⁵ 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 Informationen der eingeschlossenen PEGASUS-Studie wurden anhand der Items 2b bis 14 des *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT)-Statements 2010 [76] in Anhang 4-E beschrieben. Hier wurden Angaben zum Studienziel, zur Methodik (Design, Patienten, Interventionen, Zielkriterien, Fallzahl, Erzeugung und Geheimhaltung der Randomisierungssequenz, Durchführung der Randomisierung, Verblindung, statistische Methoden) und zu den Resultaten (Patientenfluss, Anzahl an Studienteilnehmer, Aufnahme/Rekrutierung) gemacht.

Das Studiendesign der eingeschlossenen Studie, die Intervention sowie die Charakteristika der Studienpopulation sind in Tabelle 4-9, Tabelle 4-10 und Tabelle 4-11 dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

³ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

⁴ 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.

⁵ 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.

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

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

Als Grundlage für die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Pegcetacoplan wird die pivotalen PEGASUS-Studie herangezogen.

Patientencharakteristika

Für die Patientenpopulation der PEGASUS-Studie werden folgende demographische Patientencharakteristika dargestellt (Tabelle 4-11):

- Alter zum Zeitpunkt der Einwilligung in die Studie
- Geschlecht
- Ethnie
- Region
- Gewicht
- Größe
- Body-Mass-Index (BMI)

Für die Patientenpopulation der PEGASUS-Studie werden folgende krankheitsspezifische Patientencharakteristika dargestellt (Tabelle 4-11):

- Zeit von der Diagnose bis zum Beginn der *Run-In-Phase* (Tag -28)
- Behandlungsdauer mit Eculizumab bis zum Beginn der *Run-In-Phase* (Tag -28)
- Aktuelle Eculizumab Dosierung und Dosisregimen
- Zeit seit der letzten Transfusion bis zum Beginn der *Run-In-Phase* (Tag -28)
- Anzahl an Transfusionen in den letzten zwölf Monaten vor Beginn der *Run-In-Phase* (Tag -28)
- Hb-Wert zu Baseline

- LDH-Wert zu Baseline
- Thrombozytenzahl zum Screening
- FACIT-Fatigue-Skala zu Baseline

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens werden gemäß § 3 Absatz 1 und 2 des 5. Kapitels der VerfO die Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte in den Nutzendimensionen *Morbidität*, *Gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Sicherheit* herangezogen [4].

Im Folgenden werden die patientenrelevanten Endpunkte der eingeschlossenen Studie benannt sowie ihre Operationalisierung, Validität und Patientenrelevanz dargestellt.

Mortalität

Todesfälle wurden in der PEGASUS-Studie im Rahmen der Sicherheitsanalysen erhoben und werden im vorliegenden Dossier in der Nutzendimension *Sicherheit* dargestellt.

Morbidität

Zur Beurteilung der Morbidität werden *Transfusionsfreiheit*, *Hämoglobinwert-assoziierte Endpunkte* (*Veränderung des Hb-Wertes*, *Hb-Ansprechen*, *Hb-Wert-Normalisierung*), *Retikulozytenzahl-assoziierte Endpunkte* (*Veränderung der Retikulozytenzahl*, *Retikulozytenzahl-Normalisierung*) sowie Endpunkte zum *LDH-Wert*, zur *FACIT-Fatigue-Skala* und zu den *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* herangezogen.

Transfusionsfreiheit

Operationalisierung

Zur Bestimmung der Transfusionsfreiheit wurde in der PEGASUS-Studie für jeden Patienten die Anzahl an Transfusionen im elektronischen Prüfbogen (eCRF) dokumentiert (Tabelle 4-99). Gemäß den Vorgaben im Studienprotokoll wurde eine EK-Transfusion bei Patienten ohne PNH-assoziierte Symptome ab einem Hb-Wert von < 7 g/dl bzw. bei Patienten mit PNH-assoziierten Symptomen ab einem Wert von < 9 g/dl verabreicht [5].

Im vorliegenden Dossier wird für die *Transfusionsfreiheit* die folgende Auswertung in der ITT-Population dargestellt:

- Anzahl an Patienten ohne EK-Transfusionen während der *RCP* (Tag 1 bis Woche 16)

Ergänzend wird die Anzahl an Patienten ohne EK-Transfusionen während der *Run-In-Phase* (Tag -28 bis Tag 1) dargestellt, um zu untersuchen, ob eventuelle Effektunterschiede bereits vor der Randomisierung (an Tag 1) auftraten.

Zudem werden Analysen für die *Transfusionsfreiheit* zur *OLP* durchgeführt, um die langfristige Wirksamkeit von Pegcetacoplan zu untersuchen. Für Patienten, die in der *RCP* auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, wird die *Transfusionsfreiheit* nach Umstellung auf die Pegcetacoplan-Behandlung während der *OLP* dargestellt.

Validierung

Eine EK-Transfusion erfolgte bei symptomfreien Patienten, wenn der Hb-Wert weniger als 7 g/dl betrug. Dieses Vorgehen entspricht den Empfehlungen der Bundesärztekammer für die Versorgung von Patienten mit einer chronischen Anämie. Für Patienten mit akuter Anämie, die klinische Symptome einer anämischen Hypoxie wie Tachykardie, Hypotension oder Elektrokardiogramm (EKG)-Ischämie aufweisen, kann bereits bei einem Hb-Wert von 8 - 10 g/dl gemäß der Querschnitts-Leitlinien der Bundesärztekammer zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten eine Transfusion durchgeführt werden [77]. Ein analoges Vorgehen wurde auch in der PEGASUS-Studie gewählt. So konnten Patienten mit Symptomen einer Anämie bereits ab einem Hb-Wert < 9 g/dl eine EK-Transfusion erhalten. Der vorhandene Hb-Wert vor Verabreichung der Transfusion sowie die Anzahl an transfundierten Einheiten wurden im eCRF dokumentiert. Sofern aus Sicht des Prüfarztes eine Transfusion auch bei Nichterfüllung der vorgegebenen Kriterien notwendig war, wurde dieses als Protokollabweichung betrachtet und vorhandene Daten wurden nicht für die Analyse der Endpunkte herangezogen. Ein unabhängiges Datenüberwachungskomitee (DSMB) überprüfte die Daten zu Transfusionen alle drei Monate [5, 7]. Insgesamt ist die Erhebung der Endpunkte zu Transfusionen somit als objektiv und valide zu bewerten.

Patientenrelevanz

Die PNH ist durch eine chronische Hämolyse charakterisiert, die zu lebensbedrohlichen Anämien führen kann [16]. Dem Verlust an Erythrozyten in Folge der Hämolyse wird mit EK-Transfusionen begegnet, deren Einsatz trotz aller verfügbaren Sicherheitsmaßnahmen mit einem Restrisiko für den Patienten verbunden ist [16, 25]. So wurden im europäischen Umfeld im Jahr 2018 mehr als 1.500 schwerwiegende, unerwünschte Transfusionsreaktionen mit 20 Todesfällen berichtet, wovon mehr als die Hälfte im Zusammenhang mit der Transfusion von Erythrozyten stehen [25]. Auch in Deutschland traten im Jahr 2019 609 schwerwiegende unerwünschte Transfusionsreaktionen in einem kausalen Zusammenhang mit der Gabe von Blutkomponenten auf, dabei wurden sieben Todesfälle verzeichnet [78]. Mögliche Komplikationen reichen dabei von Unverträglichkeitsreaktionen auf Bestandteile der Erythrozytenkonzentrate, über ein erhöhtes Infektionsrisiko durch kontaminierte Transfusionseinheiten mit Bakterien und Viren, wie dem HI-Virus oder Hepatitis-B Viren, bis hin zu einem allergischen Schock durch unverträgliche Blutgruppen und Applikationsfehler [26-28].

Die Durchführung von EK-Transfusionen kann insbesondere bei Patienten unter einer Behandlung mit C5-Inhibitoren problematisch sein und zu einer Eisenüberladung führen. Patienten ohne Behandlung mit C5-Inhibitoren weisen einen hohen Verlust an Eisen über den Urin auf (Hämoglobinurie), welches einer möglichen Eisenüberladung bei vermehrten EK-Transfusionen entgegenwirkt. Durch die Behandlung mit einem C5-Inhibitor kommt es allerdings zu einer Verlagerung von intravasaler hin zu extravasaler Hämolyse. Dadurch kann eine Eisenüberladung bei vermehrten EK-Transfusionen begünstigt werden [24, 79]. Mit einer Eisenüberladung können Komplikationen einhergehen wie Herzmuskelschwäche und Herzrhythmusstörungen, Leberfunktionsstörungen und Insuffizienz der Nebenschilddrüse, Schilddrüse, Hirnanhangs- und Bauchspeicheldrüse [20, 29]. Um eine Eisenüberladung im Körper und nachfolgende Organschädigungen auszuschließen, muss bei häufigen Transfusionen regelmäßig der Eisenwert kontrolliert werden.

Auch aufgrund der Knappheit von Blutkonserven ist ein sorgfältiger und effizienter Umgang mit diesen notwendig ist, um Engpässen vorzubeugen. In diesem Rahmen wurde bereits 2019 das PBM-Konzept entwickelt, welches Einzelmaßnahmen für den Umgang mit Blutprodukten im Krankenhaus vorsieht [32].

Die Reduktion der Anzahl an Transfusionen verringert das Risiko des Patienten eine der zuvor genannten Komplikationen zu erleiden. Zudem wird hierdurch die Lebensqualität des Patienten gesteigert, da lange Behandlungszeiten vermieden werden [31]. Aufgrund dieser Faktoren stellt die Häufigkeit von Transfusionen in der Onkologia Leitlinie Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie der DGHO eine wesentliche Komponente der Bewertung des Therapieansprechens dar und die Vermeidung von EK-Transfusionen wird als relevanter Therapieerfolg gewertet [16].

Allerdings sind selbst unter Therapie mit C5-Inhibitoren bis zu 36 % der PNH-Patienten u. a. aufgrund der mangelnden Kontrolle der extravasalen Hämolyse weiterhin auf die Gabe von Transfusionen angewiesen [17-19]. Expertenschätzungen gehen von einem Anteil von bis zu 85 % der Patienten aus, bei denen trotz Behandlung mit einem C5-Inhibitor weiterhin eine Anämie vorliegt [24]. Deshalb ist die Reduktion der Anzahl an Transfusionen im vorliegenden zu bewertenden Anwendungsgebiet der erwachsenen Patienten mit PNH, die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind, weiterhin ein wesentliches Therapieziel und das Erreichen einer *Transfusionsfreiheit* ist als ein patientenrelevanter Endpunkt zu bewerten.

Im Einklang dazu hat der G-BA in einem Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV zu Pegcetacoplan am 28.05.2020 (Beratungsanforderung 2020-B-067) die langfristige Vermeidung von Transfusionen im vorliegenden Anwendungsgebiet als grundsätzlich geeignet beurteilt [33]. Auch in vorangegangenen Verfahren hat der G-BA die langfristige Transfusionsfreiheit als einen patientenrelevanten Endpunkt gewertet, da hierdurch das Auftreten einer Anämie vermieden und eine mögliche Eisenüberladung durch EK-Transfusionen vorgebeugt werden kann [42, 80, 81].

Um der Präzisierung des G-BA hinsichtlich einer langfristigen Transfusionsfreiheit gerecht zu werden, wurden die Ergebnisse aus der *RCP* der PEGASUS-Studie (16-wöchige Behandlungsdauer) um die weiterführenden Daten bis Woche 48 aus der *OLP* ergänzt. Hierdurch können Informationen zur langfristigen Transfusionsfreiheit unter einer Behandlung mit Pegcetacoplan erhalten werden.

Zusammenfassend ist die *Transfusionsfreiheit* in der PEGASUS-Studie als patientenrelevanter Endpunkt zu bewerten.

Therapieansprechen basierend auf Blutparametern

Um das Ansprechen auf eine medikamentöse Behandlung einer hämatologischen Erkrankung zu bewerten, wird im medizinischen Versorgungsalltag häufig auf Blutwerte als Indikatoren des Therapieansprechens zurückgegriffen, da diese unmittelbar die Effekte der Behandlung widerspiegeln [37, 82].

Gemäß Onkopedia Leitlinie Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie der DGHO wird das Therapieansprechen bei PNH-Patienten anhand der Anzahl notwendiger Transfusionen in Verbindung mit der Betrachtung der folgenden Blutparameter bestimmt: Hb-Wert, Retikulozytenzahl, LDH-Wert [16].

Bei PNH-Patienten kann durch eine Erhöhung des Hb-Wertes in den Normbereich (Männer: 13,6 - 18,0 g/dl; Frauen: 12,0 - 16,0 g/dl) bzw. durch eine Senkung der Retikulozytenzahl ($30 - 120 \times 10^3$ Zellen/ μ l) bzw. des LDH-Wertes in den Normbereich (100 - 247 U/l) ein gutes Therapieansprechen erreicht werden [83].

Hämoglobinwert-assoziierte Endpunkte

Operationalisierung

Zur Bestimmung des Hb-Wertes wurden in der PEGASUS-Studie Blutproben zu allen Studienvisiten genommen (Tabelle 4-99). Der Hb-Wert wurde mittels Laboranalysen photometrisch in einem zentralen Studienlabor bestimmt [5].

Im vorliegenden Dossier werden für die *Hämoglobinwert-assoziierten Endpunkte* die folgenden Auswertungen in der ITT-Population für die *RCP* dargestellt:

- *Veränderung des Hb-Wertes* von Baseline bis Woche 16
- *Hb-Ansprechen*: Anstieg des Hb-Wertes von Baseline bis Woche 16 um ≥ 1 g/dl
- *Hb-Wert-Normalisierung*: Anzahl an Patienten mit einem Hb-Wert höher als die untere geschlechtsspezifische Normgrenze ⁶ in Woche 16

⁶ Die untere Normgrenze des Hb-Wertes im Serum liegt bei männlichen Erwachsenen bei 13,6 g/dl und bei weiblichen Erwachsenen bei 12,0 g/dl.

Ergänzend wird die *Veränderung des Hb-Wertes* während der *Run-In-Phase* (Tag -28 bis Tag 1) dargestellt, um zu untersuchen, ob eventuelle Effektunterschiede bereits vor der Randomisierung (an Tag 1) auftraten.

Zudem werden Analysen für die *Veränderung des Hb-Wertes* während der *OLP* durchgeführt, um die langfristige Wirksamkeit von Pegcetacoplan zu untersuchen. Für Patienten, die in der *RCP* auf dem Eculizumab-Arm randomisiert wurden, wird die *Veränderung des Hb-Wertes* nach Umstellung auf die Pegcetacoplan-Behandlung während der *OLP* dargestellt. Dabei werden die Ergebnisse unter Behandlung mit Eculizumab in der *RCP* den Ergebnissen unter Pegcetacoplan-Behandlung in der *OLP* gegenübergestellt.

Validierung

Der Hb-Wert wurde anhand standardisierter Labormethoden im Rahmen der hämatologischen Untersuchung des Blutes des Patienten in einem zentralen Studienlabor bestimmt. Um die Normalisierung des Hb-Wertes zu beurteilen, wurde der geschlechtsspezifische Normbereich bei erwachsenen Männern von 13,6 - 18,0 g/dl bzw. bei erwachsenen Frauen von 12,0 - 16,0 g/dl herangezogen. Die Untersuchung basiert auf einer quantitativen Methodik. Ein unabhängiges DSMB überprüfte die Hb-Werte alle drei Monate [83]. Die Erhebung des Endpunktes Hb-Wert ist somit insgesamt als valide zu bewerten.

Patientenrelevanz

Hämoglobin ist ein Protein in den Erythrozyten, dass als Träger des Sauerstoffs im Blut dient. Durch die komplementvermittelte Hämolyse der Erythrozyten wird das Hämoglobin ins Blut freigesetzt. Hämoglobin bindet mit hoher Affinität Stickstoffmonoxid (NO), sodass durch die hohe Konzentration an freiem Hämoglobin in großem Maße freies NO im Blut verbraucht wird [84, 85]. Dies gilt als Ursache für die Mehrzahl der PNH-assoziierten Symptome, wie extreme Fatigue und Dyspnoe [35, 44].

Ein niedriger Serum-Hb-Wert repräsentiert einen biochemischen Marker für das Vorliegen einer Hämolyse [35, 36]. Der Hb-Wert im Blut wird sowohl durch intra- als auch extravasale Hämolyse beeinflusst [52, 53]. Obwohl eine Behandlung mit C5-Inhibitoren das Ausmaß von intravasalen Hämolysen deutlich reduziert, finden dennoch weiterhin häufig residuelle intravasale Hämolysen statt und die extravasale Hämolyse wird durch die C5-Inhibitoren nicht beeinflusst. Aus diesem Grund weist ein Großteil der Patienten auch unter Behandlung mit C5-Inhibitoren noch einen anämischen Hb-Wert (< 12 g/dl) auf [19, 20, 37]. So lag der Hb-Wert in der SHEPHARD-Studie nach 52-wöchiger Eculizumab-Behandlung im Median bei 10,2 g/dl und somit weiterhin unter dem Normbereich [86]. Gemäß der Onkopedia Leitlinie Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie der DGHO kann anhand des Hb-Wertes das Therapieansprechen beurteilt werden [16]. Die Verbesserung (Erhöhung) des Hb-Wertes war in der PEGASUS-Studie mit einer geringeren Ausprägung von Fatigue und einer Verbesserung einzelner Morbiditätsparameter gemessen anhand der Symptomatik der Patienten assoziiert [56] und wird auch in anderen Studien mit einer verbesserten gesundheitsbezogenen Lebensqualität in direkten Zusammenhang gebracht [66, 87].

Retikulozytenzahl-assoziierte Endpunkte

Operationalisierung

In der PEGASUS-Studie wurde die Retikulozytenzahl zu allen Studienvisiten durch Blutprobenentnahme und anschließende Auswertung und Berechnung im zentralen Studienlabor bestimmt (Tabelle 4-99) [5].

Im vorliegenden Dossier werden für *Retikulozytenzahl-assoziierte Endpunkte* die folgenden Auswertungen in der ITT-Population dargestellt:

- *Veränderung der Retikulozytenzahl* von Baseline bis Woche 16
- *Retikulozytenzahl-Normalisierung*: Anzahl an Patienten mit einer Retikulozytenzahl kleiner als die obere Normgrenze ⁷ in Woche 16

Ergänzend wird für die *Veränderung der Retikulozytenzahl* während der *Run-In-Phase* (Tag -28 bis Tag 1) dargestellt, um zu untersuchen, ob eventuelle Effektunterschiede bereits vor der Randomisierung (an Tag 1) auftraten.

Zudem werden Analysen für die *Veränderung der Retikulozytenzahl* zur OLP durchgeführt, um die langfristige Wirksamkeit von Pegcetacoplan zu untersuchen.

Validierung

Die Retikulozytenzahl wurde anhand standardisierter Labormethoden im Rahmen der hämatologischen Untersuchung des Blutes des Patienten in einem zentralen Studienlabor bestimmt. Um die Normalisierung der Retikulozytenzahl zu beurteilen, wurde ein Normbereich bei Erwachsenen von 30 - 120 x 10³ Zellen/µl herangezogen. Die Untersuchung basiert auf einer quantitativen Methodik. Ein unabhängiges DSMB überprüfte die Retikulozytenzahl alle drei Monate [83]. Die Erhebung des Endpunktes Retikulozytenzahl ist somit insgesamt als objektiv und valide zu bewerten.

Patientenrelevanz

Neben Veränderungen im Hb-Wert liegen bei einer Hämolyse auch Abnormitäten in der Retikulozytenzahl vor. Retikulozyten sind Vorläuferzellen von Erythrozyten, die normalerweise im Knochenmark gebildet werden und nach der Reifung ins Blutsystem gelangen. Die Retikulozytenzahl spiegelt daher den relativen Anteil von unreifen Erythrozyten (Retikulozyten) an der Gesamtheit der Erythrozyten wider und ist damit ein Indikator für die Knochenmarkaktivität zur Regeneration der zerstörten Blutzellen. Die Retikulozytenzahl steigt sowohl nach intravasaler als auch nach extravasaler Hämolyse an [34, 54]. Dementsprechend weisen Patienten mit hämolytischer PNH eine erhöhte Retikulozytenzahl auf [35]. Dabei war die erhöhte Retikulozytenzahl in der PEGASUS-Studie mit einer stärkeren Ausprägung der Fatigue assoziiert [56]. Gemäß der Onkopedia Leitlinie Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie der DGHO ist die Retikulozytenzahl ein Parameter, anhand dessen

⁷ Die obere Normgrenze der Retikulozytenzahl liegt bei Erwachsenen bei 120 x 10³ Zellen/µl.

das Therapieansprechen beurteilt werden kann [16]. Unter Therapie mit C5-Inhibitoren weisen etwa die Hälfte der PNH-Patienten weiterhin eine erhöhte Retikulozytenzahl auf [88]. Dies ist darauf zurückzuführen, dass unter Behandlung mit C5-Inhibitoren zwar die intravasale Hämolyse deutlich reduziert wird, jedoch weiterhin eine residuelle intravasale Hämolyse stattfindet und die extravasale Hämolyse durch die C5-Inhibitoren nicht beeinflusst wird [34]. Die Retikulozytenzahl-assoziierten Endpunkte sind daher im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant einzuordnen.

LDH-Wert

Operationalisierung

Zur Bestimmung des LDH-Wertes wurden in der PEGASUS-Studie zu allen Studienvisiten Blutproben entnommen und in einem zentralen Studienlabor photometrisch analysiert (Tabelle 4-99) [5].

Im vorliegenden Dossier wird für den Endpunkt LDH-Wert die folgende Auswertung in der ITT-Population dargestellt:

- *Veränderung des LDH-Wertes* von Baseline bis Woche 16

Ergänzend wird die *Veränderung des LDH-Wertes* während der *Run-In-Phase* (Tag -28 bis Tag 1) dargestellt, um zu untersuchen, ob eventuelle Effektunterschiede bereits vor der Randomisierung (an Tag 1) auftraten.

Zudem werden Analysen für die *Veränderung des LDH-Wertes* zur *OLP* durchgeführt, um die langfristige Wirksamkeit von Pegcetacoplan zu untersuchen.

Validierung

Der LDH-Wert wurde anhand standardisierter Labormethoden im Rahmen der hämatologischen Untersuchung des Blutes des Patienten in einem zentralen Studienlabor bestimmt. Die Untersuchung basiert auf einer quantitativen Methodik [83]. Ein unabhängiges DSMB überprüfte die LDH-Werte alle drei Monate. Die Erhebung des Endpunktes LDH-Wert ist somit insgesamt als objektiv und valide zu bewerten.

Patientenrelevanz

LDH ist ein ubiquitär intrazellulär vorhandenes Enzym, das den glykolytischen Prozess bei der Umwandlung von Laktat in Brenztraubensäure unterstützt [85]. Infolge von Zelllyse wird LDH freigesetzt und kann somit als unspezifischer Marker für die allgemeine Zellschädigung dienen. Erythrozyten enthalten ebenfalls eine hohe Konzentration an LDH. Beim Abbau der Erythrozyten während der Hämolyse wird der Zellinhalt und damit auch LDH in den Blutkreislauf freigesetzt. Die LDH-Werte können bei intravasalen Hämolysen um das bis zu Zehnfache höher als die obere Normgrenze liegen (Normbereich: 100 - 247 U/l) [34, 89]. Somit ist der LDH-Wert ein relevanter Marker für die intravasale Hämolyse bei der PNH [85, 90]. Im Gegensatz dazu ist die extravasale Hämolyse von Erythrozyten nicht mit einer Freisetzung von LDH verbunden. Der LDH-Wert ist damit hilfreich für die

Unterscheidung zwischen den Mechanismen der intra- und extravasalen Hämolyse [54]. Neben anderen Parametern dient ein erhöhter LDH-Wert zur Beurteilung des Therapieansprechens bei PNH [16]. Jedoch erreichen auch unter Therapie mit C5-Inhibitoren ca. 50 % der Patienten keinen LDH-Wert im Normbereich [20]. Der erhöhte LDH-Wert ist auf die residuelle intravasale Hämolyse zurückzuführen und liegt in der Regel um das Anderthalbfache höher als der obere Normbereich [37].

Erhöhte LDH-Werte gehen neben einem erhöhtem Thrombose- und Mortalitätsrisiko auch mit einer erhöhten Prävalenz von Begleitsymptomen, wie Dyspnoe oder Hämoglobinurie einher [23]. Da diese Symptome zu schwerwiegenden Komplikationen im Krankheitsverlauf führen können, wird die Bestimmung des LDH-Wertes als patientenrelevant eingestuft werden.

FACIT-Fatigue-Skala

Die FACIT-Fatigue-Skala ist ein weitverbreiteter, patientenberichteter Fragebogen zur Erfassung des Einflusses von Fatigue auf alltägliche Aktivitäten des Patienten bei chronischen Erkrankungen [41].

Operationalisierung

In der PEGASUS-Studie beurteilten die Patienten die Fatigue und deren Auswirkungen rückblickend auf die letzte Woche anhand der FACIT-Fatigue-Skala (Version 4). Die FACIT-Fatigue-Skala wurde zu allen Studienvisiten (mit Ausnahme der Screening-Visite und der Visite zu Woche -3) durch die Patienten rückblickend für die letzte Woche beantwortet (Tabelle 4-99) [5].

Die Skala umfasst 13 Items. Auf einer 5-Punkte-Likert-Skala (0 = überhaupt nicht, 1 = ein wenig, 2 = mäßig, 3 = ziemlich, 4 = sehr stark) wird bewertet, wie sehr die Patienten aufgrund der Fatigue geschwächt sind und ob Schwierigkeiten bei der Ausübung alltäglicher Aktivitäten bestehen. Die einzelnen Bewertungen der 13 Items werden summiert. Die Skalenspannweite umfasst 0 bis 52 Punkte. Um sicherzustellen, dass eine höhere Punktzahl einer geringeren Morbidität entspricht, wurde vor der Berechnung der Gesamtpunktzahl das Vorzeichen der negativen Items (alle außer Item 5 und 7) umgedreht, indem die jeweilige Antwort um vier subtrahiert wurde. Die Summe der Items wurde anschließend mit dreizehn multipliziert und durch die Anzahl aller beantworteten Items dividiert [91].

Im vorliegenden Dossier werden die folgenden Auswertungen in der ITT-Population für die *FACIT-Fatigue-Skala* dargestellt:

- *Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores* von Baseline bis Woche 16
- *Verbesserung/Verschlechterung des FACIT-Fatigue-Scores* um eine MCID von ≥ 3 Punkten während der RCP (Tag 1 bis Woche 16)

Als ergänzende Analyse wird die folgende Auswertung dargestellt:

- *Verbesserung/Verschlechterung des FACIT-Fatigue-Scores* um ≥ 15 % der Skalenspannweite (≥ 8 Punkte) während der RCP (Tag 1 bis Woche 16)

Ergänzend wird die *Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores* während der *Run-In-Phase* (Tag -28 bis Tag 1) dargestellt, um zu untersuchen, ob eventuelle Effektunterschiede bereits vor der Randomisierung (an Tag 1) auftraten.

Zudem werden Analysen für die *Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores* während der *OLP* durchgeführt, um die langfristige Wirksamkeit von Pegcetacoplan zu untersuchen. Für Patienten, die in der *RCP* auf dem Eculizumab-Arm randomisiert wurden, wird die *Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores* nach Umstellung auf die Pegcetacoplan-Behandlung während der *OLP* dargestellt. Dabei werden die Ergebnisse unter Behandlung mit Eculizumab in der *RCP* den Ergebnissen unter Pegcetacoplan-Behandlung in der *OLP* gegenübergestellt.

Validierung

Die FACIT-Fatigue-Skala (Version 4.0) ist ein Teilfragebogen der 47 Items umfassenden FACIT-Anämie-Skala, von denen 13 Items die Fatigue und deren Auswirkungen erfasst. Die FACIT-Fatigue-Skala wurde ursprünglich Mitte der 1990er Jahre entwickelt, um die Fatigue im Zusammenhang mit einer Anämie bei Krebspatienten zu erheben [91]. Seitdem findet die Skala auch in zahlreichen anderen Anwendungsgebieten, wie der PNH, Anwendung [59, 86, 92]. Die FACIT-Fatigue-Skala ist valide, wenn mindestens 50 % der Items vom Patienten beantwortet wurden [41]. Die Validität der FACIT-Fatigue-Skala bei PNH-Patienten ist belegt [59]. Die definierten Kriterien zur Beurteilung ermöglichen eine schnelle Erhebung und eine leichte Reproduzierbarkeit. Die FACIT-Fatigue-Skala steht in vielen verschiedenen Sprachen zur Verfügung, womit sichergestellt ist, dass die Erhebung einheitlich erfolgt [93].

Neben der Veränderung des *FACIT-Fatigue-Scores* über die Zeit wird im Rahmen einer Responderanalyse im vorliegenden Dossier bestimmt, ob es bei den Studienteilnehmern zu einer Verschlechterung oder Verbesserung des FACIT-Fatigue-Scores um drei oder mehr Punkte kam. Eine Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores um drei oder mehr Punkte wird als eine klinisch relevante Verbesserung bzw. Verschlechterung der Morbidität angesehen [65, 94, 95]. In einem vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation PNH wurde eine Relevanzschwelle von mindestens drei Punkten vom G-BA anerkannt [42]. Gemäß IQWiG-Methodenpapier 6.1 kann darüber hinaus zur Beurteilung der klinischen Relevanz von Responderanalysen *post-hoc* ein Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite gewählt werden. Dieses Kriterium bildet die für die Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher und somit valide ab [15].

Patientenrelevanz

Über 80 % der PNH-Patienten berichten über Fatigue, die eine extreme Belastung für den Patienten darstellt [23]. Die Fatigue tritt u. a. infolge der Zerstörung von Erythrozyten und Freisetzung von Hämoglobin auf und kann unbehandelt zu einem Verlust der Selbstständigkeit, verminderter körperlicher Aktivität und funktionellem Abbau, z. B. zu kognitiven Einschränkungen („Brain Fog“), führen und stellt somit ein schwerwiegendes Symptom der PNH dar [38, 39]. Zudem können sich diese PNH-Symptome negativ auf das berufliche Leben der Betroffenen auswirken [39].

Auch unter Behandlung mit C5-Inhibitoren werden die PNH-Symptome teilweise nur unzureichend verbessert, sodass etwa 78 % der Patienten weiterhin an einer Fatigue leiden [39, 40, 65, 66]. Die medikamentös therapierten Patienten wiesen zwar einen verbesserten FACIT-Fatigue-Score auf [22, 40, 86, 96], allerdings liegt der FACIT-Fatigue-Score mit rund 35 Punkten weiterhin deutlich unter dem durchschnittlichen Wert von 43 Punkten der Allgemeinbevölkerung [67]. Deshalb ist die Verminderung der Fatigue im vorliegenden Anwendungsgebiet der erwachsenen Patienten mit PNH, die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind, weiterhin ein wesentliches Therapieziel und ist als ein patientenrelevanter Endpunkt zu bewerten.

Der G-BA hat bereits in einem früheren Nutzenbewertungsverfahren zur PNH die *Fatigue*, erhoben anhand der FACIT-Fatigue-Skala, als patientenrelevanten Endpunkt beurteilt [42]. Dieses Vorgehen wurde seitens des G-BA im Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV für Pegcetacoplan bestätigt und die *Fatigue*, erhoben anhand der FACIT-Fatigue-Skala, als patientenrelevanten Endpunkt zur Erfassung der Morbidität eingestuft (Beratungsanforderung 2020-B-067) [33].

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Bei dem EORTC QLQ-C30 handelt es sich um ein mehrdimensionales Instrument aus 30 Einzelfragen aus denen Symptom- und Funktionsskalen sowie der allgemeine Gesundheitszustand abgeleitet werden, um die Nutzendimensionen *Gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Morbidität* von Patienten erfassen zu können. Während Symptomskalen zur Beschreibung von Symptomen der Morbidität zugeordnet werden, ermöglichen der Allgemeine Gesundheitszustand und die Funktionsskalen die Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Bei den Fragen handelt es sich sowohl um Multi-Item-Skalen als auch um Einzel-Items, die die Patienten rückblickend für die letzte Woche beantworten [97].

Operationalisierung

Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen (Version 3) wurde zu allen Studienvisiten (mit Ausnahme der Screening-Visite und der Visite zu Woche -3) erhoben und durch den Patienten rückblickend für die letzte Woche bewertet (Tabelle 4-99) [5]. Die der Morbidität zugerechneten EORTC QLQ-C30 Symptomskalen umfassen die drei Multi-Item-Skalen *Schmerz*, *Fatigue* sowie *Übelkeit und Erbrechen*. Einzel-Items umfassen *Dyspnoe*, *Insomnie*, *Appetitlosigkeit*, *Obstipation*, *Diarrhö* und die vom Patienten wahrgenommene *Finanzielle Belastung*. Die Fragen werden auf einer 4-Punkte-Likert-Skala von eins (überhaupt nicht) bis vier (sehr) vom Patienten beurteilt. Auf Basis dieser Rohwerte erfolgt eine lineare Transformation. Folglich hat jede Skala einen Bereich von 0 bis 100 Punkten. Ein höherer Wert der Symptomskalen bzw. Einzelitems spiegelt einen höheren Grad an Symptomen oder Problemen wider [97].

Im vorliegenden Dossier werden für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* für jede Skala die folgenden Auswertungen in der ITT-Population dargestellt:

- *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores* von Baseline bis Woche 16
- *Verbesserung/Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores* um eine MCID von ≥ 10 Punkten während der RCP (Tag 1 bis Woche 16)

Als ergänzende Analyse wird die folgende Auswertung dargestellt:

- *Verbesserung/Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores* um ≥ 15 % der Skalenspannweite (≥ 15 Punkte) während der RCP (Tag 1 bis Woche 16)

Ergänzend wird die *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores* während der *Run-In-Phase* (Tag -28 bis Tag 1) dargestellt, um zu untersuchen, ob eventuelle Effektunterschiede bereits vor der Randomisierung (an Tag 1) auftraten.

Zudem werden Analysen für die *Veränderung EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores* während der *OLP* durchgeführt, um die langfristige Wirksamkeit von Pegcetacoplan zu untersuchen. Für Patienten, die in der RCP auf dem Eculizumab-Arm randomisiert wurden, wird die *Veränderung EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores* nach Umstellung auf die Pegcetacoplan-Behandlung während der *OLP* dargestellt. Dabei werden die Ergebnisse unter Behandlung mit Eculizumab in der RCP den Ergebnissen unter Pegcetacoplan-Behandlung in der *OLP* gegenübergestellt.

Validierung

Der EORTC QLQ-C30 ist ein weitverbreitet eingesetzter und in verschiedenen Sprachen validierter Fragebogen zur Erhebung des allgemeinen Gesundheitszustandes [98, 99]. Der Patientenfragebogen wird primär zur Einschätzung der Lebensqualität und Symptomlast von Krebspatienten verwendet [97]. Auch bei PNH-Patienten sind das Funktionsniveau und die Lebensqualität eingeschränkt. Die für die PNH charakteristischen Symptome Fatigue, Schmerzen und Dyspnoe [23] werden darüber hinaus explizit durch den EORTC QLQ-C30 abgefragt. Daher scheint der EORTC QLQ-C30 zur Bewertung des Funktionsniveaus, der Symptomatik und der Lebensqualität von PNH-Patienten valide [59]. Darüber hinaus wurde der EORTC QLQ-C30 als Instrument zur Erhebung der Nutzendimensionen *Morbidität* und *Gesundheitsbezogene Lebensqualität* bei PNH-Patienten in einem vorausgegangenen Nutzenbewertungsverfahren durch den G-BA als ausreichend geeignet eingeschätzt [42]. Daher scheint der *EORTC QLQ-C30* zur Bewertung der Symptomatik von PNH-Patienten als ausreichend valide.

In der Fachliteratur wird für Responderanalysen eine MCID von mindestens zehn Punkten als klinisch relevant angesehen [46-48]. Diese MCID wurde sowohl in vergangenen [49, 50] als auch in aktuellen [51] Nutzenbewertungsverfahren akzeptiert. Darüber hinaus kann gemäß IQWiG-Methodenpapier 6.1 zur Beurteilung der klinischen Relevanz von Responderanalysen *post-hoc* ein Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite gewählt werden. Dieses Kriterium bildet die für die Patienten spürbare Veränderungen hinreichend sicher und somit valide ab [15].

Patientenrelevanz

Krankheitssymptome werden von Patienten direkt wahrgenommen und belasten den Patienten. Die PNH ist charakterisiert durch Symptome wie Anämie, Fatigue und Dyspnoe sowie durch thrombotische Ereignisse und Blutungsanzeichen [16]. Auch unter Therapie mit C5-Inhibitoren weist ein Großteil der Patienten weiterhin diese PNH-assoziierten Symptome auf (vgl. Modul 3. Abschnitt 3.2.1) [40, 45]. Die EORTC QLQ-C30 Symptomskalen bzw. Einzelitems dienen der Bewertung der Symptomatik aus Sicht des Patienten. Damit gibt die Erhebung der EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Auskunft über die Veränderung des Gesundheitszustandes und ist somit patientenrelevant.

Für Pegcetacoplan hat am 28.05.2020 ein Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV mit dem G-BA stattgefunden (Beratungsanforderung 2020-B-067) [33]. Dort beurteilte der G-BA den *EORTC QLQ-C30* im vorliegenden Anwendungsgebiet als grundsätzlich geeignet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Nutzendimension *Gesundheitsbezogene Lebensqualität* wird in der PEGASUS-Studie anhand des *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* sowie der *LASA-Skala* erhoben.

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

Operationalisierung

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der PEGASUS-Studie mittels des Allgemeinen Gesundheitszustand und den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (Version 3.0) ermittelt. Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen wurde zu allen Studienvisiten (mit Ausnahme der Screening-Visite und der Visite zu Woche -3) erhoben und durch den Patienten rückblickend für die letzte Woche bewertet (Tabelle 4-99) [5]. Die fünf Funktionsskalen umfassen die *Physische Funktion*, *Rollenfunktion*, *Emotionale Funktion*, *Kognitive Funktion* und *Soziale Funktion*. Die Fragen zu den Funktionsskalen werden auf Basis einer 4-Punkte-Likert-Skala von eins (überhaupt nicht) bis vier (sehr) bewertet. Der Allgemeine Gesundheitszustand wird anhand von zwei Fragen zur allgemeinen Gesundheit und zur Lebensqualität auf Basis einer siebenstufigen Skala von eins (sehr schlecht) bis sieben (ausgezeichnet) erfasst. Auf Basis dieser Rohwerte erfolgt eine lineare Transformation. Folglich hat jede Skala einen Bereich von 0 bis 100 Punkten. Höhere Werte der Funktionsskalen und des globalen Gesundheitsstatus und der Lebensqualität repräsentieren eine bessere Funktionalität bzw. einen besseren Gesundheitsstatus und eine bessere Lebensqualität [97].

Im vorliegenden Dossier werden für den Endpunkt *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* für jede Skala die folgenden Auswertungen in der ITT-Population dargestellt:

- *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores* von Baseline bis Woche 16
- *Verbesserung/Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores* um eine MCID von ≥ 10 Punkten während der RCP (Tag 1 bis Woche 16)

Als ergänzende Analyse wird die folgende Auswertung dargestellt:

- *Verbesserung/Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores* um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite (≥ 15 Punkte) während der RCP (Tag 1 bis Woche 16)

Ergänzend wird die *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores* während der Run-In-Phase (Tag -28 bis Tag 1) dargestellt, um zu untersuchen, ob eventuelle Effektunterschiede bereits vor der Randomisierung (an Tag 1) auftraten.

Zudem werden Analysen für die *Veränderung EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores* während der OLP durchgeführt, um die langfristige Wirksamkeit von Pegcetacoplan zu untersuchen. Für Patienten, die in der RCP auf dem Eculizumab-Arm randomisiert wurden, wird die *Veränderung EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores* nach Umstellung auf die Pegcetacoplan-Behandlung während der OLP dargestellt. Dabei werden die Ergebnisse unter Behandlung mit Eculizumab in der RCP den Ergebnissen unter Pegcetacoplan-Behandlung in der OLP gegenübergestellt.

Validierung

Die Validität des Erhebungsinstruments EORTC QLQ-C30 sowie die Bewertung der klinisch relevanten Schwellenwerte bei Responderanalysen ist im Abschnitt Morbidität für die Erhebung der EORTC QLQ-C30 Symptomskalen dargestellt und gelten ebenso für den Allgemeinen Gesundheitszustand und die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30.

Patientenrelevanz

Die Lebensqualität von PNH-Patienten wird weitreichend durch die Komplikationen des Krankheitsverlaufs wie starke Fatigue und durch die erforderlichen Therapiemaßnahmen (z. B. Transfusionsabhängigkeit) beeinträchtigt [23, 58]. Durch diese Komplikationen werden PNH-Patienten stark in ihren Fähigkeiten eingeschränkt normalen Alltagsaktivitäten nachzugehen [59]. Da die gesundheitsbezogene Lebensqualität das körperliche und psychische Wohlbefinden von Patienten im Krankheitskontext widerspiegelt, ist sie ein wichtiger patientenrelevanter Endpunkt. Gemäß IQWiG sowie der AM-NutzenV ist die Erhebung

der Lebensqualität ein unbestreitbarer patientenrelevanter Endpunkt einer klinischen Untersuchung [15, 73]. Daher sind der *Allgemeine Gesundheitszustand* und die *Funktionsskalen* des EORTC QLQ-C30 im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant anzusehen.

Für Pegcetacoplan hat am 28.05.2020 ein Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV mit dem G-BA stattgefunden (Beratungsanforderung 2020-B-067) [33]. Dort wurde der *EORTC QLQ-C30* zur Erhebung der Nutzendimension *Gesundheitsbezogene Lebensqualität* im vorliegenden Anwendungsgebiet als grundsätzlich geeignet beurteilt.

LASA-Skala

Operationalisierung

In der PEGASUS-Studie beurteilten die Patienten anhand der LASA-Skala die drei Items *Aktivitätslevel*, *Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen* und *Generelle Lebensqualität* rückblickend für die letzte Woche. Die LASA-Skala wurde zu allen Studienvisiten (mit Ausnahme der Screening-Visite und der Visite zu Woche -3) erhoben (Tabelle 4-99) [5]. Die Bewertung dieser drei Items erfolgt jeweils auf einer Skala von 0 bis 100, wobei ein höherer Wert ein höheres wahrgenommenes Funktionsniveau widerspiegelt.

Im vorliegenden Dossier werden für den Gesamtscore und jede Subskala der LASA-Skala die folgenden Auswertungen in der ITT-Population dargestellt:

- *Veränderung des LASA-Scores* von Baseline bis Woche 16
- *Verbesserung/Verschlechterung des LASA-Scores* um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite (*Gesamtscore*: ≥ 45 Punkte, *Subskala*: ≥ 15 Punkte) während der *RCP* (Tag 1 bis Woche 16)

Ergänzend wird die *Veränderung des LASA-Scores* während der *Run-In-Phase* (Tag -28 bis Tag 1) dargestellt, um zu untersuchen, ob eventuelle Effektunterschiede bereits vor der Randomisierung (an Tag 1) auftraten.

Zudem werden Analysen für die *Veränderung des LASA-Scores* während der *OLP* durchgeführt, um die langfristige Wirksamkeit von Pegcetacoplan zu untersuchen. Für Patienten, die in der *RCP* auf dem Eculizumab-Arm randomisiert wurden, wird die *Veränderung des LASA-Scores* nach Umstellung auf die Pegcetacoplan-Behandlung während der *OLP* dargestellt. Dabei werden die Ergebnisse unter Behandlung mit Eculizumab in der *RCP* den Ergebnissen unter Pegcetacoplan-Behandlung in der *OLP* gegenübergestellt.

Validierung

Bei der LASA-Skala handelt es sich um einen Patientenfragebogen und damit um eine subjektive Methode zur Erfassung der Lebensqualität bei PNH. Die LASA-Skala ist ein generisches Instrument für die Erhebung der Lebensqualität und wird in einer Vielzahl von Indikationen zur Patientenbefragung eingesetzt [100-104]. Dabei konnte die Validität des Fragebogens bereits gezeigt werden [103].

Gemäß IQWiG-Methodenpapier 6.1 kann zur Beurteilung der klinischen Relevanz von *post-hoc* Responderanalysen ein Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite gewählt werden. Dieses Kriterium bildet die für die Patienten spürbare Veränderungen hinreichend sicher und somit valide ab [15].

Patientenrelevanz

Die LASA-Skala liefert Ergebnisse zur Beurteilung der patientenrelevanten gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Verbesserung des Aktivitätslevels, der Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen sowie die generelle Verbesserung der Lebensqualität stellen gemäß § 2 Satz 3 der AM-Nutzen-V patientenrelevante Parameter der Lebensqualität dar [73].

Sicherheit

Alle Arzneimittel können neben erwünschten auch unerwünschte Nebenwirkungen im menschlichen Körper bewirken. Die Bedeutung unerwünschter Arzneimittelwirkungen ist abhängig von ihrer Schwere, Häufigkeit und Reversibilität.

Operationalisierung

Unerwünschte Ereignisse wurden in der PEGASUS-Studie nach der ersten Dosis der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Verabreichung erfasst (Tabelle 4-99) [5]. Daten zur Sicherheit wurden entsprechend in der *Run-In-Phase*, während der *RCP* und der *OLP* durch den Patienten berichtet oder wurden während der Studienvisiten durch den Prüfarzt abgefragt. Anschließend wurden die *Unerwünschten Ereignisse* durch den Prüfarzt kodiert und im eCRF dokumentiert. Die Kodierung erfolgte gemäß *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) (Version 20.0) nach *SOC* und *PT*. Darüber hinaus wurden die *Unerwünschten Ereignisse* nach ihrem Schweregrad in *mild*, *moderat* und *schwer* eingeteilt.

Im vorliegenden Dossier werden die folgenden Auswertungen für alle randomisierten Studienteilnehmer, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation als Monotherapie erhielten (Safety-Population) für die *RCP* dargestellt:

Gesamtraten der UE

- *Jegliche UE*
- *Milde, Moderate und Schwere UE*
- *SUE*
- *UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten*
- *UE, die zum Tod führten*

Gesamtraten ohne krankheitsbezogene UE

- *Jegliche UE*
- *Schwere UE*
- *SUE*

Detaildarstellung der UE nach SOC und PT

- *Jegliche UE nach SOC und PT mit einer Inzidenz von $\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm*
- *Schwere UE nach SOC und PT mit einer Inzidenz von $\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm*
- *SUE nach SOC und PT mit einer Inzidenz von $\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm*
- *UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten nach SOC und PT (keine Einschränkung)*
- *UE, die zum Tod führten nach SOC und PT (keine Einschränkung)*

UE von besonderem Interesse

- *Jegliche UE von besonderem Interesse*
- *Milde, Moderate, Schwere UE von besonderem Interesse*
- *Schwerwiegende UE von besonderem Interesse*

Weitere Unerwünschte Ereignisse

- *Anzahl an thrombotischen und kardiovaskulären Ereignissen*
- *Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen*

Als *Unerwünschte Ereignisse* wird das Auftreten von jeglichen unerwünschten, medizinischen Ereignissen definiert, die bei einer klinischen Prüfung nach Verabreichung eines Arzneimittels auftreten, aber nicht unbedingt durch die Behandlung induziert werden (TEAE).

Eine Einschränkung auf *Unerwünschte Ereignisse*, die in kausalem Zusammenhang mit dem Prüfpräparat stehen, wird im Rahmen dieses Dossiers nicht vorgenommen, da es sich dabei um eine subjektive und somit potenziell verzerrte Einschätzung der behandelnden Person handelt.

Sämtliche *Unerwünschte Ereignisse*, inklusive abnorme klinische Laborwerte, wurden darüber hinaus nach ihrem Schweregrad klassifiziert:

- *Mild:* asymptomatisch oder nur milde Symptome, oder nur klinische oder diagnostische Beobachtungen oder Intervention nicht indiziert
- *Moderat:* minimale, lokale oder nicht-invasive Behandlung nötig; oder Einschränkung der altersgerechten Aktivitäten des täglichen Lebens

- *Schwer*: medizinisch signifikant, aber nicht lebensbedrohlich oder Hospitalisierung oder Verlängerung einer Hospitalisierung erforderlich oder behindernd oder Begrenzung der selbstversorgenden Aktivitäten des täglichen Lebens

SUE sind Ereignisse, die tödlich oder lebensbedrohlich sind, eine stationäre Behandlung oder Verlängerung der stationären Behandlung erforderlich machen, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führen, einer kongenitalen Anomalie bzw. einem Geburtsfehler entsprechen oder zu anderen medizinisch wichtigen *SUE* gehören.

UE, die zum Studienabbruch führten, sind *Unerwünschte Ereignisse* aufgrund derer Patienten nicht weiter an der Studie teilnahmen.

Im Studienprotokoll der PEGASUS-Studie wurde für die folgenden *Unerwünschten Ereignisse* eine gesonderte Auswertung prädefiniert, sodass sie im Rahmen des vorliegenden Dossiers als *UE von besonderem Interesse* dargestellt werden:

- *Jegliche Infektionen und parasitäre Infektionen*
- *Reaktionen an der Injektionsstelle*
- *Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion*

In einer Zusatzanalyse werden Gesamtraten der *Unerwünschten Ereignisse* berichtet, in die *Krankheitsbezogene UE* nicht eingehen, um den Einfluss auf potenzielle Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen aufgrund der Erkrankung auszuschließen. Zu den *Krankheitsbezogenen UE* in der PEGASUS-Studie zählen die folgenden *PTs*:

- *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*: Anämie, Knochenmarksversagen, Zytopenie, Eosinophilie, extravasale Hämolyse, Hämoglobinämie, Hämolyse, hämolytische Anämie, intravasale Hämolyse, Leukopenie, Lymphadenopathie, Lymphopenie, Neutropenie, Panzytopenie, Splenomegalie, Thrombozytopenie
- *Herzerkrankungen*: Angina pectoris, Vorhofflimmern, Extrasystolen, myokardiale Ischämie, Palpitationen, Perikarderguss, Tachykardie
- *Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths*: Tinnitus, Vertigo
- *Augenerkrankungen*: trockenes Auge, Augenblutung, okuläre Hyperämie, verschwommenes Sehen, Sehverschlechterung
- *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*: Abdominalschmerz, Schmerzen im Unterbauch, Schmerzen im Oberbauch, abdominaler Druckschmerz, Luftschlucken, Obstipation, Diarrhö, Dyspepsie, Flatulenz, Gastrointestinalblutung, Hämatochezie, Leistenbruch, intestinale Ischämie, geschwollene Lippe, Übelkeit, ödematöse Pankreatitis, Pankreatitis, Erbrechen

- *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:* Asthenie, Brustkorbbeschwerden, Brustkorbschmerz, Schüttelfrost, Fatigue, Unwohlsein, Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs, Ödem, peripheres Ödem, Schmerz, periphere Schwellung, geschwollenes Gesicht
- *Leber- und Gallenerkrankungen:* Gallenkolik, Cholelithiasis, Cholestase, Hepatitis, hepatozelluläre Schädigung, Hyperbilirubinämie, Ikterus, okulärer Ikterus
- *Infektionen und parasitäre Erkrankungen:* Biliärsepsis
- *Untersuchungen:* Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Bilirubin konjugiert erhöht, Bilirubin im Blut erhöht, Kreatinin im Blut erhöht, Folat im Blut erniedrigt, Laktatdehydrogenase im Blut erhöht, Fibrin D Dimer erhöht, Thrombozytenzahl vermindert, Ferritin im Serum erhöht
- *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:* Hyperferritinämie, Hypalbuminämie, Eisenmangel, Eisenüberladung, Mangelernährung, Vitamin B12-Mangel
- *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:* Rückenschmerzen, Knochenschmerzen, muskuläres Hämatom, Muskelspasmen, Muskelzucken, Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Myalgie, Nackenschmerzen, Schmerz in einer Extremität, Kieferschmerzen
- *Erkrankungen des Nervensystems:* Aufmerksamkeitsstörungen, Schwindelgefühl, Kopfbeschwerden, Kopfschmerz, Lethargie, periphere sensorische Neuropathie, Restless-Legs-Syndrom, Ischialgie, Somnolenz, Synkope
- *Psychiatrische Erkrankungen:* Angst, depressive Verstimmung, Depression, Schlaflosigkeit, Reizbarkeit, Psychische Störung, Unruhe, Schlafstörung
- *Erkrankungen der Nieren und Harnwege:* Chromaturie, Hämaturie, Hämoglobinurie, Nephrolithiasis, Nierenversagen, Nierenschmerz, Harnwegserkrankung
- *Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:* Genitalblutung, menopausale Symptome, Menorrhagie, Menstruation unregelmäßig, vaginale Blutung
- *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:* akute respiratorische Insuffizienz, Gefühl des Erstickens, Husten, Dyspnoe, Belastungsdyspnoe, Epistaxis, Lungenerkrankung, Schmerzen im Oropharynx, Lungenödem
- *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes:* nächtliche Schweißausbrüche, Petechien
- *Gefäßerkrankungen:* tiefe Venenthrombose, Hypertonie, Claudicatio intermittens, Jugularvenenthrombose, Orthostasesyndrom, periphere arterielle Verschlusskrankheit

Für Pegcetacoplan hat am 28.05.2020 ein Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV mit dem G-BA stattgefunden (Beratungsanforderung 2020-B-067) [33]. Im Rahmen dieses Beratungsgesprächs hat der G-BA Thrombosen, kardiovaskuläre Ereignisse sowie Hospitalisierungen als patientenrelevante Endpunkte adressiert. Diese Endpunkte wurden in der PEGASUS-Studie im Rahmen der Sicherheit erhoben und werden im vorliegenden Dossier in Abschnitt 4.3.1.3.1.3 dargestellt.

Die Anzahl an thrombotischen Ereignissen wurde in der PEGASUS-Studie im Rahmen der Sicherheitsanalysen erhoben [5]. Dafür wurden *Unerwünschte Ereignisse*, die eine Kodierung des *High Level Group Term* (HLGT) Embolie und Thrombose gemäß MedDRA hatten, ausgewertet.

Die Anzahl an kardiovaskulären Ereignissen wurde in der PEGASUS-Studie *post-hoc* anhand der Sicherheitsanalysen ausgewertet [5]. Dafür wurde die Anzahl an kardiovaskulären Ereignissen anhand des Kombinationsendpunktes *Major Adverse Cardiac Events* (MACE)-3 bewertet. Der Kombinationsendpunkt umfasst *Todesfälle* aufgrund von kardiovaskulären Ereignissen (inkl. Todesfälle unbekannter Ursache), nicht-tödliche Myokardinfarkte (einschließlich stiller Myokardinfarkte) sowie nicht-tödliche Schlaganfälle.

Zusätzlich wird die Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen dargestellt. Die Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen wurde in der PEGASUS-Studie *post-hoc* anhand der Sicherheitsanalysen ausgewertet [5]. Die Hospitalisierung oder Verlängerung der Hospitalisierung ist ein Charakteristikum der *Schweren UE*, das bei der Erhebung der *Unerwünschten Ereignisse* für jeden Patienten im eCRF erfasst wurde.

Ergänzend werden die *Unerwünschte Ereignisse* während der *Run-In-Phase* (Tag -28 bis Tag 1) dargestellt, um zu untersuchen, ob eventuelle Effektunterschiede bereits vor der Randomisierung (an Tag 1) auftraten.

Zudem werden Analysen für die Sicherheit zur *OLP* durchgeführt, um die langfristige Sicherheit von Pegcetacoplan zu untersuchen. Für Patienten, die in der *RCP* auf dem Eculizumab-Arm randomisiert wurden, wird die Sicherheit nach Umstellung auf die Pegcetacoplan-Behandlung während der *OLP* dargestellt.

Validität

Alle *Unerwünschten Ereignisse*, die ab der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Verabreichung der Medikation auftraten, wurden vom Prüfarzt erfasst und im eCRF dokumentiert. Mittels MedDRA (Version 20.0) wurden alle *Unerwünschten Ereignisse* in *SOC* und *PT* kodiert. Darüber hinaus wurden *Unerwünschte Ereignisse* nach Schweregrad in die Kategorien *Mild*, *Moderat* und *Schwer* klassifiziert. *UE von besonderem Interesse* wurden, wenn möglich, nach standardisierten MedDRA-Abfragen (SMQ) oder aus hieraus abgeleiteten Suchlisten, die im SAP transparent beschrieben sind, erhoben. Ein unabhängiges DSMB überprüfte alle drei Monate die Sicherheitsdaten [83]. Die Erfassung der *Unerwünschten Ereignisse* und deren Schweregrade in der für die Bewertung relevanten Studie erfolgte gemäß internationalem Standard und ist somit valide.

Patientenrelevanz

Die Beurteilung der Sicherheit eines Medikamentes ist ein grundlegender Bestandteil der Nutzenbewertung. Zudem ist das Auftreten von *Unerwünschten Ereignissen* und *SUE* per se als patientenrelevant anzusehen. Für Pegcetacoplan hat am 28.05.2020 ein Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV mit dem G-BA stattgefunden (Beratungsanforderung 2020-B-067). Dort wurden *Nebenwirkungen* als patientenrelevant eingestuft [33].

Analysepopulationen

Die im Dossier dargestellten Analysen basieren auf den folgenden Analysepopulationen:

- Die ITT-Population umfasst alle Studienteilnehmer, die randomisiert wurden. Diese werden in Analysen für die zugeteilte randomisierte Behandlungsgruppe ausgewertet. Die ITT-Population wird für alle Wirksamkeits- und Lebensqualitätsanalysen in der *RCP* verwendet.
- Die Safety-Population umfasst alle Studienteilnehmer, die randomisiert wurden und mindestens eine Dosis eines Studienmedikaments als Monotherapie erhielten. Diese werden in Analysen für die tatsächlich erhaltene Behandlung ausgewertet. Die Safety-Population wird für alle Sicherheitsanalysen verwendet.
- Die Completer-Population umfasst alle Patienten, der ITT-Population, die die *RCP* zu Woche 16 mit einer Wirksamkeitsuntersuchung abgeschlossen haben. Die Patienten werden in Analysen für die zugeteilte randomisierte Behandlungsgruppe ausgewertet. Die Completer-Population wird für alle Wirksamkeits- und Lebensqualitätsanalysen verwendet, die Daten aus der *OLP* beinhalten.

Statistische Methodik

Wenn nicht anders spezifiziert, gelten die folgenden Erläuterungen zu den eingesetzten statistischen Methoden.

Allgemeine Methoden

Abweichend von der a priori definierten Methodik wurden die im Dossier dargestellten Analysen unzensiert durchgeführt, d. h. es erfolgte keine Zensierung der Daten nach einer Transfusion.

Alle statistischen Tests wurden mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 % durchgeführt.

Die in den Tabellen angegebenen Prozentsätze wurden auf zwei Dezimalstellen gerundet und summieren sich daher möglicherweise nicht immer auf 100 %.

Binäre Endpunkte

Kategoriale Daten werden unter Angabe der Anzahl an Ereignissen und des Prozentsatzes (%) zusammengefasst.

Binäre Endpunkte werden als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt. Das Relative Risiko (RR), *Odds Ratio* (OR) und die Risikodifferenz (RD) werden mittels exaktem Test nach Fisher berechnet. Der exakte Test nach Fisher wird im vorliegenden Dossier anstelle des im Studienprotokoll prädefinierten stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Tests verwendet, da der Cochran-Mantel-Haenszel-Test bei niedrigen Patienten- und Ereignishäufigkeiten keine validen Ergebnisse liefern kann, insbesondere wenn er im Rahmen von Subgruppenanalysen verwendet wird.

Das zweiseitige 95 %-Konfidenzintervall (KI) wird für das Relative Risiko und *Odds Ratio* mittels Wald-Test berechnet, während für das zweiseitige 95 %-KI des RD nach Newcombe berechnet wurde.

Kontinuierliche Endpunkte

Kontinuierliche Endpunkte und Zählraten werden im vorliegenden Dossier mittels der folgenden deskriptiven Statistik beschrieben: n, Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Median und Maximum. Die beobachteten Daten werden pro Behandlungsgruppe basierend auf der Anzahl der beobachteten Werte, dem Mittelwert, der Standardabweichung und dem Median dargestellt.

Veränderungen gegenüber der Baseline werden pro Behandlungsgruppe für jeden verfügbaren Zeitpunkt als Anzahl der Beobachtungen, Anzahl der imputierten Beobachtungen, LS-Mean, zweiseitige 95 %-KIs und zugehörige p-Werte dargestellt.

Gemischte Modelle mit wiederholten Messungen werden zur Schätzung der Gesamtdifferenz zwischen den Behandlungsgruppen in allen Fällen verwendet, in denen Daten von mehr als einem Folgebesuch berichtet wurden. Die Modelle werden wie a priori im SAP definiert angewendet, wobei der Wert zu Baseline, die Zeit, die Interaktion zwischen den Behandlungsgruppen und dem Baseline-Wert der Variablen als fixe Effekte verwendet werden. Die Strata (Anzahl an EK-Transfusionen innerhalb von zwölf Monaten vor Tag -28 [< 4 vs. ≥ 4]; Thrombozytenzahl beim Screening [$< 100.000/\text{mm}^3$ vs. $\geq 100.000/\text{mm}^3$]) werden, wie im SAP der PEGASUS-Studie definiert, einbezogen. Wenn dies angemessen ist, wird in den entsprechenden Modellen für die abschließende Analyse eine Kovarianzmatrix verwendet.

Standardisierte Mittelwertsdifferenzen (Hedges'g) wurden zusammen mit dem 95 %-KI für Veränderungen gegenüber dem Baseline-Wert für die *Veränderung des Hb-Wertes*, *Veränderung der Retikulozytenzahl* und *Veränderungen des LDH-Wertes* analysiert. Wenn für kontinuierliche Wirksamkeits- und Lebensqualitätsendpunkte eine validierte und etablierte MCID vorliegt, werden zusätzlich Responderanalysen durchgeführt. Zudem werden Responderanalysen für eine Skalenspannweite von ≥ 15 % gemäß IQWiG-Methodenpapier 6.1 berechnet [15].

Außerdem werden Diagramme der LS-Mean zu den Studienvisiten gegenüber der Baseline für die skalenbasierten, patientenberichteten Endpunkte und für die Mittelwerte des Hb-Werts zu den Studienvisiten erstellt.

Auswertezeiträume

Die zur Bewertung des Zusatznutzens von Pegcetacoplan herangezogene PEGASUS-Studie unterteilt sich drei Behandlungsphasen (Abbildung 4-1):

- Die 4-wöchige *Run-In-Phase* (Baseline bis Tag 1), in der alle Teilnehmer eine Kombinationstherapie aus Pegcetacoplan und Eculizumab erhielten.
- Die 16-wöchige *RCP* (Tag 1 bis Woche 16), in der die Teilnehmer entsprechend ihrer Randomisierung an Tag 1 entweder eine Monotherapie mit Pegcetacoplan (Interventionsarm) oder eine Monotherapie mit Eculizumab (Kontrollarm) erhielten.
- Die 32-wöchige *OLP* (Woche 17 bis Woche 48), in der die Teilnehmer, die in der *RCP* auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, ihre Monotherapie mit Pegcetacoplan fortsetzten und in der die Teilnehmer, die in der *RCP* auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, zunächst in einer 4-wöchigen Kombinationstherapie (*OLP Run-In-Time*: Woche 17 bis Woche 20) auf die Behandlung mit Pegcetacoplan umgestellt wurden und dann für die weiteren 28 Wochen der *OLP* mit einer Pegcetacoplan-Monotherapie behandelt wurden.

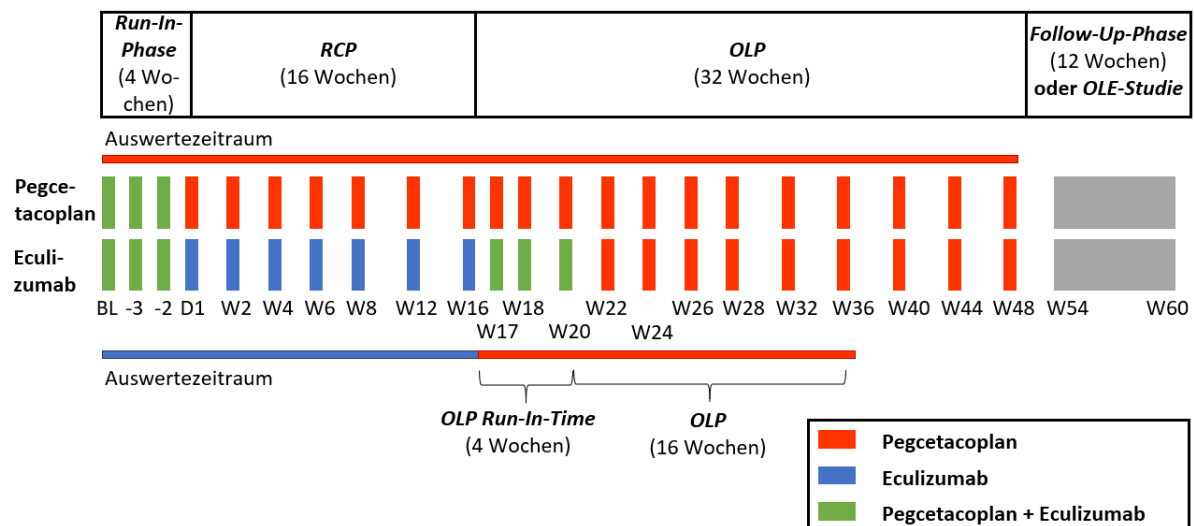


Abbildung 4-1: Darstellung der Auswertezeiträume für die PEGASUS-Studie

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden die Ergebnisse der *RCP* (Tag 1 bis Woche 16) herangezogen.

Die Auswertung der *Run-In-Phase* und der *OLP* erfolgt supportiv und ist ausführlich im Abschnitt 4.2.5.4 beschrieben.

Für die *OLP* werden die Patienten, die in der *RCP* auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, über den gesamten Studienzeitraum von Baseline bis Woche 48 ausgewertet (Auswertungszeitraum für den Pegcetacoplan-Arm) (Abbildung 4-1). Dadurch können Aussagen zur langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit von Pegcetacoplan getroffen werden.

Zusätzlich werden für Patienten, die in der *RCP* auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, die Ergebnisse der 4-wöchigen *Run-In-Phase* (Kombinationstherapie aus Pegcetacoplan und Eculizumab) und 16-wöchigen *RCP* (Monotherapie mit Eculizumab) den Ergebnissen dieser Patienten während der 4-wöchigen *OLP Run-In-Time* (Kombinationstherapie aus Pegcetacoplan und Eculizumab) und 16 Wochen aus der *OLP* (Monotherapie mit Pegcetacoplan) gegenübergestellt (Abbildung 4-1). Dadurch werden für Patienten aus dem Eculizumab-Arm vergleichbare Auswertungszeiträume von jeweils 20 Wochen vor und nach Umstellung der Patienten auf die Behandlung mit Pegcetacoplan miteinander verglichen (Auswertungszeitraum für den Eculizumab-Arm).

Die Analysen zur *OLP* basieren auf der Completer-Population und werden für den Datenschnitt vom 06.11.2020 durchgeführt.

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 Heterogenitätsschätzung⁸ 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.

⁸ 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.

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 verwendet⁹ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{10, 11} 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 unten) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5 unten).

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

Der Bewertung liegt nur eine Studie zugrunde. Eine Meta-Analyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

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.

⁹ 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.

¹⁰ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

¹¹ 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.

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.

Prädefinierte Sensitivitätsanalysen

In der PEGASUS-Studie wurden für den primären Endpunkt „Veränderung des Hb-Wertes“ die folgenden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse aus den primären Analysen zu bewerten:

- Imputation auf der Grundlage der delta-bereinigten Stresstestmethode (Tipping Point) unter Verwendung der Daten bis zum interkurrenten Ereignis
- Imputation auf der Grundlage der delta-bereinigten Stresstestmethode (Tipping Point)

Es wurden keine relevanten Abweichungen zu den im Dossier dargestellten Analysen identifiziert. Deswegen wird auf eine Darstellung im Dossier verzichtet.

Zensierte Sensitivitätsanalysen

Die im Dossier dargestellten Analysen beruhen auf unzensierten Analyseergebnisse (vgl. Abschnitt 4.2.5.2). Im SAP der PEGASUS-Studie wurde hingegen eine *while-on-treatment* Strategie verfolgt, d. h. es wurde eine Zensierung der Daten von Studienteilnehmer vorgenommen, nachdem sie eine Transfusion erhalten haben. Größtenteils stimmen die Ergebnisse zwischen unzensierten und zensierten Daten exakt überein. Für die Skalenwerte weicht der Mittelwert im Eculizumab-Arm jedoch stets ab. Dies liegt an einem anderen Baseline Wert, da im Studienbericht nicht alle 39 Patienten dafür herangezogen wurden (sondern 38 oder 37). Daraus geht hervor, dass keine relevanten Abweichungen zu den im Dossier dargestellten Analysen aufgetreten sind. Deswegen wird auf Darstellung im Dossier verzichtet.

Sensitivitätsanalysen für die Studienphasen

Die Ableitung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Pegcetacoplan erfolgt auf Basis der RCP der PEGASUS-Studie. Die Studie umfasst darüber hinaus noch eine vorgelagerte 4-wöchige *Run-In-Phase* sowie eine 32-wöchige *OLP*. Hierfür werden ergänzend Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Run-In-Phase

Während der 4-wöchigen *Run-In-Phase* erhielten alle Patienten eine Kombinationstherapie aus Pegcetacoplan und ihrer gegenwärtig verschriebenen Eculizumab-Behandlung, bevor die Patienten mit der Monotherapie (Pegcetacoplan oder Eculizumab) in der RCP starteten. Um Effektunterschiede aufgrund dieser Kombinationstherapie zu Beginn der RCP auszuschließen, wurden die folgenden Endpunkte auch für die *Run-In-Phase* (Tag -28 bis Tag 1) ausgewertet:

- *Transfusionsfreiheit*
- *Veränderung des Hb-Wertes*

- *Veränderung der Retikulozytenzahl*
- *Veränderung des LDH-Wertes*
- *Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores*
- *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores*
- *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores*
- *Veränderung des LASA-Scores*
- *Unerwünschte Ereignisse*

Die Analyse zur *Run-In-Phase* basieren auf der ITT-Population für die Morbiditäts- und Lebensqualitätsendpunkte bzw. auf der Safety-Population für die Sicherheitsendpunkte und erfolgen auf Basis des Datenschnittes vom 24.02.2020.

OLP

Die Ergebnisse der sich an die *RCP* anschließenden 32-wöchigen *OLP* werden supportiv für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens dargestellt.

Während der 32-wöchigen *OLP* setzten alle Patienten, die in der *RCP* auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, ihre Monotherapie mit Pegcetacoplan fort. Damit konnte die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Pegcetacoplan untersucht werden. Zudem wurden Eculizumab behandelte Patienten in der anschließenden *OLP* auf die Behandlung mit Pegcetacoplan umgestellt. Hierdurch konnten Informationen zur Sicherheit und Wirksamkeit der Pegcetacoplan-Behandlung in der Kohorte, der Patienten, die zunächst Eculizumab erhalten hatten, gezeigt werden.

Für die folgenden Endpunkte wurden Analysen zur *OLP* durchgeführt:

- *Transfusionsfreiheit*
- *Hb-Wert*
- *Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores*
- *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Score*
- *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Score*
- *Veränderung des LASA-Scores*
- *Jegliche UE nach SOC und PT mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm*

Die Analyse und Darstellung für diese Endpunkte erfolgte nicht komparativ und wurde für Patienten, die in der *RCP* auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden (Pegcetacoplan-Arm) von Baseline bis Woche 48 ausgewertet (Abbildung 4-1).

- Baseline bis Woche 48 (52 Wochen): Der Zeitraum von Baseline bis Woche 48 umfasst die *Run-In-Phase* (4 Wochen, Kombinationstherapie Pegcetacoplan + Eculizumab), die *RCP* (16 Wochen, Monotherapie Pegcetacoplan) und die *OLP* (32 Wochen, Monotherapie Pegcetacoplan).

Für Patienten, die in der *RCP* auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, wurden vergleichbare Auswertungszeiträume jeweils vor und nach Umstellung der Patienten auf die Behandlung mit Pegcetacoplan nicht komparativ gegenübergestellt (Abbildung 4-1).

- Eculizumab-Behandlungsphase: Baseline bis Woche 16 (20 Wochen): Der Zeitraum von Baseline bis Woche 16 umfasst die *Run-In-Phase* (4 Wochen, Kombinationstherapie Pegcetacoplan + Eculizumab) und die *RCP* (16 Wochen, Monotherapie Eculizumab).
- Pegcetacoplan-Behandlungsphase: Woche 17 bis Woche 36 (20 Wochen): Der Zeitraum von Woche 17 bis Woche 36 umfasst die *OLP Run-In-Time* (4 Wochen, Kombinationstherapie Pegcetacoplan + Eculizumab) und die Woche 21 bis Woche 36 der *OLP* (16 Wochen, Monotherapie Pegcetacoplan).

Alle Analysen zur *OLP* basieren auf der Completer-Population und werden für den Datenschnitt vom 06.11.2020 durchgeführt.

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.

Die in der Anlage II.6 der VerfO geforderten Subgruppenanalysen zu Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere bzw. -stadium sowie zu Zentrums- und Ländereffekten (hier: Region) wurden für sämtliche patientenrelevanten Endpunkte durchgeführt, die für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Alle untersuchten Subgruppen waren im Studienprotokoll präspezifiziert und werden im Dossier für die in Tabelle 4-3 definierten Trennpunkte dargestellt. Die Erhebung der im Studienprotokoll präspezifizierten Subgruppe *Ethnie* war in einigen an der Studie teilnehmenden Ländern nicht zulässig. Bei 20 % der Patienten (n = 16) lagen daher keine Informationen über die ethnische Zugehörigkeit vor. Aufgrund des hohen fehlenden Anteils an Daten ist diese Subgruppe nicht aussagekräftig und wird im vorliegenden Dossier nicht dargestellt.

Tabelle 4-3: Subgruppenanalysen der PEGASUS-Studie

Patientencharakteristika	Subgruppenanalyse
Alter ^a	< 65 Jahre ≥ 65 Jahre
Geschlecht ^a	weiblich männlich
EK-Transfusionen ^{a, b}	< 4 Transfusionen ^c ≥ 4 Transfusionen ^c
Region	EU Nicht-EU
Thrombozytenzahl zum Screening ^a	< 100.000/mm ³ ≥ 100.000/mm ³

Patientencharakteristika	Subgruppenanalyse
a: Trennpunkte der Subgruppe waren im Studienprotokoll präspezifiziert. b: Die Subgruppenanalyse zu EK-Transfusionen dient der Erfassung der Krankheitsschwere in der Indikation PNH. c: Innerhalb von 12 Monaten vor Baseline (Tag -28). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

A priori waren Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt *Hb-Wert* und für die sekundäre Schlüsselpunkte *Transfusionsfreiheit*, *Retikulozytenzahl* und *FACIT-Fatigue-Skala* geplant. Im Rahmen der Dossier-Erstellung werden zusätzlich Subgruppenanalysen für sämtliche patientenrelevanten Endpunkte, die zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen werden, durchgeführt. Eine Übersicht der untersuchten Endpunkte ist in Tabelle 4-13 aufgeführt.

Begründung für die Trennpunkte bei der Kategorisierung von Subgruppenmerkmalen

Die Trennpunkte der ausgewerteten Subgruppenanalysen in der PEGASUS-Studie wurden einheitlich für alle untersuchten Endpunkte gewählt. Für die Subgruppe *Region* wurde aufgrund der geringen Fallzahlen in den prädefinierten Trennpunkten (Nordamerika, Europa und Asien) für das Dossier eine auf den deutschen Versorgungskontext übertragbare Einteilung festgelegt (EU vs. Nicht-EU). Diese geänderten Trennpunkte für die Subgruppe *Region* entsprechen einer gebräuchlichen Abgrenzung, im Fall verschiedener teilnehmender Länder. Für alle weiteren Subgruppen wurden die Trennpunkte gemäß Studienprotokoll verwendet.

Methodik der Subgruppenanalysen

Anhand von Subgruppenanalysen soll überprüft werden, ob sich die Studienergebnisse zwischen verschiedenen in der Studie eingeschlossenen Teilpopulationen unterscheiden und es damit unterschiedliche Nutzenprofile für bestimmte Patientengruppen gibt. Gemäß den Angaben im IQWiG-Methodenpapier 6.1 sollen in kontrollierten Studien potenzielle Effektmodifikatoren anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests identifiziert werden. Ein p-Wert von $< 0,05$ wird hierbei als ein Beleg für eine mögliche Effektmodifikation gewertet [15].

Subgruppenanalysen werden nur dann durchgeführt, wenn jede Subgruppe mindestens zehn Patienten umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer Subgruppe aufgetreten sind [15]. Interaktionsterme waren nicht berechenbar, wenn in einem Behandlungsarm in allen Kategorien keine Ereignisse auftraten. Dies ist in den Tabellen als nicht schätzbar (NE) gekennzeichnet.

Für die im Rahmen des Dossiers dargestellten binären Endpunkte wird der Breslow-Day Test als Interaktionstest verwendet, um die Heterogenität der Behandlungseffekte zwischen den Subgruppenkategorien zu untersuchen.

Ergebnisse zur Detaildarstellung von *UE nach SOC und PT* werden nur dann auf Subgruppenebene berechnet, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen¹². Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹³ 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)¹⁴ und Rücker (2012)¹⁵ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹⁶.

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^{17, 18, 19}.

¹² 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.

¹³ 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.

¹⁴ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁵ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹⁶ Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁷ 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.

¹⁸ 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

¹⁹ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *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.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

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 4f.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 4-4: 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
PEGASUS (APL2-302)	ja	ja	abgeschlossen	Studiendauer: 72 Wochen Datenschnitte: 1. Datenschnitt ^a : 24.02.2020 2. Datenschnitt ^b : 23.09.2020 3. Datenschnitt ^c : 06.11.2020	Pegcetacoplan vs. Eculizumab
PRINCE (APL2-308)	nein	ja	abgeschlossen	Studiendauer: 38 Wochen	Pegcetacoplan vs. Behandlungsstandard
a: 1. Datenschnitt: 16 Wochen Daten der RCP, der für die Ableitung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Pegcetacoplan herangezogen wird. b: 2. Datenschnitt: 32 Wochen Daten der OLP. Dieser Datenschnitt wird nicht im Dossier präsentiert, da für diesen Datenschnitt kein Studienbericht vorliegt und der dritte Datenschnitt relativ zeitnah erfolgte. c: 3. Datenschnitt: Finaler Datenabschluss der 16 Wochen Daten der RCP und der 32 Wochen Daten der OLP. Der Datenschnitt wird als ergänzende Darstellung der 16 Wochen Daten der RCP und zur Darstellung der Langzeitbeobachtung mit Pegcetacoplan während der OLP sowie der Umstellung von Eculizumab auf Pegcetacoplan während der OLP dargestellt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in der Tabelle 4-4 haben den Stand vom 11.01.2022.

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

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
PRINCE (APL2-308)	Die Studie umfasst nicht die Zielpopulation gemäß Anwendungsgebiet, weshalb die Studie nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wird.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

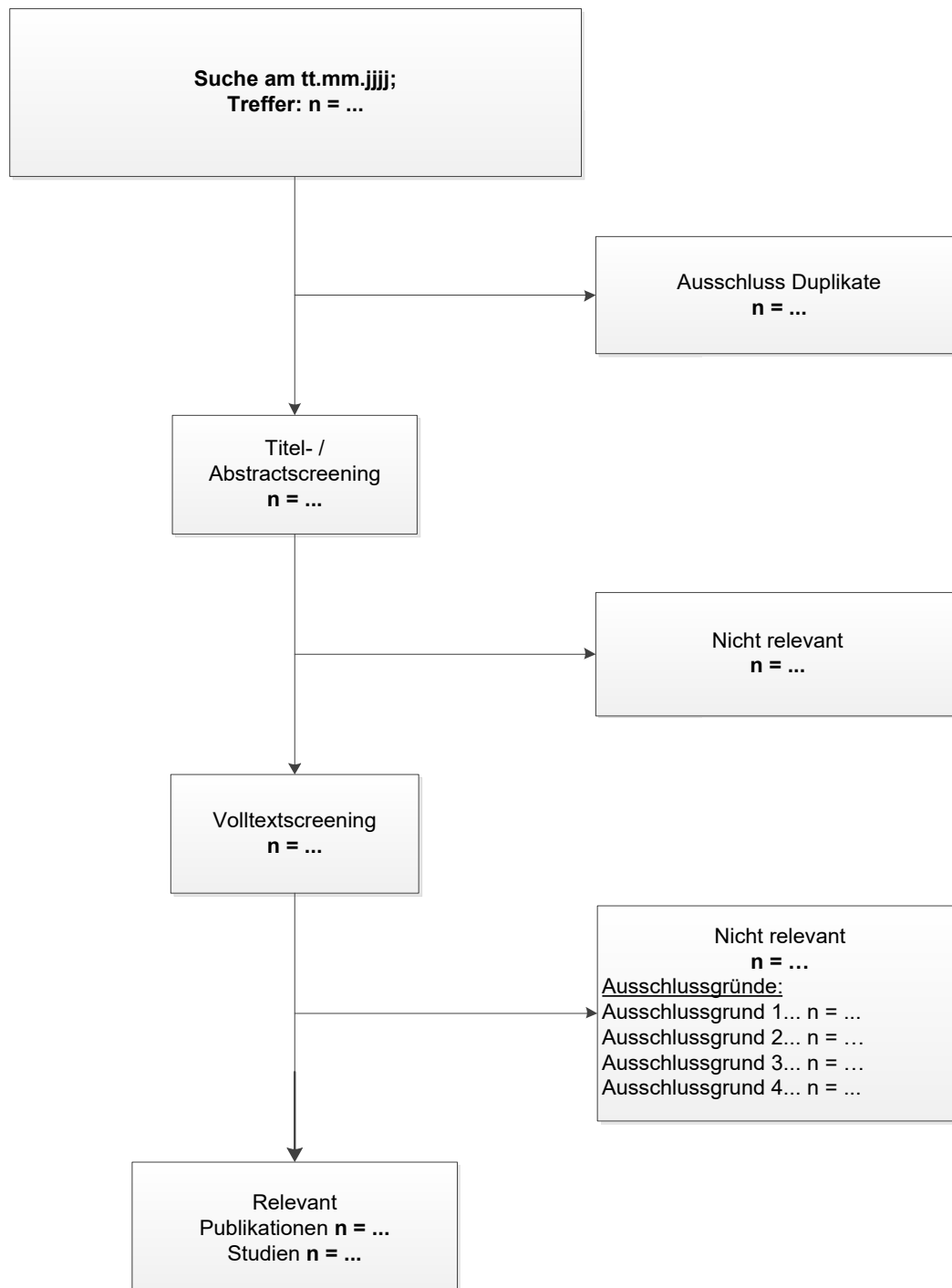


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

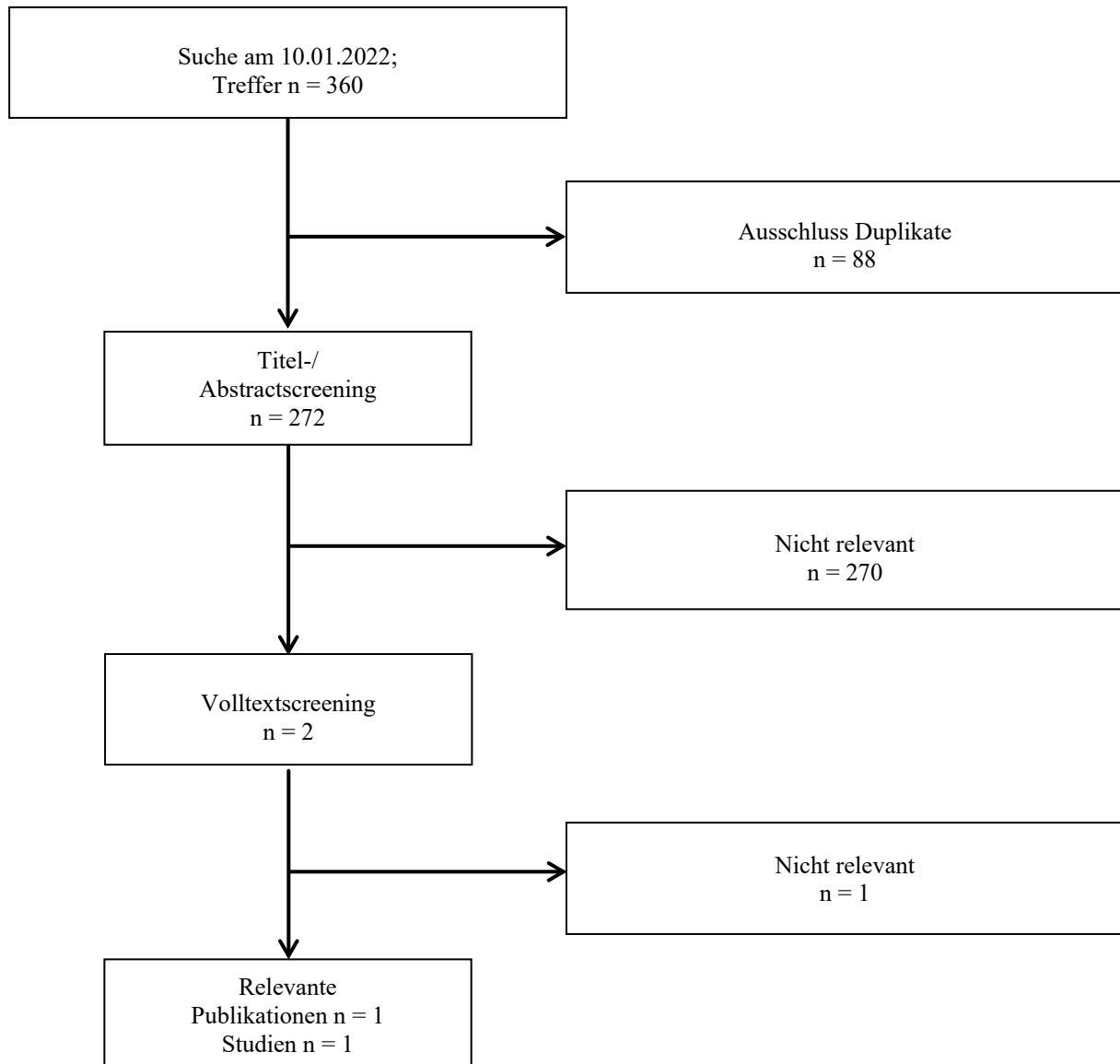


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die bibliografische Literaturrecherche fand am 10.01.2022 statt und erzielte insgesamt 360 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate ($n = 88$) wurden Titel und Abstract der verbleibenden 272 Publikationen unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.2.2 dargestellten Einschlusskriterien gesichtet. Auf Basis der gesichteten Titel und Abstracts wurden 270 Publikationen als nicht relevant eingestuft und zwei Publikationen für das Volltextscreening herangezogen.

Auf Basis der bibliografischen Literaturrecherche wurde die Publikation von Hillmen et al. 2021 [14] zur PEGASUS-Studie als relevant eingestuft und in die Bewertung eingeschlossen.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-6: 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)
PEGASUS (APL2-302)	<u>ClinicalTrials.gov</u> NCT03500549 [10] <u>EUCTR</u> EudraCT-Nr.: 2017-004268-36 [11] <u>ICTRP</u> 2017-004268-36 [12] NCT03500549 [13]	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. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in der Tabelle 4-6 haben den Stand vom 11.01.2022.

Zusätzlich wurde am 14.01.2022 eine Suche über das Clinical Data Suchportal der EMA sowie in der Datenbank des AMIce anhand der in Anhang 4-B dargestellten Suchbegriffe durchgeführt. Die Suche lieferte im Clinical Data Suchportal der EMA 87 Einträge und in der Studienergebnisdatenbank des AMIce keine Einträge. Nach Sichtung der Einträge wurden keine relevanten Studien im Anwendungsgebiet 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 4-4) 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 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BAs – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

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

Die Suche auf der Internetseite des G-BA wurde am 19.01.2022 durchgeführt. Anhand der in Anhang 4-B dargestellten Suchbegriffe wurden 33 Treffer auf der Internetseite des G-BA erzielt. Nach Sichtung der Einträge wurden keine relevanten Studien im Anwendungsgebiet identifiziert (Tabelle 4-7).

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 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu dem bewertenden Arzneimittel (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
PEGASUS (APL2-302)	ja	ja	nein	ja [7, 8]	ja [10-13]	ja [14]
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. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-9: 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
PEGASUS (APL2-302)	randomisierte (1:1), zweiarmige, offene, aktiv-kontrollierte Phase III-Studie	Erwachsene mit PNH und Hb-Wert < 10,5 g/dl unter einer mindestens 3-monatigen stabilen Vortherapie mit Eculizumab	Pegcetacoplan (n = 41) Eculizumab (n = 39)	Studiendauer: <i>Run-In-Phase:</i> 4 Wochen <i>RCP:</i> 16 Wochen <i>OLP:</i> 32 Wochen <i>Follow-Up-Phase:</i> 12 Wochen oder <i>OLE-Studie</i> Datenschnitte: Datenschnitte: 1. Datenschnitt: 24.02.2020 ^a 2. Datenschnitt: 23.09.2020 ^b 3. Datenschnitt: 06.11.2020 ^c	Studienort: 44 Zentren weltweit (Deutschland, Belgien, Frankreich, Spanien, Vereinigtes Königreich, USA, Kanada, Australien, Japan, Südkorea, Russland) Studienzeitraum: 06/2018 - 11/2019	Primärer Endpunkt: • <i>Veränderung des Hb-Wertes</i> Weitere Endpunkte: • <i>Transfusionsfreiheit</i> • <i>Hämoglobinwert-assoziierte Endpunkte:</i> ◦ <i>Hb-Ansprechen</i> ◦ <i>Hb-Wert-Normalisierung</i> • <i>Retikulozytenzahl-assoziierte Endpunkte:</i> ◦ <i>Veränderung der Retikulozytenzahl</i> ◦ <i>Retikulozytenzahl-Normalisierung</i> • <i>Veränderung des LDH-Wertes</i> • <i>FACIT-Fatigue-Skala</i> • <i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen sowie Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i> • <i>LASA-Skala</i>

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

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
						• Sicherheit: ○ UE, differenziert nach Schweregrad ○ SUE ○ UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten ○ UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse ○ UE, die zum Tod führten ○ UE von besonderem Interesse ○ Anzahl an thrombotischen und kardiovaskulären Ereignissen ○ Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen
a: 1. Datenschnitt: 16 Wochen Daten der RCP, der für die Ableitung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Pegcetacoplan herangezogen wird. b: 2. Datenschnitt: 32 Wochen Daten der OLP. Dieser Datenschnitt wird nicht im Dossier präsentiert, da für diesen Datenschnitt kein Studienbericht vorliegt und der dritte Datenschnitt relativ zeitnah erfolgte. c: 3. Datenschnitt: Finaler Datenabschluss der 16 Wochen Daten der RCP und der 32 Wochen Daten der OLP. Der Datenschnitt wird als ergänzende Darstellung der 16 Wochen Daten der RCP und zur Darstellung der Langzeitbeobachtung mit Pegcetacoplan während der OLP sowie der Umstellung von Eculizumab auf Pegcetacoplan während der OLP dargestellt. Quelle: Studienprotokoll 2019 [5], Studienbericht 2020 [83]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

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

Studie	Pegcetacoplan	Eculizumab	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
PEGASUS (APL2-302)	Run-In-Phase (Woche -4 - 1) 2x wöchentlich Pegcetacoplan 1.080 mg s. c. zusätzlich zur gegenwärtig verschriebenen i. v. Eculizumab- Behandlung RCP^a (Woche 1 - 16) 2x wöchentlich 1.080 mg Pegcetacoplan s. c. OLP^b (Woche 17 - 48) 2x wöchentlich Pegcetacoplan 1.080 mg s. c.	Run-In-Phase (Woche -4 - 1) 2x wöchentlich Pegcetacoplan 1.080 mg s. c. zusätzlich zur gegenwärtig verschriebenen i. v. Eculizumab- Behandlung RCP (Woche 1 - 16) gegenwärtig verschriebene i. v. Eculizumab- Behandlung OLP (OLP Run-In-Time: Woche 17 - 20) 2x wöchentlich Pegcetacoplan 1.080 mg s. c. zusätzlich zur gegenwärtig verschriebenen i. v. Eculizumab- Behandlung (Woche 21 - 48) 2x wöchentlich Pegcetacoplan 1.080 mg s. c.	Vorbehandlung mindestens 3-monatige stabile Vortherapie mit Eculizumab vor dem Screening zusätzliche Medikation: Prophylaktische Antibiotika Reserveantibiotika QT-Intervall verlängernde Medikamente ^c Stabile Eisensubstitution Eisenchelat-Therapie Phlebotomie/Venensektion bei Eisenüberdosierung Transfusionen (z. B. Vollblut-, EK- oder andere Bluttransfusionen)
a: Dosisescalation für zwei Patienten auf 1.080 mg Pegcetacoplan alle drei Tage (Tag 59 bzw. Tag 109). b: Dosisescalation für 15 Patienten auf 1.080 mg Pegcetacoplan alle drei Tage, inklusive der Patienten von a. c: Bei Patienten mit kardiovaskulären Risiken konnte im Ermessen des Prüfarztes vor Studienbeginn eine Behandlung mit QT-verlängernden Medikamenten erfolgen, um mögliche noch nicht bekannte Risiken auszuschließen. Quelle: Studienprotokoll 2019 [5], Studienbericht 2020 [83], Studienbericht 2021 [8]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

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

PEGASUS (APL2-302) Merkmal	Pegcetacoplan (N = 41)	Eculizumab (N = 39)
Alter [Jahre], MW (SD)	50,2 (16,3)	47,3 (15,8)
Geschlecht		
Weiblich, n (%)	27 (65,9)	22 (56,4)
Männlich, n (%)	14 (34,1)	17 (43,6)
Ethnie		
Asiatisch, n (%)	5 (12,2)	7 (17,9)
Afroamerikanisch, n (%)	2 (4,9)	0
Kaukasisch, n (%)	24 (58,5)	25 (64,1)
Andere, n (%)	0	1 (2,6)
Nicht berichtet ^a , n (%)	10 (24,4)	6 (15,4)
Region		
Asien/Pazifik, n (%)	6 (14,6)	12 (30,8)
Europa, n (%)	25 (61)	19 (48,7)
Nordamerika, n (%)	10 (24,4)	6 (15,4)
Gewicht [kg], MW (SD)	75,86 (18,765)	74,60 (16,615)
Größe [cm], MW (SD)	167,72 (10,270)	169,06 (8,718)
BMI [kg/m²], MW (SD)	26,371 (4,326)	25,898 (4,268)
< 18,5, n (%)	0	0
≥ 18,5 - < 25, n (%)	18 (43,9)	17 (43,6)
≥ 25 - < 30, n (%)	13 (31,7)	15 (38,5)
≥ 30 - < 35, n (%)	8 (19,5)	7 (17,9)
≥ 35, n (%)	2 (4,9)	0
Zeit von der Diagnose bis zum Beginn der <i>Run-In-Phase</i> [Jahre], MW (SD)	8,74 (7,364)	11,68 (9,582)
Behandlungsdauer mit Eculizumab bis zum Beginn der <i>Run-In-Phase</i> [Tage], MW (SD)	1.868,3 (1.568,19)	1.745,9 (1.326,74)
Aktuelle Eculizumab Dosierung und Dosisregimen		
Alle 2 Wochen 900 mg i. v., n (%)	26 (63,4)	30 (76,9)
Alle 11 Tage 900 mg i. v., n (%)	1 (2,4)	0
Alle 2 Wochen 1.200 mg i. v., n (%)	12 (29,3)	9 (23,1)
Alle 2 Wochen 1.500 mg i. v., n (%)	2 (4,9)	0
Zeit seit letzter Transfusion bis zum Beginn der <i>Run-In-Phase</i> [Tage], MW (SD)	67,6 (68,01)	73,4 (96,27)

PEGASUS (APL2-302) Merkmal	Pegcetacoplan (N = 41)	Eculizumab (N = 39)
Anzahl Transfusionen in den letzten zwölf Monaten vor Beginn der <i>Run-In-Phase</i>, MW (SD)	6,1 (7,26)	6,9 (7,72)
< 4, n (%)	20 (48,8)	16 (41,0)
≥ 4, n (%)	21 (51,2)	23 (59,0)
Hb-Wert zu Baseline [g/dl], MW (SD)	8,69 (1,075)	8,68 (0,886)
LDH-Wert zu Baseline [U/l], MW (SD)	257,48 (97,648)	308,64 (284,842)
Thrombozytenzahl zum Screening/mm³, MW (SD)	166.6 (98.28)	146.9 (68.81)
< 100.000/mm ³ , n (%)	12 (29,3)	9 (23,1)
≥ 100.000/mm ³ , n (%)	29 (70,7)	30 (76,9)
FACIT-Fatigue-Skala zu Baseline, MW (SD)	32,16 (11,380)	31,55 (12,513)
a: In einigen Ländern (16 Patienten; 20 %) durfte die Ethnizität nicht erfasst werden. Quelle: Studienprotokoll 2019 [5], Studienbericht 2020 [83]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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.

Bei der PEGASUS-Studie handelt es sich um eine randomisierte (1:1), zweiarmlige, offene, aktiv-kontrollierte Phase III-Studie mit dem Ziel, die Wirksamkeit und Sicherheit von Pegcetacoplan bei erwachsenen PNH-Patienten mit einem Hb-Wert < 10,5 g/dl trotz stabiler Vorthherapie mit Eculizumab über mindestens drei Monate zu untersuchen. Die Studie umfasst eine 52-wöchige Behandlungsdauer, bestehend aus einer 4-wöchigen *Run-In-Phase*, gefolgt von einer 16-wöchigen *RCP* und einer anschließenden 32-wöchigen *OLP* (Abbildung 4-4). Im Anschluss konnten die Patienten an einer *OLE-Studie* teilnehmen oder schlossen die Studie mit einer *Follow-Up-Phase* (12 Wochen) ab. Für Patienten der *OLE-Studie* entfiel dabei die *Follow-Up-Phase*.

Studiendesign und Studiendurchführung

Studienzentren

Die PEGASUS-Studie wurde weltweit in 44 Zentren in den Ländern Deutschland, Belgien, Frankreich, Spanien, Vereinigtes Königreich, USA, Kanada, Australien, Japan, Südkorea und Russland durchgeführt (Tabelle 4-9).

Studiendesign

Die maximale Gesamtstudiendauer der PEGASUS-Studie betrug 72 Wochen und setzte sich aus der 8-wöchigen Screening-Phase, der 52-wöchigen Behandlungsphase (*Run-In-Phase*, *RCP*, *OLP*) und einer 12-wöchigen *Follow-Up-Phase* oder alternativ einer optionalen *OLE-Studie* (APL2-307) zusammen, wobei fast alle der Patienten mit abgeschlossener Studienbehandlung an der *OLE-Studie* teilnahmen (64 von 67 Patienten, 96 %). Der erste Patient wurde dabei am 14.06.2018 gescreent und der letzte Patient hat die Studie am 13.08.2020 abgeschlossen (Abbildung 4-4).

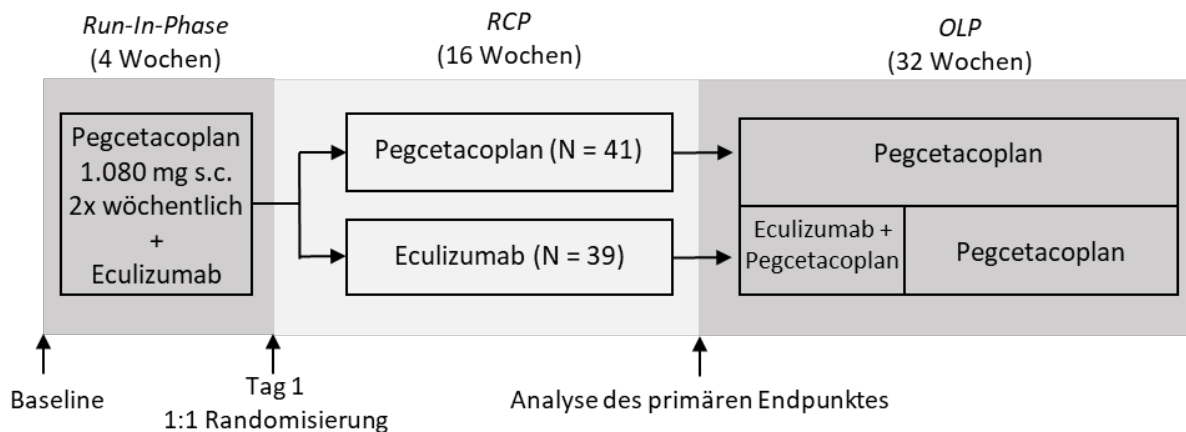


Abbildung 4-4: Studienverlauf der PEGASUS-Studie

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Während der 4-wöchigen *Run-In-Phase* verabreichten sich die Patienten selbstständig 1.080 mg Pegcetacoplan s. c. zweimal wöchentlich zusätzlich zur gegenwärtigen verschriebenen Eculizumab-Behandlung, welche unabhängig von der Planung des Studienbesuches oder der Pegcetacoplan-Verabreichung fortgesetzt wurde. An Tag 1 erhielten die Patienten Pegcetacoplan zusätzlich zu ihrer gegenwärtig verschriebenen Eculizumab-Behandlung. Anschließend wurden die Patienten entweder in den Pegcetacoplan-Arm oder in den Eculizumab-Arm randomisiert und erhielten je nach Randomisierung eine Monotherapie mit Pegcetacoplan oder Eculizumab für den Verlauf der 16-wöchigen *RCP*. Während der *RCP* erfolgten zu den Wochen 1, 2, 4, 6, 8, 12 und 16 Wirksamkeits- und Sicherheitsbewertungen. Die Randomisierung der Patienten in den Pegcetacoplan-Arm und Eculizumab-Arm basierte auf den nachfolgenden Stratifikationsmerkmalen:

- Anzahl Transfusionen innerhalb der letzten zwölf Monate vor Beginn der *Run-In-Phase* (< 4 ; ≥ 4); unabhängig von der Anzahl der Transfusionseinheiten
- Thrombozytenzahl zur Screeningvisite ($< 100.000/\text{mm}^3$; $\geq 100.000/\text{mm}^3$)

Der Stichprobenumfang war so geplant, dass jeweils ungefähr 50 % der Patienten nach den o. g. Stratifikationsmerkmalen aufgeteilt wurden. Die Aufnahme von Patienten mit weniger als vier Transfusionen war dabei auf ≤ 50 % beschränkt. Die Randomisierung erfolgte zentralisiert, um die korrekte Einhaltung der Stratifikationsmerkmale zu kontrollieren. Ein unabhängiges DSMB überprüfte die kumulativen Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit sowie die Wirksamkeit und pharmakokinetische Daten der Studie.

Datenschnitte

Insgesamt wurden drei Datenschnitte durchgeführt. Der erste Datenschnitt erfolgte am 24.02.2020 für die Analyse der *RCP* nach 16 Wochen. Dieser Datenschnitt erfolgte gemäß SAP und wurde auch für die Zulassung von Pegcetacoplan herangezogen. Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Pegcetacoplan wird auf Basis von diesem Datenschnitt abgeleitet. Der zweite Datenschnitt erfolgte am 23.09.2020 für die Analyse der 32 Wochen Daten der *OLP*. Dieser Datenschnitt wird jedoch im Rahmen des Dossiers nicht dargestellt, da für diesen Datenschnitt kein Studienbericht vorliegt und der dritte Datenschnitt relativ zeitnah erfolgte. Der dritte Datenschnitt wurde am 06.11.2020 als finaler Datenabschluss der 16-wöchigen *RCP* durchgeführt und beinhaltet auch die 32-wöchige *OLP*. Dieser Datenschnitt wird für die 16 Wochen Daten der *RCP*, die Langzeitbeobachtung mit Pegcetacoplan während der *OLP* sowie die Umstellung von Eculizumab auf Pegcetacoplan während der *OLP* dargestellt.

Intervention und Vergleichstherapie

Nach einer Einweisung durch das Studienpersonal zur Anwendung von Pegcetacoplan, verabreichten sich die Patienten selbstständig 1.080 mg Pegcetacoplan s. c. zweimal wöchentlich. Während der *Run-In-Phase* wurde Pegcetacoplan zusätzlich zur gegenwärtigen verschriebenen Eculizumab-Behandlung angewendet. In der *RCP* erfolgte je nach Randomisierung die Monotherapie mit Pegcetacoplan bzw. Eculizumab. Die Vergleichstherapie der *RCP* bestand aus einer Weiterführung der verschriebenen Dosis von verabreichtem Eculizumab. Der *RCP* folgte eine *OLP*, in welcher sich Patienten im Pegcetacoplan-Arm weiterhin Pegcetacoplan zweimal wöchentlich verabreichten. Patienten, die in der *RCP* auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, wechselten in der *OLP* nach einer 4-wöchigen *OLP Run-In-Time* von einer Kombinationstherapie (Pegcetacoplan + Eculizumab) zur Monotherapie mit Pegcetacoplan.

Der *OLP* folgte eine *Follow-Up-Phase* oder eine freiwillige *OLE-Studie* unter Pegcetacoplan-Behandlung.

Eine Dosisescalation auf ein verkürztes Intervall kann auf die Gabe von Pegcetacoplan alle drei Tage erfolgen, wenn ein Patient einen erhöhten LDH-Wert von mehr als dem zweifachen der oberen Normgrenze zeigte. Bei zwei Patienten trat dieser Fall im Rahmen der *RCP* auf. Bei 13 weiteren Patienten erfolgte die Dosisescalation während der *OLP*.

In die PEGASUS-Studie wurden erwachsene PNH-Patienten mit einem Hb-Wert < 10,5 g/dl unter einer mindestens 3-monatigen stabilen Vortherapie mit Eculizumab eingeschlossen. Die Dauer der Vorbehandlung mit Eculizumab war zwischen den beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Die zulassungskonforme Dosierung von Eculizumab (900 mg alle zwei Wochen) [71] erhielten im randomisierten Pegcetacoplan-Arm 63,4 % der Patienten und im randomisierten Eculizumab-Arm 76,9 % der Patienten. Insgesamt 29,3 % der Patienten im randomisierten Pegcetacoplan-Arm und 23,1 % der Patienten im Eculizumab-Arm erhielten 1.200 mg Eculizumab alle zwei Wochen, was der Empfehlung der Onkopedia Leitlinie Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie der DGHO bei Hinweisen auf Durchbruchhämolysen entspricht [16]. Folglich erhielten 92,7 % der Patienten im randomisierten Pegcetacoplan-Arm und alle Patienten im randomisierten Eculizumab-Arm die zulassungs- oder leitlinienkonforme Eculizumab-Dosis. Diese individuell verschriebene Eculizumab-Dosis vor Studienbeginn wurde während der PEGASUS-Studie in der *Run-In-Phase* und im randomisierten Eculizumab-Arm in der *RCP* sowie in der *Run-In-Time* der *OLP* fortgesetzt.

Beschreibung der Studienpopulation

Das Screening der PEGASUS-Studie umfasste 81 Patienten. Davon wurden 80 Patienten in die *Run-In-Phase* eingeschlossen. Alle Patienten haben erfolgreich die *Run-In-Phase* durchlaufen und wurden zu Beginn der *RCP* entweder dem Pegcetacoplan-Arm (n = 41) oder dem Eculizumab-Arm (n = 39) randomisiert zugeordnet. Im Pegcetacoplan-Arm der ITT-Population schlossen 38 der 41 Patienten die *RCP* ab. Drei Patienten haben die Studie aufgrund eines *Unerwünschten Ereignis* abgebrochen. Im Eculizumab-Arm haben alle 39 Patienten die *RCP* abgeschlossen.

Die *OLP* haben 35 der 38 Patienten im randomisierten Pegcetacoplan-Arm und 32 der 39 Patienten im randomisierten Eculizumab-Arm abgeschlossen. Die Gründe des Studienabbruchs während der *OLP* waren:

- Randomisierter Pegcetacoplan-Arm: *Unerwünschte Ereignisse* (n = 2), Arztentscheidung (n = 1; der Abbruchgrund war eigentlich eine Zytopenie, diese falsche Zuordnung konnte allerdings aufgrund des bereits geschlossenen Studienzentrums nicht mehr korrigiert werden)
- Randomisierter Eculizumab-Arm: *Unerwünschte Ereignisse* (n = 7)

Das mediane Alter war zwischen beiden Behandlungsarmen mit 50,2 Jahren im Pegcetacoplan-Arm und 47,3 Jahren im Eculizumab-Arm ähnlich. Der Großteil der Patienten war jünger als 65 Jahre (78,8 %). Die Mehrzahl der Patienten in beiden Behandlungsarmen war weiblich (Pegcetacoplan-Arm: 65,9 % vs. Eculizumab-Arm: 56,4 %). In beiden Behandlungsarmen war mehr als die Hälfte der Patienten kaukasischer Ethnizität

(Pegcetacoplan-Arm: 58,5 % vs. Eculizumab-Arm: 64,1 %) gefolgt von asiatischer (Pegcetacoplan-Arm: 12,2 % vs. Eculizumab-Arm: 17,9 %) und afroamerikanischer (Pegcetacoplan-Arm: 4,9 % vs. Eculizumab-Arm: 0 %) Ethnizität. In beiden Behandlungsarmen gab es einen hohen Anteil an Patienten mit nicht berichteter Ethnizität (Pegcetacoplan-Arm: 24,4 % vs. Eculizumab-Arm: 15,4 %), was auf dem in einigen Ländern herrschenden Verbot der Erfassung dieses Stratifikationsmerkmals beruhte. Ungefähr die Hälfte der Patienten wurde in Studienzentren der Europäischen Union (EU) sowie Großbritannien rekrutiert. Die andere Hälfte wurde in Studienzentren in Nordamerika sowie dem asiatischen Raum rekrutiert. Doppelt so viele Patienten aus dem asiatischen Raum wurden im Eculizumab-Arm (n = 12) im Vergleich zum Pegcetacoplan-Arm (n = 6) rekrutiert. Im Pegcetacoplan-Arm war hingegen der Anteil an Patienten aus der EU (n = 25) höher als im Eculizumab-Arm (n = 19). Der Anteil an Patienten aus Nordamerika war zwischen den Gruppen vergleichbar. Die Physiognomie der Patienten innerhalb der Behandlungsarme war sowohl für das Gewicht (Pegcetacoplan-Arm: 75,86 kg vs. Eculizumab-Arm: 74,60 kg) und die Größe (Pegcetacoplan-Arm: 167,72 cm vs. Eculizumab-Arm: 169,06 cm) als auch für den daraus abgeleiteten Body-Mass-Index (BMI) (Pegcetacoplan-Arm: 26,4 kg/m² vs. Eculizumab-Arm: 25,9 kg/m²) vergleichbar (Tabelle 4-11).

Die mittlere Zeit seit der Diagnose von PNH bis zum Screening war im Pegcetacoplan-Arm kürzer als im Eculizumab-Arm (8,74 Jahre vs. 11,68 Jahre). Im Gegensatz dazu war die Zeit unter Behandlung von Eculizumab bis zur *Run-In-Phase* im Pegcetacoplan-Arm etwas länger als im Eculizumab-Arm (1.868,3 Tage vs. 1.745,9 Tage) (Tabelle 4-11).

Die durchschnittliche Anzahl an Transfusionen in den zwölf Monaten vor dem Start der *Run-In-Phase* war zwischen beiden Behandlungsarmen ähnlich. (Tabelle 4-11). Insgesamt erhielten in diesem Zeitraum 55 % der Patienten vier oder mehr Transfusionen, wobei der Anteil im Eculizumab-Arm etwas höher als im Pegcetacoplan-Arm (59 % vs. 51,2 %) ist [7].

Der Hb-Wert zu Baseline war zwischen den Behandlungsarmen ähnlich (Pegcetacoplan-Arm: 8,69 g/dl vs. Eculizumab-Arm: 8,68 g/dl). Der LDH-Wert zu Baseline war im Eculizumab-Arm etwas höher als im Pegcetacoplan-Arm (308,64 U/l vs. 257,48 U/l). Die Thrombozytenzahl zum Screening war im Pegcetacoplan-Arm (166.600/mm³) höher als im Eculizumab-Arm (146.900/mm³). Die FACIT-Fatigue-Skala zu Baseline war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (Pegcetacoplan-Arm: 32,16 vs. Eculizumab-Arm: 31,55) (Tabelle 4-11).

Screening und Studieneinschluss

Einschlusskriterien

Für die Studie waren sowohl weibliche als auch männliche Patienten mit einem Mindestalter von 18 Jahren zugelassen, bei denen eine mittels Durchflusszytometrie bestätigte PNH vorlag. Es wurden PNH-Patienten mit einem Hb-Wert < 10,5 g/dl unter einer mindestens 3-monatigen stabilen Vorthherapie mit Eculizumab eingeschlossen. Zusätzlich musste zum Screening die absolute Retikulozytenzahl mehr als das einfache der oberen Normalgrenze betragen und die Thrombozytenzahl oberhalb von 50.000/mm³ sowie die absolute Neutrophilenzahl oberhalb von 500/mm³ liegen.

Ausschlusskriterien

Patienten, welche Substitutionen von Eisen, Folsäure, Vitamin B12 und Erythropoetin in einer schwankenden Dosierung in den vier Wochen vor dem Screening erhielten, ebenso wie Patienten mit einer vererbten Störung des Komplementsystems oder einer Knochenmarkstransplantation wurden von der Studie ausgeschlossen. Weiterhin wurden Patienten mit aufgetretenen Herzerkrankungen wie Myokardinfarkten, Bypass der Koronararterie oder Stents nicht zur Studie zugelassen.

Patientenrelevante Endpunkte

Primärer Endpunkt

Das Ziel war es, die Wirksamkeit und Sicherheit von Pegcetacoplan gegenüber Eculizumab bei erwachsenen PNH-Patienten mit einem Hb-Wert < 10,5 g/dl unter einer mindestens 3-monatigen stabilen Vortherapie mit Eculizumab zu untersuchen. Der primäre Endpunkt war die *Veränderung des Hb-Wertes*.

Sekundäre Endpunkte

Sekundäre Endpunkte waren die *Transfusionsfreiheit*, weitere *Hämoglobinwert-assoziierte Endpunkte* (*Hb-Ansprechen*, *Hb-Wert-Normalisierung*) sowie *Retikulozytenzahl-assoziierte Endpunkte* (*Veränderung der Retikulozytenzahl*, *Retikulozytenzahl-Normalisierung*). Die Endpunkte *LDH-Wert*, *FACIT-Fatigue-Skala*, *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* sowie *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen*, *LASA-Skala* und *Unerwünschte Ereignisse* inkl. Todesfälle, *Anzahl an thrombotischen Ereignissen und kardiovaskulären Ereignissen* sowie *Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen* zählten ebenfalls zu den sekundären Endpunkten.

Sicherheit – Pharmakokinetik- und Pharmakodynamik-Endpunkte

Des Weiteren wurden in der PEGASUS-Studie Endpunkte zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik erhoben.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

In die PEGASUS-Studie wurden 81 PNH-Patienten in 44 Studienzentren aus elf Ländern in Europa, Australien, Nordamerika und Asien eingeschlossen. Die Mehrzahl der Patienten wurde in Europa (Deutschland, Belgien, Frankreich, Spanien, Vereinigtes Königreich) rekrutiert (n = 44, 54,3 %), darunter befanden sich elf Patienten aus Deutschland (13,6 %). Zudem war ein hinreichend großer Anteil der Patienten kaukasischer Ethnizität (61 %). Subgruppenanalysen zum Merkmal Region (Europa vs. Andere) ergaben keinen Hinweis auf regionsbedingte Effektmodifikation (Abschnitt 4.3.1.3.2). Zudem liegen keine Hinweise auf pharmakodynamische oder pharmakokinetische Unterschiede zwischen einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland vor, die von Relevanz für die Studienergebnisse erscheinen.

Die Studienpopulation der PEGASUS-Studie umfasst PNH-Patienten unter einer mindestens 3-monatigen stabilen Vorbehandlung mit Eculizumab, der auch als Komparator eingesetzt wird. Dieser C5-Inhibitor zählt neben Ravulizumab, ebenfalls ein C5-Inhibitor, zur Standardtherapie von symptomatischen Patienten mit hämolytischer Anämie gemäß der Onkopedia Leitlinie Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie der DGHO [16]. Ravulizumab nimmt seit seiner Zulassung im Jahr 2019 einen zunehmend höheren Stellenwert bei der Behandlung dieser Patienten ein. Daten zum deutschen Versorgungskontext aus einer Krankenkassenanalyse anhand der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef) zeigen, dass bereits fünf Monate nach der Verfügbarkeit in Deutschland etwa 40 % der C5-Inhibitor behandelten Patienten unter Ravulizumab-Behandlung sind [72]. Anhand von Marktdaten der Firma Alexion waren es Ende 2020 bereits 70 % der mit einem C5-Inhibitor behandelten Patienten, die Ravulizumab erhielten [105]. Dieser Anteil von 70 % wurde in einer 2021 durchgeführten Burden of Illness-Studie mittels Patientenbefragung bestätigt [67]. In die Studienpopulation der PEGASUS-Studie wurden jedoch ausschließlich PNH-Patienten mit einer Eculizumab-Vorbehandlung eingeschlossen, da zum Zeitpunkt des Studiendesigns der PEGASUS-Studie Ravulizumab noch nicht zugelassen war. Ravulizumab und Eculizumab weisen den gleichen Wirkmechanismus auf und das Auftreten von PNH-assoziierten Symptomen, wie Fatigue und Anämie, ist unabhängig von der Wahl der C5-Inhibitorbehandlung [20]. Auch gemäß Nutzenbewertung durch den G-BA und das IQWiG sind die beiden C5-Inhibitoren als gleichwertig zu betrachten [42]. Die Vorbehandlung mit Eculizumab und dessen Einsatz als Komparator in der PEGASUS-Studie kann daher stellvertretend für beide verfügbaren C5-Inhibitoren betrachtet werden. Die Studienpopulation der PEGASUS-Studie spiegelt vor diesem Hintergrund den deutschen Versorgungskontext wider.

In die PEGASUS-Studie wurden ausschließlich erwachsene PNH-Patienten eingeschlossen. Die Studienpopulation entspricht damit den Daten zum deutschen Versorgungskontext der InGef-Forschungsdatenbank, die zeigen, dass die Erkrankung vorwiegend Erwachsene betrifft [72]. Das mittlere Alter der Patienten lag in der PEGASUS-Studie bei 48,8 Jahren. Im Vergleich dazu ist das mittlere Alter der prävalenten PNH-Patienten im Jahr 2019 basierend auf der InGef-Forschungsdatenbank 53,8 Jahre, womit der deutsche Versorgungsalltag ein sehr ähnliches Altersspektrum widerspiegelt. Im Gegensatz zur Studienpopulation mit einem höheren Anteil an Frauen (61,9 % vs. 38,1 %) gibt es im deutschen Versorgungsalltag basierend auf der InGef-Forschungsdatenbank von 2019 mehr prävalente Männer als Frauen (59,4 % vs. 40,6 %). Da jedoch kein geschlechtsspezifischer Unterschied im Behandlungserfolg innerhalb der PEGASUS-Studie festgestellt wurde (Abschnitt 4.3.1.3.2), birgt dieser Umstand kein Verzerrungspotential.

In der Gesamtschau kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheiten, die generell mit der Übertragbarkeit klinischer Daten einhergehen, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

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 4-12: 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			
PEGASUS (APL2-302)	ja	ja	nein	nein	ja	ja	hoch
Quelle: Studienprotokoll 2019 [5], Statistischer Analyseplan 2019 [6], Studienbericht 2020 [7], Studienbericht 2021 [8], Statistische Nachberechnungen 2021 [9], ClinicalTrials.gov 2020 [10], EU Clinical Trials Register 2020 [11], WHO 2020 [12], WHO 2020 [13], Hillmen et al. 2021 [14]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der PEGASUS-Studie handelt es sich um eine randomisierte (1:1), zweiarmige, offene, aktiv-kontrollierte Phase III-Studie, bei der die 16-wöchige RCP zur Ableitung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Pegcetacoplan herangezogen wird. Die randomisierte Zuteilung der Studienteilnehmer auf die beiden Behandlungsarme Pegcetacoplan vs. Eculizumab (Verhältnis von 1:1) erfolgte unter Berücksichtigung der Anzahl an EK-Transfusionen innerhalb von zwölf Monaten vor Tag -28 (< 4 ; ≥ 4) und der Thrombozytenzahl beim Screening ($< 100.000/\text{mm}^3$; $\geq 100.000/\text{mm}^3$).

Die Verdeckung der Gruppenzugehörigkeit zu den Behandlungsarmen erfolgte zentralisiert durch ein interaktives Antwort-System nach der *Run-In-Phase*. Während der *Run-In-Phase* hat kein Patient die Studie abgebrochen. Es ist daher durch die *Run-In-Phase* keine Auswahlverzerrung abzuleiten. Weiterhin entspricht die Dauer der *Run-In-Phase* der Zeit bis zum Erreichen des therapeutisch wirksamen Spiegels von Pegcetacoplan. Aufgrund des offenen Studiendesigns waren die Patienten sowie die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen nicht verblindet. Eine Verblindung wäre nicht zielführend gewesen, da eine Placeboinfusion für die Patienten belastend gewesen wäre und die Vorteile der Unabhängigkeit der Infusion, die Pegcetacoplan bietet, wäre dadurch nicht bewertbar gewesen.

Ein Abgleich des Studienprotokolls mit dem Studienbericht, dem SAP, den statistischen Nachberechnungen, den Einträgen in Datenbanken zu klinischen Studien und den Veröffentlichungen zur PEGASUS-Studie, ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung [5-14]. Im Studienbericht sind der Patientenfluss und die Methodik transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene aufgrund des offenen Studiendesigns als potenziell *hoch* verzerrt eingestuft.

Die Daten aus der anschließenden 32-wöchigen, einarmigen *OLP* der PEGASUS-Studie sind aufgrund des offenen und nicht-kontrollierten Designs als potenziell *hoch* verzerrt anzusehen und werden im vorliegenden Dossier supportiv dargestellt.

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 4-13: Matrix der Endpunkte in der eingeschlossenen *RCT* mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Nutzendimension	Endpunkte	Darstellung
PEGASUS (APL2-302)	Mortalität	Todesfälle	nein ^a
	Morbidität	Transfusionsfreiheit	ja
		Hämoglobinwert-assoziierte Endpunkte: • Veränderung des Hb-Wertes • Hb-Ansprechen • Hb-Wert-Normalisierung	ja
		Retikulozytenzahl-assoziierte Endpunkte: • Veränderung der Retikulozytenzahl • Retikulozytenzahl-Normalisierung	ja
		Veränderung des LDH-Wertes	ja
		FACIT-Fatigue-Skala • Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores • Verbesserung/Verschlechterung des FACIT-Fatigue-Scores um eine MCID von ≥ 3 Punkten • Ergänzende Analysen: Verbesserung/Verschlechterung des FACIT-Fatigue-Scores um ≥ 15 % der Skalenspannweite (≥ 8 Punkte)	ja

Studie	Nutzendimension	Endpunkte	Darstellung
		<i>EORTC QLQ-C30 Symptomskalen</i> • Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores • Verbesserung/Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores um eine MCID von ≥ 10 Punkten • Ergänzende Analysen: Verbesserung/Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores um ≥ 15 % der Skalenspannweite (≥ 15 Punkte)	ja
	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	<i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i> • Veränderung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores • Verbesserung/Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores um eine MCID von ≥ 10 Punkten • Ergänzende Analysen: Verbesserung/Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores um ≥ 15 % der Skalenspannweite (≥ 15 Punkte)	ja
		<i>LASA-Skala</i> • Veränderung des LASA-Scores von Baseline bis Woche 16 • Verbesserung/Verschlechterung des LASA-Scores um ≥ 15 % der Skalenspannweite (Gesamtscore: ≥ 45 Punkte, Item: ≥ 15 Punkte)	ja
	Sicherheit	<i>Gesamtraten der UE</i> • UE, differenziert nach Schweregrad • SUE • UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten • UE, die zum Tod führten <i>Gesamtraten der UE, ohne krankheitsbezogene Ereignisse</i> • Jegliche, Schwere UE, SUE <i>Detaildarstellung der UE nach SOC und PT</i> • UE mit einer Inzidenz ≥ 10 % (Jegliche UE) bzw. ≥ 5 % (Schwere UE, SUE) in mindestens einem Studienarm • UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten • UE, die zum Tod führten	ja

Studie	Nutzendimension	Endpunkte	Darstellung
		<i>UE von besonderem Interesse</i> • differenziert nach Schweregrad • <i>SUE</i> <i>Anzahl an thrombotischen und kardiovaskulären Ereignissen</i> • <i>Anzahl an thrombotischen Ereignissen</i> • <i>Anzahl an kardiovaskulären Ereignissen</i> <i>Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen</i> • <i>Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen</i>	
a: Endpunkt wird im Rahmen der Nutzendimension <i>Sicherheit</i> dargestellt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

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

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

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

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.

4.3.1.3.1.1 Morbidität – RCT

4.3.1.3.1.1.1 Transfusionsfreiheit – RCT

Tabelle 4-14: Operationalisierung von *Transfusionsfreiheit*

Studie	Operationalisierung
PEGASUS (APL2-302)	Zur Bestimmung der <i>Transfusionsfreiheit</i> wurde in der PEGASUS-Studie für jeden Patienten die Anzahl an Transfusionen im eCRF dokumentiert (Tabelle 4-99). Gemäß Studienprotokollvorgaben wurde eine Transfusion bei Patienten ohne PNH-assoziierte Symptome ab einem Hb-Wert von < 7 g/dl bzw. bei Patienten mit PNH-assoziierten Symptomen ab einem Hb-Wert von < 9 g/dl verabreicht [5]. Der Prüfarzt konnte unter diesen Voraussetzungen eine Transfusion mit Vollblut, Erythrozytenkonzentraten oder anderen Bluttransfusionen anordnen. Im Rahmen der PEGASUS-Studie wurden jedoch ausschließlich Erythrozytenkonzentrate verabreicht, sodass sich die folgenden Aussagen zur Anzahl an Transfusionen ausschließlich auf EK-Transfusionen beziehen. Im vorliegenden Dossier wird für den Endpunkt <i>Transfusionsfreiheit</i> die folgende Auswertung in der ITT-Population dargestellt: - Anzahl an Patienten ohne EK-Transfusionen während der RCP (Tag 1 bis Woche 16) <u>Datenanalyse der RCP</u> Alle Auswertungen für die RCP erfolgen auf Basis der ITT-Population. Die Ergebnisse werden für zwei Datenschnitte dargestellt: - Datenschnitt: 24.02.2020 - Datenschnitt: 06.11.2020 Die Auswertung erfolgt unzensiert. Für die <i>Transfusionsfreiheit</i> werden zu Woche 16 die folgenden statistischen Maße herangezogen, die mittels exaktem Test nach Fisher berechnet wurden: - n/N (%) - OR inkl. 95 %-KI - RR inkl. 95 %-KI - RD inkl. 95 %-KI - p-Wert Nähere Angaben zu den verwendeten Modellen und statistischen Maßen sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen. <u>Weitere Analysen</u> Ergänzend wird die <i>Transfusionsfreiheit</i> während der <i>Run-In-Phase</i> (Tag -28 bis Tag 1) dargestellt, um zu untersuchen, ob eventuelle Effektunterschiede bereits vor der Randomisierung (an Tag 1) auftraten. Die Analyse basiert ebenfalls auf der ITT-Population und erfolgt auf Basis des Datenschnittes vom 24.02.2020. Die verwendeten Modelle und statistischen Maße sind konsistent mit der Datenanalyse der RCP. Nähere Angaben zu den verwendeten Modellen und statistischen Maßen sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen. Zudem werden Analysen für die <i>Transfusionsfreiheit</i> zur OLP durchgeführt, um die langfristige Wirksamkeit von Pegcetacoplan zu untersuchen. Diese Analysen werden für den Datenschnitt vom 06.11.2020 dargestellt und basieren auf der Completer-Population. Die Analyse und Darstellung der Ergebnisse erfolgt nicht komparativ und wird für Patienten, die in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden (Pegcetacoplan-Arm) und für Patienten, die in der RCP auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden (Eculizumab-Arm), getrennt dargestellt. Für Patienten aus dem Eculizumab-Arm werden die Ergebnisse der RCP den Ergebnissen der OLP gegenübergestellt. Die Analysezeiträume für die beiden Behandlungsarme sind wie folgt:

Studie	Operationalisierung
	• Pegcetacoplan-Arm ^a: ◦ Woche 17 bis Woche 48 (32 Wochen) • Eculizumab-Arm ^b: ◦ Baseline bis Tag 1 (4 Wochen, Kombinationstherapie Pegcetacoplan + Eculizumab) ^c ◦ Tag 1 bis Woche 16 (16 Wochen, Monotherapie Eculizumab) ^d ◦ Woche 17 bis Woche 20 (4 Wochen, Kombinationstherapie Pegcetacoplan + Eculizumab) ^e ◦ Woche 21 bis Woche 36 (16 Wochen, Monotherapie Pegcetacoplan) ^f Die Beschreibung der <i>Transfusionsfreiheit</i> während der <i>OLP</i> erfolgt deskriptiv unter Angabe von n/N (%). Detaillierte Angaben zu den weiteren Analysen sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen. a: Randomisierter Pegcetacoplan-Arm: Der 32-wöchige Zeitraum der <i>OLP</i> von Woche 17 bis Woche 48 wird betrachtet und umfasst die Monotherapie mit Pegcetacoplan (Abbildung 4-1). b: Randomisierter Eculizumab-Arm: Der 20-wöchige Zeitraum von Woche 17 bis Woche 36 der <i>OLP</i> wird betrachtet und mit dem Zeitraum der 4-wöchigen <i>Run-In-Phase</i> und 16-wöchigen <i>RCP</i> verglichen (Abbildung 4-1). c: Der Zeitraum von Baseline bis Tag 1 beschreibt die <i>Run-In-Phase</i>. d: Der Zeitraum von Tag 1 bis Woche 16 beschreibt die <i>RCP</i>. e: Der Zeitraum von Woche 17 bis Woche 20 beschreibt die <i>OLP Run-In-Time</i>. f: Der Zeitraum von Woche 21 bis Woche 36 beschreibt einen Abschnitt der <i>OLP</i>. Quelle: Studienprotokoll 2019 [5]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die *Transfusionsfreiheit* 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
PEGASUS (APL2-302)	hoch	nein	ja	ja	ja	niedrig
Quelle: Studienprotokoll 2019 [5], Statistischer Analyseplan 2019 [6], Studienbericht 2020 [7], Studienbericht 2021 [8], Statistische Nachberechnungen 2021 [9], ClinicalTrials.gov 2020 [10], EU Clinical Trials Register 2020 [11], WHO 2020 [12], WHO 2020 [13], Hillmen et al. 2021 [14]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die *Transfusionsfreiheit* wurde in der PEGASUS-Studie anhand der Anzahl dokumentierter Transfusionen bestimmt. Im Rahmen der Studie war eine Verabreichung von Transfusionen nur bei Vorliegen von objektiven, vorabdefinierten Kriterien zulässig (bei Patienten ohne PNH-assoziierte Symptome ab einem Hb-Wert von < 7 g/dl bzw. bei Patienten mit Symptomen ab einem Hb-Wert von < 9 g/dl). Die Erhebung des Endpunktes *Transfusionsfreiheit* ist somit insgesamt als valide zu bewerten.

Bei der 16-wöchigen *RCP* der PEGASUS-Studie, die zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Pegcetacoplan herangezogen wird, handelt es sich um eine randomisierte (1:1), zweiarmige, aktiv-kontrollierte Studienphase. Ein Abgleich des Studienprotokolls mit dem Studienbericht, dem SAP, den statistischen Nachberechnungen, den Einträgen in Datenbanken zu klinischen Studien und den Veröffentlichungen zur PEGASUS-Studie, ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung [5-14]. Im Studienbericht sind der Patientenfluss und die Methodik transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden adäquate statistische Verfahren verwendet und die Analysen zur *Transfusionsfreiheit* wurden innerhalb der ITT-Population durchgeführt, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wurde für den Endpunkt somit adäquat umgesetzt. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Aufgrund des Vorliegens definierter Regeln bzw. objektiver Kriterien zur Verabreichung von Transfusionen kann eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung ausgeschlossen werden. Zusammenfassend ist das Verzerrungspotenzial des Endpunktes *Transfusionsfreiheit* als *niedrig* zu bewerten.

Die Daten aus der anschließenden 32-wöchigen, einarmigen *OLP* der PEGASUS-Studie sind aufgrund des offenen und nicht-kontrollierten Designs als potenziell *hoch* verzerrt anzusehen und werden im vorliegenden Dossier supportiv dargestellt.

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

TransfusionsfreiheitTabelle 4-16: Ergebnisse für den Endpunkt *Transfusionsfreiheit* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Ecilizumab	Pegcetacoplan vs. Ecilizumab			
	Patienten mit Ereignis ^a n/N (%) ^b [95 %-KI]		OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD [95 %-KI] ^c	p- Wert ^c
Datenschnitt 24.02.2020						
Woche 16	35/41 (85,4) [70,8; 94,4]	6/39 (15,4) [5,9; 30,5]	32,08 [9,40; 109,49]	5,55 [2,63; 11,71]	70,0 [51,8; 88,1]	<0,0001
Datenschnitt 06.11.2020						
Woche 16	34/41 (82,9) [67,9; 92,8]	6/39 (15,4) [5,9; 30,5]	26,71 [8,12; 87,90]	5,39 [2,55; 11,40]	67,5 [48,9; 86,2]	<0,0001
a: Bei den verabreichten Transfusionen handelt es sich ausschließlich um EK-Transfusionen. b: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. c: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Während der 4-wöchigen kombinierten *Run-In-Phase* traten keine signifikanten Unterschiede in der *Transfusionsfreiheit* zwischen den Behandlungsarmen auf. Effektunterschiede zu Beginn der RCP können somit ausgeschlossen werden (Anhang 4-G).

Zum Datenschnitt vom 24.02.2020 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Transfusionsfreiheit* zu Woche 16 im Pegcetacoplan-Arm 35 Ereignisse (85,4 %) und im Ecilizumab-Arm sechs Ereignisse (15,4 %). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Relative Risiko ein signifikanter Unterschied zugunsten des Pegcetacoplan-Arms (RR = 5,55 [2,63, 11,71]; $p < 0,0001$) (Tabelle 4-16).

Zum Datenschnitt vom 06.11.2020 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Transfusionsfreiheit* zu Woche 16 im Pegcetacoplan-Arm 34 Ereignisse (82,9 %) und im Ecilizumab-Arm sechs Ereignisse (15,4 %). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Relative Risiko ein signifikanter Unterschied zugunsten des Pegcetacoplan-Arms (RR = 5,39 [2,55, 11,40]; $p < 0,0001$) (Tabelle 4-16).

Während der 32-wöchigen OLP waren 81,6 % der Patienten, die in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden und somit durchgehend für 48 Wochen mit Pegcetacoplan behandelt wurden, transfusionsfrei. Damit kann eine langfristige Stabilität des Behandlungseffektes gezeigt werden (Anhang 4-G).

Bei Patienten, die in der RCP auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, waren während der 16-wöchigen RCP nur 16,7 % der Patienten transfusionsfrei. Nach der Umstellung der Therapie (4-wöchige Kombinationstherapie) auf eine Monotherapie mit Pegcetacoplan in der OLP waren hingegen 80,6 % der Patienten über einen Zeitraum von 16 Wochen transfusionsfrei (Anhang 4-G).

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.

Der Bewertung liegt nur eine RCT (PEGASUS-Studie) zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar. Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.1.2 Hämoglobinwert-assoziierte Endpunkte – RCT

Tabelle 4-17: Operationalisierung der Hämoglobinwert-assoziierten Endpunkte

Studie	Operationalisierung
PEGASUS (APL2-302)	Zur Bestimmung des Hb-Wertes wurden in der PEGASUS-Studie Blutproben zu allen Studienvisiten genommen (Tabelle 4-99). Der Hb-Wert wurde mittels Laboranalysen photometrisch in einem zentralen Studienlabor bestimmt [5]. Im vorliegenden Dossier werden für die <i>Hämoglobinwert-assoziierten Endpunkte</i> die folgenden Auswertungen dargestellt: • <i>Veränderung des Hb-Wertes</i> von Baseline bis Woche 16 • <i>Hb-Ansprechen</i>: Anstieg des Hb-Wertes von Baseline bis Woche 16 um ≥ 1 g/dl • <i>Hb-Wert-Normalisierung</i>: Anzahl an Patienten mit einem Hb-Wert höher als die untere geschlechtsspezifische Normgrenze ²⁰ in Woche 16 <u>Datenanalyse der RCP</u> Alle Auswertungen für die RCP erfolgen auf Basis der ITT-Population. Die Ergebnisse werden für zwei Datenschnitte dargestellt: • Datenschnitt: 24.02.2020 • Datenschnitt: 06.11.2020 Die Auswertung erfolgt unzensiert, d. h. es wird keine Zensierung der Daten von Studienteilnehmern vorgenommen, nachdem sie eine Transfusion erhalten haben. Für die <i>Veränderung des Hb-Wertes</i> werden zu Baseline und Woche 16 folgende Maße dargestellt: • n/N (%) • MW (SD)

²⁰ Die untere Normgrenze des Blut-Hb-Wertes liegt bei männlichen Erwachsenen bei 13,6 g/dl und bei weiblichen Erwachsenen bei 12,0 g/dl.

Studie	Operationalisierung
	Zudem wird die Veränderung von Baseline bis Woche 16 mittels MMRM modelliert und anhand der folgenden statistischen Maße dargestellt: • Veränderung des LS-Mean (SE) inkl. 95 %-KI • Differenz der LS-Mean-Veränderung (SE) (Pegcetacoplan vs. Eculizumab) inkl. 95 %-KI und p-Wert, Hedges'g inkl. 95 %-KI Für die Analyse der dichotomen Endpunkte <i>Hb-Ansprechen</i> und <i>Hb-Wert-Normalisierung</i> werden zu Woche 16 die folgenden statistischen Maße herangezogen, die mittels exaktem Test nach Fisher berechnet wurden: • n/N (%) • OR inkl. 95 %-KI • RR inkl. 95 %-KI • RD inkl. 95 %-KI • p-Wert Nähere Angaben zu den verwendeten Modellen und statistischen Maßen sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen. <u>Weitere Analysen</u> Ergänzend wird die <i>Veränderung des Hb-Wertes</i> während der <i>Run-In-Phase</i> (Tag -28 bis Tag 1) dargestellt, um zu untersuchen, ob eventuelle Effektunterschiede bereits vor der Randomisierung (an Tag 1) auftraten. Die Analyse basiert ebenfalls auf der ITT-Population und erfolgt auf Basis des Datenschnittes vom 24.02.2020. Die verwendeten Modelle und statistischen Maße sind konsistent mit der Datenanalyse der <i>RCP</i>. Nähere Angaben zu den verwendeten Modellen und statistischen Maßen sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen. Zudem werden Analysen für die <i>Veränderung des Hb-Wertes</i> zur <i>OLP</i> durchgeführt, um die langfristige Wirksamkeit von Pegcetacoplan zu untersuchen. Diese Analysen werden für den Datenschnitt vom 06.11.2020 dargestellt und basieren auf der Completer-Population. Die Analyse und Darstellung der Ergebnisse erfolgt nicht komparativ und wird für Patienten, die in der <i>RCP</i> auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden (Pegcetacoplan-Arm) und für Patienten, die in der <i>RCP</i> auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden (Eculizumab-Arm), getrennt dargestellt. Für Patienten aus dem Eculizumab-Arm werden die Ergebnisse der <i>RCP</i> den Ergebnissen der <i>OLP</i> gegenübergestellt. Die Analysezeiträume für die beiden Behandlungsarme sind wie folgt: • Pegcetacoplan-Arm ^a: ○ Baseline bis Woche 48 (52 Wochen) • Eculizumab-Arm ^b: ○ Baseline bis Tag 1 (4 Wochen, Kombinationstherapie Pegcetacoplan + Eculizumab) ^c ○ Tag 1 bis Woche 16 (16 Wochen, Monotherapie Eculizumab) ^d ○ Woche 17 bis Woche 20 (4 Wochen, Kombinationstherapie Pegcetacoplan + Eculizumab) ^e ○ Woche 21 bis Woche 36 (16 Wochen, Monotherapie Pegcetacoplan) ^f Die Beschreibung der <i>Veränderung des Hb-Wertes</i> während der <i>OLP</i> erfolgt deskriptiv unter Angabe des MW (SD). Detaillierte Angaben zu den weiteren Analysen sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen.

Studie	Operationalisierung
	a: Randomisierter Pegcetacoplan-Arm: Der 52-wöchige Behandlungszeitraum umfasst eine 4-wöchige <i>Run-In-Phase</i>, eine 16-wöchige <i>RCP</i> und eine anschließende 32-wöchige <i>OLP</i> (Abbildung 4-1). b: Randomisierter Eculizumab-Arm: Der 20-wöchige Zeitraum von Woche 17 bis Woche 36 der <i>OLP</i> wird betrachtet und mit dem Zeitraum der 4-wöchigen <i>Run-In-Phase</i> und 16-wöchigen <i>RCP</i> verglichen (Abbildung 4-1). c: Der Zeitraum von Baseline bis Tag 1 beschreibt die <i>Run-In-Phase</i>. d: Der Zeitraum von Tag 1 bis Woche 16 beschreibt die <i>RCP</i>. e: Der Zeitraum von Woche 17 bis Woche 20 beschreibt die <i>OLP Run-In-Time</i>. f: Der Zeitraum von Woche 21 bis Woche 36 beschreibt einen Abschnitt der <i>OLP</i>. Quelle: Studienprotokoll 2019 [5]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die *Hämoglobinwert-assoziierten Endpunkte* 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
PEGASUS (APL2-302)	hoch	ja	ja	ja	ja	niedrig
Quelle: Studienprotokoll 2019 [5], Statistischer Analyseplan 2019 [6], Studienbericht 2020 [7], Studienbericht 2021 [8], Statistische Nachberechnungen 2021 [9], ClinicalTrials.gov 2020 [10], EU Clinical Trials Register 2020 [11], WHO 2020 [12], WHO 2020 [13], Hillmen et al. 2021 [14]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Hb-Wert wurde für alle *Hämoglobinwert-assoziierten Endpunkte* in der PEGASUS-Studie anhand standardisierter Labormethoden im Rahmen der hämatologischen Untersuchung des Blutes des Patienten in einem zentralen Studienlabor bestimmt. Um die Normalisierung des Hb-Wertes zu beurteilen, wurde ein Normbereich bei erwachsenen Männern von 13,6 - 18,0 g/dl bzw. bei erwachsenen Frauen von 12,0 - 16,0 g/dl herangezogen. Die Untersuchung basiert auf einer quantitativen Methodik. Die Erhebung der *Hämoglobinwert-assoziierten Endpunkte* ist somit insgesamt als valide zu bewerten.

Bei der 16-wöchigen *RCP* der PEGASUS-Studie, die zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Pegcetacoplan herangezogen wird, handelt es sich um eine randomisierte (1:1), zweiarmige, aktiv-kontrollierte Studienphase. Ein Abgleich des Studienprotokolls mit dem Studienbericht, dem SAP, den statistischen Nachberechnungen, den Einträgen in Datenbanken zu klinischen Studien und den Veröffentlichungen zur PEGASUS-Studie, ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung [5-14]. Im Studienbericht sind der Patientenfluss und die Methodik transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden adäquate statistische Verfahren verwendet und die Analysen der *Hämoglobinwert-assoziierten Endpunkte* wurden innerhalb der ITT-Population durchgeführt, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wurde für den Endpunkt somit adäquat umgesetzt. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Zusammenfassend ist das Verzerrungspotenzial für die *Hämoglobinwert-assoziierten Endpunkte* als *niedrig* zu bewerten.

Die Daten aus der anschließenden 32-wöchigen, einarmigen *OLP* der PEGASUS-Studie sind aufgrund des offenen und nicht-kontrollierten Designs als potenziell *hoch* verzerrt anzusehen und werden im vorliegenden Dossier supportiv dargestellt.

Stellen Sie die Ergebnisse für die Hämoglobinwert-assoziierten Endpunkte für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

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

Veränderung des Hb-WertesTabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung des Hb-Wertes* von Baseline bis Woche 16 aus *RCT* mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan			Eculizumab			Pegcetacoplan vs. Eculizumab	
	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (g/dl)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (g/dl) [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (g/dl)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (g/dl) [95 %-KI] ^c	ΔLS-Mean (SE) (g/dl) [95 %-KI]; p-Wert ^c	Hedges'g (SE) [95 %-KI]
Datenschnitt 24.02.2020								
Baseline	41/41 (100,0)	8,69 (1,08)	/	39/39 (100,0)	8,68 (0,89)	/	/	/
Woche 16	37/41 (90,2)	11,54 (1,96)	2,66 (0,25) [2,16; 3,16]	38/39 (97,4)	8,58 (0,96)	-0,03 (0,26) [-0,55; 0,49]	2,69 (0,35) [1,99; 3,38]; <0,0001	1,86 (0,28) [1,31; 2,40]
Datenschnitt 06.11.2020								
Baseline	41/41 (100,0)	8,69 (1,08)	/	39/39 (100,0)	8,68 (0,89)	/	/	/
Woche 16	37/41 (90,2)	11,52 (1,98)	2,70 (0,25) [2,20; 3,20]	38/39 (97,4)	8,58 (0,96)	-0,04 (0,26) [-0,55; 0,48]	2,74 (0,34) [2,05; 3,42]; <0,0001	1,84 (0,28) [1,29; 2,38]
a: Anzahl an auswertbaren Studienteilnehmern für die Analyse mittels MMRM. b: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. c: Analyse basiert auf dem MMRM. Das Modell enthält feste kategoriale Effekte für die Behandlungsgruppe, die Studienvisite, Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Transfusions-Vorgeschichte und der Thrombozytenzahl) und die Interaktion zwischen Studienvisite und Behandlungsgruppe sowie die kontinuierliche, feste Kovariate des Hb-Wertes zu Baseline. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								

Während der 4-wöchigen kombinierten *Run-In-Phase* traten keine signifikanten Unterschiede in der *Veränderung des Hb-Wertes* zwischen den Behandlungsarmen auf. Effektunterschiede zu Beginn der *RCP* können somit ausgeschlossen werden (Anhang 4-G).

Zum Datenschnitt vom 24.02.2020 zeigte sich bei der Analyse des Endpunktes *Veränderung des Hb-Wertes* von Baseline bis Woche 16 eine Veränderung von 2,66 g/dl ($\pm 0,25$ g/dl) im Pegcetacoplan-Arm und von -0,03 g/dl ($\pm 0,26$ g/dl) im Eculizumab-Arm. Unter Pegcetacoplan kam es im Vergleich zu Eculizumab zu einer statistisch signifikanten Erhöhung des Hb-Wertes (Δ LS-Mean = 2,69 g/dl [1,99; 3,38]; $p < 0,0001$; Hedges'g = 1,86 [1,31; 2,40]; Tabelle 4-19).

Zum Datenschnitt vom 06.11.2020 zeigte sich bei der Analyse des Endpunktes *Veränderung des Hb-Wertes* von Baseline bis Woche 16 eine Veränderung von 2,70 g/dl ($\pm 0,25$ g/dl) im Pegcetacoplan-Arm und von -0,04 g/dl ($\pm 0,26$ g/dl) im Eculizumab-Arm. Unter Pegcetacoplan kam es im Vergleich zu Eculizumab zu einer statistisch signifikanten Erhöhung des Hb-Wertes (Δ LS-Mean = 2,74 g/dl [2,05; 3,42]; $p < 0,0001$; Hedges'g = 1,84 [1,29; 2,38]; Tabelle 4-19).

Verlaufsanalysen zum Hb-Wert

Im folgenden Abschnitt wird die langfristige Wirksamkeit von Pegcetacoplan auf den *Hb-Wert* dargestellt. Dafür werden die Ergebnisse der Patienten herangezogen, die bereits in der *RCP* auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, und in der *OLP* ihre Monotherapie mit Pegcetacoplan fortsetzten. Zudem werden Informationen zur Wirksamkeit der Pegcetacoplan-Behandlung auf den *Hb-Wert* in der Kohorte der Patienten, die zunächst Eculizumab erhalten haben, und in der anschließenden *OLP* auf die Behandlung mit Pegcetacoplan umgestellt wurden, gezeigt.

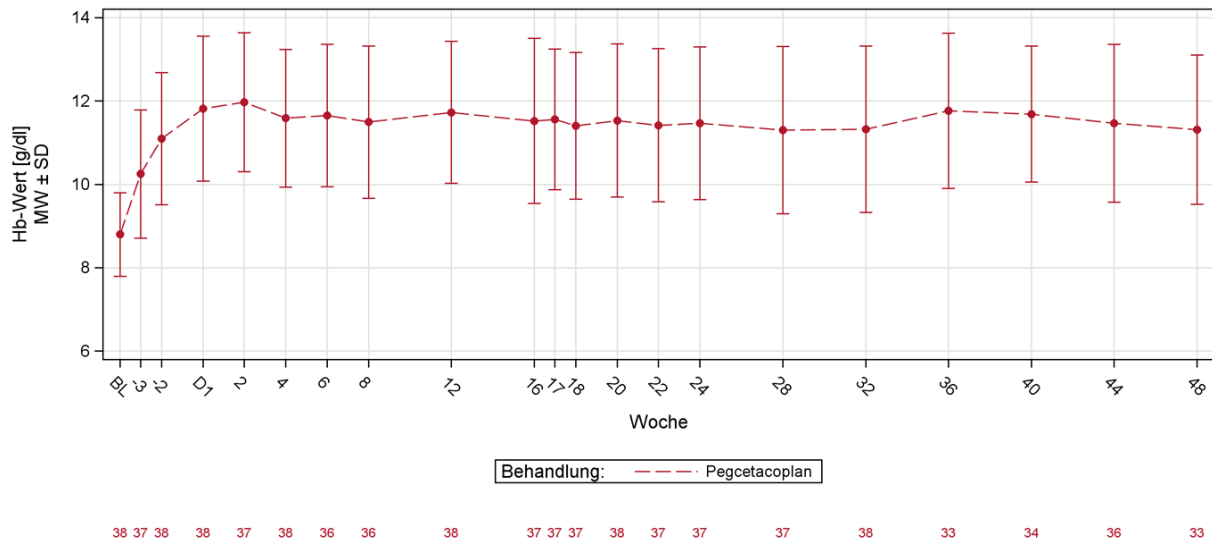


Abbildung 4-5: *Hb-Wert* von Patienten, die in der *RCP* auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, während des gesamten Studienverlaufs

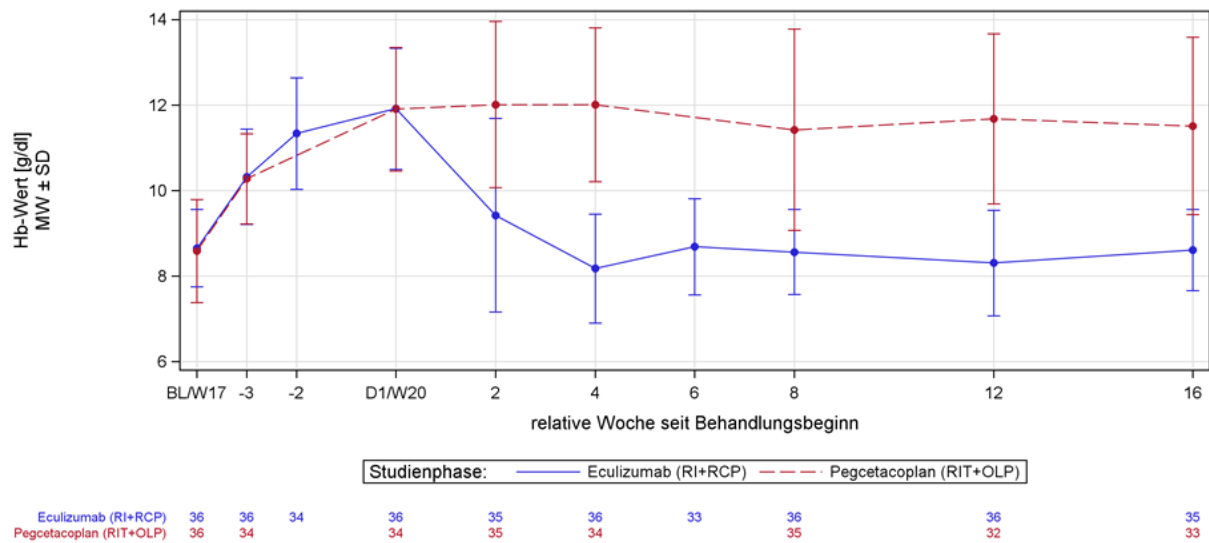
Analysepopulation: Completer-Population.

Die Darstellung erfolgt über den gesamten Studienzeitraum bis Woche 48 (Abbildung 4-1).

Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei Patienten, die bereits in der *RCP* auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, trat während der *RCP* eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline gezeigt anhand des *Hb-Wertes* auf. Während der anschließenden *OLP*, in der die Patienten weiterhin mit Pegcetacoplan behandelt wurden, blieb die zuvor gezeigte Verbesserung weiterhin stabil (Woche 16: $11,52 \pm 1,98$ g/dl vs. Woche 48: $11,31 \pm 1,79$ g/dl) (Abbildung 4-5). Die tabellarische Darstellung findet sich in Anhang 4-G.



Hb-Ansprechen

Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt *Hb-Ansprechen* zu Woche 16 aus *RCT* mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab			
	Patienten mit Ereignis ^a n/N (%) ^b [95 %-KI]		OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD [95 %-KI] ^c	p- Wert ^c
Datenschnitt 24.02.2020						
Woche 16	31/41 (75,6) [59,7; 87,6]	0/39 (0,0) [0,0; 9,0]	237,00 [13,37; 4.202,64]	60,00 [3,80; 947,95]	75,6 [60,0; 91,3]	<0,0001
Datenschnitt 06.11.2020						
Woche 16	31/41 (75,6) [59,7; 87,6]	2/39 (5,1) [0,6; 17,3]	57,35 [11,68; 281,63]	14,74 [3,78; 57,51]	70,5 [53,1; 87,8]	<0,0001
a: Das Hb-Ansprechen ist definiert als Anstieg des Hb-Wertes von Baseline bis Woche 16 um ≥ 1 g/dl. b: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. c: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Zum Datenschnitt vom 24.02.2020 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Hb-Ansprechen* zu Woche 16 im Pegcetacoplan-Arm 31 Ereignisse (75,6 %) und im Eculizumab-Arm keine Ereignisse (0,0 %). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Relative Risiko ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR = 60,00 [3,80; 947,95]; $p < 0,0001$) (Tabelle 4-20).

Zum Datenschnitt vom 06.11.2020 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Hb-Ansprechen* zu Woche 16 im Pegcetacoplan-Arm 31 Ereignisse (75,6 %) und im Eculizumab-Arm zwei Ereignisse (5,1 %). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Relative Risiko ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR = 14,74 [3,78; 57,51]; $p < 0,0001$) (Tabelle 4-20).

Hb-Wert-NormalisierungTabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt *Hb-Wert-Normalisierung* zu Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Ecuzumab	Pegcetacoplan vs. Ecuzumab			
	Patienten mit Ereignis ^a n/N (%) ^b [95 %-KI]		OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD [95 %-KI] ^c	p- Wert ^c
Datenschnitt 24.02.2020						
Woche 16	14/41 (34,1) [20,1; 50,6]	0/39 (0,0) [0,0; 9,0]	41,65 [2,38; 728,01]	27,62 [1,70; 447,75]	34,1 [17,1; 51,2]	<0,0001
Datenschnitt 06.11.2020						
Woche 16	14/41 (34,1) [20,1; 50,6]	0/39 (0,0) [0,0; 9,0]	41,65 [2,38; 728,01]	27,62 [1,70; 447,75]	34,1 [17,1; 51,2]	<0,0001
a: Die Hb-Wert-Normalisierung ist definiert als Anzahl an Patienten mit einem Hb-Wert höher als die untere geschlechtsspezifische Normgrenze ²¹ in Woche 16. b: Analysepopulation: ITT-Population, unzensurierte Daten. c: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Zu Studienbeginn befand sich der Hb-Wert in beiden Behandlungsarmen unterhalb des Normbereiches (Männer: 13,6 - 18,0 g/dl; Frauen: 12,0 - 16,0 g/dl). Auch zu Woche 16 lag in beiden Behandlungsarmen der mittlere Hb-Wert zu beiden Datenschnitten unterhalb des Normbereiches (11,52 g/dl im Pegcetacoplan-Arm, 8,58 g/dl im Ecuzumab-Arm) (Tabelle 4-19).

Zum Datenschnitt vom 24.02.2020 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Hb-Wert-Normalisierung* zu Woche 16 im Pegcetacoplan-Arm 14 Ereignisse (34,1 %) und im Ecuzumab-Arm keine Ereignisse (0,0 %). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Relative Risiko ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR = 27,62 [1,70; 447,75]; $p < 0,0001$) (Tabelle 4-21).

Zum Datenschnitt vom 06.11.2020 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Hb-Wert-Normalisierung* zu Woche 16 im Pegcetacoplan-Arm 14 Ereignisse (34,1 %) und im Ecuzumab-Arm keine Ereignisse (0,0 %). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Relative Risiko ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR = 27,62 [1,70; 447,75]; $p < 0,0001$) (Tabelle 4-21).

²¹ Die untere Normgrenze des Blut-Hb-Wertes liegt bei männlichen Erwachsenen bei 13,6 g/dl und bei weiblichen Erwachsenen bei 12,0 g/dl.

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.

Der Bewertung liegt nur eine RCT (PEGASUS-Studie) zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar. Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.3 Retikulozytenzahl-assoziierte Endpunkte – RCT

Tabelle 4-22: Operationalisierung der Retikulozytenzahl-assoziierten Endpunkte

Studie	Operationalisierung
PEGASUS (APL2-302)	Zur Bestimmung der Retikulozytenzahl wurden in der PEGASUS-Studie Blutproben zu allen Studienvisiten genommen (Tabelle 4-99). Die Retikulozytenzahl wurde mittels Durchflusszytometrie in einem zentralen Studienlabor bestimmt [5]. Im vorliegenden Dossier werden für die <i>Retikulozytenzahl-assoziierten Endpunkte</i> die folgenden Auswertungen dargestellt: • <i>Veränderung der Retikulozytenzahl</i> von Baseline bis Woche 16 • <i>Retikulozytenzahl-Normalisierung</i>: Anzahl an Patienten mit einer Retikulozytenzahl < obere Normgrenze²² in Woche 16 <u>Datenanalyse der RCP</u> Alle Auswertungen für die RCP erfolgen auf Basis der ITT-Population. Die Ergebnisse werden für zwei Datenschnitte dargestellt: • Datenschnitt: 24.02.2020 • Datenschnitt: 06.11.2020 Die Auswertung erfolgt unzensiert, d. h. es wird keine Zensierung der Daten von Studienteilnehmern vorgenommen, nachdem sie eine Transfusion erhalten haben. Für die <i>Veränderung der Retikulozytenzahl</i> werden zu Baseline und Woche 16 folgende Maße dargestellt: • n/N (%) • MW (SD) Zudem wird die Veränderung von Baseline bis Woche 16 mittels MMRM modelliert und anhand der folgenden statistischen Maße dargestellt: • Veränderung des LS-Mean (SE) inkl. 95 %-KI • Differenz der LS-Mean-Veränderung (SE) (Pegcetacoplan vs. Eculizumab) inkl. 95 %-KI und p-Wert, Hedges'g inkl. 95 %-KI Für die Analyse des dichotomen Endpunkts <i>Retikulozytenzahl-Normalisierung</i> werden zu Woche 16 die folgenden statistischen Maße herangezogen, die mittels exaktem Test nach Fisher berechnet wurden:

²² Die obere Normgrenze der Retikulozytenzahl liegt bei Erwachsenen bei 120 Zellen/µl.

Studie	Operationalisierung
	• n/N (%) • OR inkl. 95 %-KI • RR inkl. 95 %-KI • RD inkl. 95 %-KI • p-Wert Nähere Angaben zu den verwendeten Modellen und statistischen Maßen sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen. <u>Weitere Analysen</u> Ergänzend wird die <i>Veränderung der Retikulozytenzahl</i> während der <i>Run-In-Phase</i> (Tag -28 bis Tag 1) dargestellt, um zu untersuchen, ob eventuelle Effektunterschiede bereits vor der Randomisierung (an Tag 1) auftraten. Die Analyse basiert ebenfalls auf der ITT-Population und erfolgt auf Basis des Datenschnittes vom 24.02.2020. Die verwendeten Modelle und statistischen Maße sind konsistent mit der Datenanalyse der <i>RCP</i>. Nähere Angaben zu den verwendeten Modellen und statistischen Maßen sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen. Zudem werden Analysen für die <i>Veränderung der Retikulozytenzahl</i> zur <i>OLP</i> durchgeführt, um die langfristige Wirksamkeit von Pegcetacoplan zu untersuchen. Diese Analysen werden für den Datenschnitt vom 06.11.2020 dargestellt und basieren auf der Completer-Population. Die Ergebnisse der Analysen sind in Anhang 4-G dargestellt. Detaillierte Angaben zu den weiteren Analysen sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen.
Quelle: Studienprotokoll 2019 [5]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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

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

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die *Retikulozytenzahl*-assoziierten Endpunkte 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
PEGASUS (APL2-302)	hoch	ja	ja	ja	ja	niedrig
Quelle: Studienprotokoll 2019 [5], Statistischer Analyseplan 2019 [6], Studienbericht 2020 [7], Studienbericht 2021 [8], Statistische Nachberechnungen 2021 [9], ClinicalTrials.gov 2020 [10], EU Clinical Trials Register 2020 [11], WHO 2020 [12], WHO 2020 [13], Hillmen et al. 2021 [14]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Retikulozytenzahl wurde für alle *Retikulozytenzahl-assoziierten Endpunkte* in der PEGASUS-Studie anhand standardisierter Labormethoden im Rahmen der hämatologischen Untersuchung des Blutes des Patienten in einem zentralen Studienlabor bestimmt. Um die Normalisierung der Retikulozytenzahl zu beurteilen, wurde ein Normbereich von $30 - 120 \times 10^3$ Zellen/ μl bei Erwachsenen herangezogen. Die Untersuchung basiert auf einer quantitativen Methodik. Die Erhebung der *Retikulozytenzahl-assoziierten Endpunkte* ist somit insgesamt als valide zu bewerten.

Bei der 16-wöchigen *RCP* der PEGASUS-Studie, die zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Pegcetacoplan herangezogen wird, handelt es sich um eine randomisierte (1:1), zweiarmige, aktiv-kontrollierte Studienphase. Ein Abgleich des Studienprotokolls mit dem Studienbericht, dem SAP, den statistischen Nachberechnungen, den Einträgen in Datenbanken zu klinischen Studien und den Veröffentlichungen zur PEGASUS-Studie, ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung [5-14]. Im Studienbericht sind der Patientenfluss und die Methodik transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden adäquate statistische Verfahren verwendet und die Analysen der *Retikulozytenzahl-assoziierten Endpunkte* wurden innerhalb der ITT-Population durchgeführt, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wurde für den Endpunkt somit adäquat umgesetzt. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Zusammenfassend ist das Verzerrungspotenzial für die *Retikulozytenzahl-assoziierten Endpunkte* als *niedrig* zu bewerten.

Die Daten aus der anschließenden 32-wöchigen, einarmigen *OLP* der PEGASUS-Studie sind aufgrund des offenen und nicht-kontrollierten Designs als potenziell *hoch* verzerrt anzusehen und werden im vorliegenden Dossier supportiv dargestellt.

Stellen Sie die Ergebnisse für die Retikulozytenzahl-assoziierten Endpunkte für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

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

Veränderung der RetikulozytenzahlTabelle 4-24: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung der Retikulozytenzahl* von Baseline bis Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan			Eculizumab			Pegcetacoplan vs. Eculizumab	
	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Zellen/ μl)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Zellen/μl) [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Zellen/ μl)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Zellen/μl) [95 %-KI] ^c	ΔLS-Mean (SE) (Zellen/μl) [95 %-KI]; p-Wert ^c	Hedges'g (SE) [95 %-KI]
Datenschnitt 24.02.2020								
Baseline	41/41 (100,0)	217,52 (74,96)	/	39/39 (100,0)	216,15 (69,14)	/	/	/
Woche 16	35/41 (85,4)	77,14 (26,63)	-132,54 (9,02) [-150,51; -114,56]	38/39 (97,4)	220,79 (88,73)	4,42 (9,15) [-13,81; 22,65]	-136,96 (12,49) [-161,87; -112,05]; <0,0001	-2,45 (0,31) [-3,06; -1,84]
Datenschnitt 06.11.2020								
Baseline	41/41 (100,0)	217,52 (74,96)	/	39/39 (100,0)	216,15 (69,14)	/	/	/
Woche 16	35/41 (85,4)	77,14 (26,63)	-133,67 (9,01) [-151,62; -115,71]	38/39 (97,4)	220,79 (88,73)	4,49 (9,13) [-13,71; 22,70]	-138,16 (12,47) [-163,04; -113,28]; <0,0001	-2,45 (0,31) [-3,06; -1,84]
a: Anzahl an auswertbaren Studienteilnehmern für die Analyse mittels MMRM. b: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. c: Analyse basiert auf dem MMRM. Das Modell enthält feste kategoriale Effekte für die Behandlungsgruppe, die Studienvsiste, Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Transfusions-Vorgeschichte und der Thrombozytenzahl) und die Interaktion zwischen Studienvsiste und Behandlungsgruppe sowie die kontinuierliche, feste Kovariate des Hb-Wertes zu Baseline. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								

Während der 4-wöchigen kombinierten *Run-In-Phase* traten keine signifikanten Unterschiede in der *Veränderung der Retikulozytenzahl* zwischen den Behandlungsarmen auf. Effektunterschiede zu Beginn der *RCP* können somit ausgeschlossen werden (Anhang 4-G).

Zum Datenschnitt vom 24.02.2020 zeigte sich bei der Analyse des Endpunktes *Veränderung der Retikulozytenzahl* von Baseline bis Woche 16 eine Veränderung von -132,54 Zellen/ μ l ($\pm$ 9,02 Zellen/ μ l) im Pegcetacoplan-Arm und von 4,42 Zellen/ μ l ($\pm$ 9,15 Zellen/ μ l) im Eculizumab-Arm. Unter Pegcetacoplan kam es im Vergleich zu Eculizumab zu einer statistischen signifikanten Senkung der Retikulozytenzahl (Δ LS-Mean = -136,96 Zellen/ μ l [-161,87; -112,05]; $p < 0,0001$; Hedges'g = -2,45 [-3,06; -1,84]; Tabelle 4-24).

Zum Datenschnitt vom 06.11.2020 zeigte sich bei der Analyse des Endpunktes *Veränderung der Retikulozytenzahl* von Baseline bis Woche 16 eine Veränderung von -133,67 Zellen/ μ l ($\pm$ 9,01 Zellen/ μ l) im Pegcetacoplan-Arm und von 4,49 Zellen/ μ l ($\pm$ 9,13 Zellen/ μ l) im Eculizumab-Arm. Unter Pegcetacoplan kam es im Vergleich zu Eculizumab zu einer statistischen signifikanten Senkung der Retikulozytenzahl (Δ LS-Mean = -138,16 Zellen/ μ l [-163,04; -113,28]; $p < 0,0001$; Hedges'g = -2,45 [-3,06; -1,84]; Tabelle 4-24).

Während der 32-wöchigen *OLP* blieb die *Veränderung der Retikulozytenzahl* unter Pegcetacoplan-Behandlung stabil. Damit kann eine langfristige Verbesserung des Behandlungseffektes gezeigt werden (Anhang 4-G).

Bei Patienten, die in der *RCP* auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, und in der anschließenden *OLP* auf die Behandlung mit Pegcetacoplan umgestellt wurden, konnte eine erhebliche Abnahme der Retikulozytenzahl und damit eine Verbesserung gezeigt werden (Anhang 4-G).

Retikulozytenzahl-Normalisierung

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt *Retikulozytenzahl-Normalisierung* zu Woche 16 aus *RCT* mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Ecuzumab	Pegcetacoplan vs. Ecuzumab			
	Patienten mit Ereignis ^a n/N (%) ^b [95 %-KI]		OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD [95 %-KI] ^c	p- Wert ^c
Datenschnitt 24.02.2020						
Woche 16	32/41 (78,0) [62,4; 89,4]	1/39 (2,6) [0,1; 13,5]	135,11 [16,24; 1.124,31]	30,44 [4,37; 212,13]	75,5 [59,4; 91,6]	<0,0001
Datenschnitt 06.11.2020						
Woche 16	31/41 (75,6) [59,7; 87,6]	7/39 (17,9) [7,5; 33,5]	14,17 [4,79; 41,93]	4,21 [2,11; 8,43]	57,7 [37,3; 78,0]	<0,0001
a: Die <i>Retikulozytenzahl-Normalisierung</i> ist definiert als Anzahl an Patienten mit einer Retikulozytenzahl < obere Normgrenze ²³ in Woche 16. b: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. c: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Während sich zu Studienbeginn die Retikulozytenzahl in beiden Behandlungsarmen oberhalb des Normbereiches (30 - 120 x 10³ Zellen/μl) befand, lag im Pegcetacoplan-Arm zu Woche 16 die mittlere Retikulozytenzahl in beiden Datenschnitten innerhalb des Normbereiches. Im Ecuzumab-Arm war auch zu Woche 16 die mittlere Retikulozytenzahl in beiden Datenschnitten weiterhin oberhalb des Normbereiches (Tabelle 4-24).

Zum Datenschnitt vom 24.02.2020 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Retikulozytenzahl-Normalisierung* zu Woche 16 im Pegcetacoplan-Arm 32 Ereignisse (78,0 %) und im Ecuzumab-Arm ein Ereignis (2,6 %). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Relative Risiko ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR = 30,44 [4,37; 212,13]; p < 0,0001; Tabelle 4-25).

Zum Datenschnitt vom 06.11.2020 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Retikulozytenzahl-Normalisierung* zu Woche 16 im Pegcetacoplan-Arm 31 Ereignisse (75,6 %) und im Ecuzumab-Arm sieben Ereignisse (17,9 %). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Relative Risiko ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR = 4,21 [2,11; 8,43]; p < 0,0001; Tabelle 4-25).

²³ Die obere Normgrenze der Retikulozytenzahl liegt bei Erwachsenen bei 120 x 10³ Zellen/μl.

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.

Der Bewertung liegt nur eine RCT (PEGASUS-Studie) zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar. Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.4 LDH-Wert – RCT

Tabelle 4-26: Operationalisierung des LDH-Wertes

Studie	Operationalisierung
PEGASUS (APL2-302)	Zur Bestimmung des <i>LDH-Wertes</i> wurden in der PEGASUS-Studie Blutproben zu allen Studienvisiten genommen (Tabelle 4-99). Der LDH-Wert wurde mittels eines Enzymassays in einem zentralen Studienlabor bestimmt [5]. Im vorliegenden Dossier wird für den Endpunkt <i>LDH-Wert</i> die folgende Auswertung dargestellt: • <i>Veränderung des LDH-Wertes</i> von Baseline bis Woche 16 <u>Datenanalyse der RCP</u> Alle Auswertungen für die RCP erfolgen auf Basis der ITT-Population. Die Ergebnisse werden für zwei Datenschnitte dargestellt: • Datenschnitt: 24.02.2020 • Datenschnitt: 06.11.2020 Die Auswertung erfolgt unzensiert, d. h. es wird keine Zensierung der Daten von Studienteilnehmern vorgenommen, nachdem sie eine Transfusion erhalten haben. Für die <i>Veränderung des LDH-Wertes</i> werden zu Baseline und Woche 16 folgende Maße dargestellt: • n/N (%) • MW (SD) Zudem wird die Veränderung von Baseline bis Woche 16 mittels MMRM modelliert und anhand der folgenden statistischen Maße dargestellt: • Veränderung des LS-Mean (SE) inkl. 95 %-KI • Differenz der LS-Mean-Veränderung (SE) (Pegcetacoplan vs. Eculizumab) inkl. 95 %-KI und p-Wert, Hedges'g inkl. 95 %-KI Nähere Angaben zu den verwendeten Modellen und statistischen Maßen sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen. <u>Weitere Analysen</u> Ergänzend wird die <i>Veränderung des LDH-Wertes</i> während der <i>Run-In-Phase</i> (Tag -28 bis Tag 1) dargestellt, um zu untersuchen, ob eventuelle Effektunterschiede bereits vor der Randomisierung (an Tag 1) auftraten. Die Analyse basiert ebenfalls auf der ITT-Population und erfolgt auf Basis des Datenschnittes vom 24.02.2020. Die verwendeten Modelle und statistischen Maße sind konsistent mit der Datenanalyse der RCP. Nähere Angaben zu den verwendeten Modellen und statistischen Maßen sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen.

Studie	Operationalisierung
	Zudem werden Analysen für die <i>Veränderung des LDH-Wertes</i> zur OLP durchgeführt, um die langfristige Wirksamkeit von Pegcetacoplan zu untersuchen. Diese Analysen werden für den Datenschnitt vom 06.11.2020 dargestellt und basieren auf der Completer-Population. Die Ergebnisse der Analysen sind in Anhang 4-G dargestellt. Detaillierte Angaben zu den weiteren Analysen sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen.
Quelle: Studienprotokoll 2019 [5]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den *LDH-Wert* 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
PEGASUS (APL2-302)	hoch	ja	ja	ja	ja	niedrig
Quelle: Studienprotokoll 2019 [5], Statistischer Analyseplan 2019 [6], Studienbericht 2020 [7], Studienbericht 2021 [8], Statistische Nachberechnungen 2021 [9], ClinicalTrials.gov 2020 [10], EU Clinical Trials Register 2020 [11], WHO 2020 [12], WHO 2020 [13], Hillmen et al. 2021 [14]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der LDH-Wert wurde in der PEGASUS-Studie anhand standardisierter Labormethoden im Rahmen der hämatologischen Untersuchung des Blutes des Patienten in einem zentralen Studienlabor bestimmt. Die Untersuchung basiert auf einer quantitativen Methodik. Die Erhebung des Endpunkts *LDH-Wert* ist somit insgesamt als valide zu bewerten.

Bei der 16-wöchigen *RCP* der PEGASUS-Studie, die zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Pegcetacoplan herangezogen wird, handelt es sich um eine randomisierte (1:1), zweiarmige, aktiv-kontrollierte Studienphase. Ein Abgleich des Studienprotokolls mit dem Studienbericht, dem SAP, den statistischen Nachberechnungen, den Einträgen in Datenbanken zu klinischen Studien und den Veröffentlichungen zur PEGASUS-Studie, ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung [5-14]. Im Studienbericht sind der Patientenfluss und die Methodik transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden adäquate statistische Verfahren verwendet und die Analysen des Endpunkts *LDH-Wert* wurde innerhalb der ITT-Population durchgeführt, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wurde für den Endpunkt somit adäquat umgesetzt. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Zusammenfassend ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *LDH-Wert* als *niedrig* zu bewerten.

Die Daten aus der anschließenden 32-wöchigen, einarmigen *OLP* der PEGASUS-Studie sind aufgrund des offenen und nicht-kontrollierten Designs als potenziell *hoch* verzerrt anzusehen und werden im vorliegenden Dossier supportiv dargestellt.

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

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

Veränderung des LDH-WertesTabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung des LDH-Wertes* von Baseline bis Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan			Eculizumab			Pegcetacoplan vs. Eculizumab	
	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (U/I)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (U/I) [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (U/I)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (U/I) [95 %-KI] ^c	ΔLS-Mean (SE) (U/I) [95 %-KI]; p-Wert ^c	Hedges'g [95 %-KI]
Datenschnitt 24.02.2020								
Baseline	41/41 (100,0)	257,48 (97,65)	/	39/39 (100,0)	308,64 (284,84)	/	/	/
Woche 16	36/41 (87,8)	189,11 (78,05)	-43,44 (40,55) [-123,25; 36,37]	37/39 (94,9)	353,19 (477,50)	41,73 (39,61) [-36,32; 119,78]	-85,17 (54,68) [-192,91; 22,57]; 0,1207	-0,51 (0,24) [-0,98; -0,05]
Datenschnitt 06.11.2020								
Baseline	41/41 (100,0)	257,48 (97,65)	/	39/39 (100,0)	308,64 (284,84)	/	/	/
Woche 16	36/41 (87,8)	189,11 (78,05)	-26,15 (49,40) [-125,01; 72,70]	37/39 (94,9)	353,19 (477,50)	44,43 (50,03) [-55,71; 144,57]	-70,58 (69,72) [-210,21; 69,04]; 0,3156	-0,51 (0,24) [-0,98; -0,05]
a: Anzahl an auswertbaren Studienteilnehmern für die Analyse mittels MMRM. b: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. c: Analyse basiert auf dem MMRM. Das Modell enthält feste kategoriale Effekte für die Behandlungsgruppe, die Studienvisite, Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Transfusions-Vorgeschichte und der Thrombozytenzahl) und die Interaktion zwischen Studienvisite und Behandlungsgruppe sowie die kontinuierliche, feste Kovariate des Hb-Wertes zu Baseline. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								

Während der 4-wöchigen kombinierten *Run-In-Phase* traten keine signifikanten Unterschiede in der *Veränderung des LDH-Wertes* zwischen den Behandlungsarmen auf. Effektunterschiede zu Beginn der *RCP* können somit ausgeschlossen werden (Anhang 4-G).

Zum Datenschnitt vom 24.02.2020 zeigte sich bei der Analyse des Endpunktes *Veränderung des LDH-Wertes* von Baseline bis Woche 16 eine Veränderung von -43,44 U/l ($\pm$ 40,55 U/l) im Pegcetacoplan-Arm und von 41,73 U/l ($\pm$ 39,61 U/l) im Eculizumab-Arm. Es lag kein signifikanter Unterschied zwischen dem Pegcetacoplan- und Eculizumab-Arm vor (Δ LS-Mean = -85,17 U/l [-192,91; 22,57]; p = 0,1207; Hedges' g = -0,51 [-0,98; -0,05]; Tabelle 4-28).

Zum Datenschnitt vom 06.11.2020 zeigte sich bei der Analyse des Endpunktes *Veränderung des LDH-Wertes* von Baseline bis Woche 16 eine Veränderung von -26,15 U/l ($\pm$ 49,40 U/l) im Pegcetacoplan-Arm und von 44,43 U/l ($\pm$ 50,03 U/l) im Eculizumab-Arm. Es lag kein signifikanter Unterschied zwischen dem Pegcetacoplan- und Eculizumab-Arm vor (Δ LS-Mean = -70,58 U/l [-210,21; 69,04]; p = 0,3156; Hedges' g = -0,51 [-0,98; -0,05]; Tabelle 4-28).

Während sich zu Studienbeginn der LDH-Wert in beiden Behandlungsarmen oberhalb des Normbereiches (100 - 247 U/l) befand, lag der mittlere LDH-Wert im Pegcetacoplan-Arm zu Woche 16 in beiden Datenschnitten innerhalb des Normbereiches. Im Eculizumab-Arm war auch zu Woche 16 der mittlere LDH-Wert in beiden Datenschnitten weiterhin oberhalb des Normbereiches (Tabelle 4-28).

Während der 32-wöchigen *OLP* blieb die *Veränderung des LDH-Wertes* unter Pegcetacoplan-Behandlung stabil. Damit kann eine langfristige Verbesserung des Behandlungseffektes gezeigt werden (Anhang 4-G).

Bei Patienten, die in der *RCP* auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, und in der anschließenden *OLP* auf die Behandlung mit Pegcetacoplan umgestellt wurden, konnte eine deutliche Abnahme des LDH-Wertes und damit eine Verbesserung gezeigt werden (Anhang 4-G).

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.

Der Bewertung liegt nur eine *RCT* (PEGASUS-Studie) zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar. Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.1.5 FACIT-Fatigue-Skala – RCTTabelle 4-29: Operationalisierung der *FACIT-Fatigue-Skala*

Studie	Operationalisierung
PEGASUS (APL2-302)	Die Beurteilung der Fatigue und deren Auswirkungen erfolgte durch den Patienten rückblickend für die letzte Woche anhand der FACIT-Fatigue-Skala (Version 4). Die FACIT-Fatigue-Skala wurde zu allen Studienvisiten (mit Ausnahme der Screening-Visite und der Visite zu Woche -3) erhoben (Tabelle 4-99). Die FACIT-Fatigue-Skala (Version 4.0) ist ein Teilfragebogen der 47 Items umfassenden FACIT-Anämie-Skala, von denen 13 Items die Fatigue und deren Auswirkungen erfasst. Auf einer 5-Punkte-Likert-Skala (0 = überhaupt nicht, 1 = ein wenig, 2 = mäßig, 3 = ziemlich, 4 = sehr stark) wird bewertet, wie sehr die Patienten aufgrund der Fatigue geschwächt sind und ob Schwierigkeiten bei der Ausübung alltäglicher Aktivitäten bestehen. Die einzelnen Bewertungen der 13 Items werden summiert. Die Skalenspannweite umfasst 0 bis 52 Punkte. Um sicherzustellen, dass eine höhere Punktzahl einer geringeren Morbidität entspricht, wurde vor der Berechnung der Gesamtpunktzahl das Vorzeichen der negativen Items (alle außer Item 5 und 7) umgedreht, indem die jeweilige Antwort um vier subtrahiert wurde. Die Summe der Items wurde anschließend mit dreizehn multipliziert und durch die Anzahl aller beantworteten Items dividiert [91]. Im vorliegenden Dossier wird für den Endpunkt <i>FACIT-Fatigue-Skala</i> die folgende Auswertung dargestellt: • <i>Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores</i> von Baseline bis Woche 16 • <i>Verbesserung/Verschlechterung des FACIT-Fatigue-Scores</i> um eine MCID von ≥ 3 Punkten während der RCP (Tag 1 bis Woche 16) Als ergänzende Analyse wird für den Endpunkt <i>FACIT-Fatigue-Skala</i> die folgende Auswertung dargestellt: • <i>Verbesserung/Verschlechterung des FACIT-Fatigue-Scores</i> um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite (≥ 8 Punkte) während der RCP (Tag 1 bis Woche 16) <u>Datenanalyse der RCP</u> Alle Auswertungen für die RCP erfolgen auf Basis der ITT-Population. Die Ergebnisse werden für zwei Datenschnitte dargestellt: • Datenschnitt: 24.02.2020 • Datenschnitt: 06.11.2020 Die Auswertung erfolgt unzensiert, d.h. es wird keine Zensierung der Daten von Studienteilnehmern vorgenommen, nachdem sie eine Transfusion erhalten haben. Für die <i>Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores</i> werden zu Baseline und Woche 16 folgende Maße dargestellt: • n/N (%) • MW (SD) Zudem wird die <i>Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores</i> bis Woche 16 mittels MMRM modelliert und anhand der folgenden statistischen Maße dargestellt: • Veränderung des LS-Mean (SE) inkl. 95 %-KI • Differenz der LS-Mean-Veränderung (SE) (Pegcetacoplan vs. Eculizumab) inkl. 95 %-KI und p-Wert, Hedges'g inkl. 95 %-KI Für die Analyse der dichotomen Endpunkte <i>Verbesserung/Verschlechterung des FACIT-Fatigue-Scores</i> um eine MCID von ≥ 3 Punkten und <i>Verbesserung/Verschlechterung des FACIT-Fatigue-Scores</i> um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite (≥ 8 Punkte) werden zu Woche 16 die folgenden statistischen Maße herangezogen, die mittels exaktem Test nach Fisher berechnet wurden:

Studie	Operationalisierung
	• n/N (%) • OR inkl. 95 %-KI • RR inkl. 95 %-KI • RD inkl. 95 %-KI • p-Wert Nähere Angaben zu den verwendeten Modellen und statistischen Maßen sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen. <u>Weitere Analysen</u> Für die Bewertung der Aussagekraft der Analysen wurden die Rücklaufquoten des Fragebogens bestimmt. Die Rücklaufquote wurde aus der Anzahl der Patienten mit komplett ausgefüllter <i>FACIT-Fatigue-Skala</i>, geteilt durch die Gesamtzahl der ITT-Population berechnet. Ergänzend wird die <i>Veränderung der FACIT-Fatigue-Skala</i> während der <i>Run-In-Phase</i> (Tag -28 bis Tag 1) dargestellt, um zu untersuchen, ob eventuelle Effektunterschiede bereits vor der Randomisierung (an Tag 1) auftraten. Die Analyse basiert ebenfalls auf der ITT-Population und erfolgt auf Basis des Datenschnittes vom 24.02.2020. Die verwendeten Modelle und statistischen Maße sind konsistent mit der Datenanalyse der <i>RCP</i>. Nähere Angaben zu den verwendeten Modellen und statistischen Maßen sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen. Zudem werden die Analysen für die <i>Veränderung des FACIT-Fatigue-Skala</i> zur <i>OLP</i> durchgeführt, um die langfristige Wirksamkeit von Pegcetacoplan zu untersuchen. Diese Analysen werden für den Datenschnitt vom 06.11.2020 dargestellt und basieren auf der Completer-Population. Die Analyse und Darstellung der Ergebnisse erfolgt nicht komparativ und wird für Patienten, die in der <i>RCP</i> auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden (Pegcetacoplan-Arm) und für Patienten, die in der <i>RCP</i> auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden (Eculizumab-Arm), getrennt dargestellt. Für Patienten aus dem Eculizumab-Arm werden die Ergebnisse der <i>RCP</i> den Ergebnissen der <i>OLP</i> gegenübergestellt. Die Analysezeiträume für die beiden Behandlungsarme sind wie folgt: • Pegcetacoplan-Arm ^a: ○ Baseline bis Woche 48 (52 Wochen) • Eculizumab-Arm ^b: ○ Baseline bis Tag 1 (4 Wochen, Kombinationstherapie Pegcetacoplan + Eculizumab) ^c ○ Tag 1 bis Woche 16 (16 Wochen, Monotherapie Eculizumab) ^d ○ Woche 17 bis Woche 20 (4 Wochen, Kombinationstherapie Pegcetacoplan + Eculizumab) ^e ○ Woche 21 bis Woche 36 (16 Wochen, Monotherapie Pegcetacoplan) ^f Nähere Angaben zu den verwendeten Modellen und statistischen Maßen sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen. Detaillierte Angaben zu den weiteren Analysen sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen.
a: Randomisierter Pegcetacoplan-Arm: Der 52-wöchige Behandlungszeitraum umfasst eine 4-wöchige <i>Run-In-Phase</i>, eine 16-wöchige <i>RCP</i> und eine anschließende 32-wöchige <i>OLP</i> (Abbildung 4-1). b: Randomisierter Eculizumab-Arm: Der 20-wöchige Zeitraum von Woche 17 bis Woche 36 der <i>OLP</i> wird betrachtet und mit dem Zeitraum der 4-wöchigen <i>Run-In-Phase</i> und 16-wöchigen <i>RCP</i> verglichen (Abbildung 4-1). c: Der Zeitraum von Baseline bis Tag 1 beschreibt die <i>Run-In-Phase</i>. d: Der Zeitraum von Tag 1 bis Woche 16 beschreibt die <i>RCP</i>. e: Der Zeitraum von Woche 17 bis Woche 20 beschreibt die <i>OLP Run-In-Time</i>. f: Der Zeitraum von Woche 21 bis Woche 36 beschreibt einen Abschnitt der <i>OLP</i>. Quelle: Studienprotokoll 2019 [5]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die *FACIT-Fatigue-Skala* 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
PEGASUS (APL2-302)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
Quelle: Studienprotokoll 2019 [5], Statistischer Analyseplan 2019 [6], Studienbericht 2020 [7], Studienbericht 2021 [8], Statistische Nachberechnungen 2021 [9], ClinicalTrials.gov 2020 [10], EU Clinical Trials Register 2020 [11], WHO 2020 [12], WHO 2020 [13], Hillmen et al. 2021 [14]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der in der PEGASUS-Studie verwendeten *FACIT-Fatigue-Skala* handelt es sich um einen validierten patientenberichteten Fragebogen, der die Fatigue und dessen Auswirkungen auf alltägliche Aktivitäten des Patienten erfasst. Die Erhebung des Endpunkts *FACIT-Fatigue-Skala* ist somit insgesamt als valide zu bewerten.

Bei der 16-wöchigen RCP der PEGASUS-Studie, die zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Pegcetacoplan herangezogen wird, handelt es sich um eine randomisierte (1:1), zweiarmlige, aktiv-kontrollierte Studienphase. Ein Abgleich des Studienprotokolls mit dem Studienbericht, dem SAP, den statistischen Nachberechnungen, den Einträgen in Datenbanken zu klinischen Studien und den Veröffentlichungen zur PEGASUS-Studie, ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung [5-14]. Im Studienbericht sind der Patientenfluss und die Methodik transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden adäquate statistische Verfahren verwendet und die Analysen des Endpunkts *FACIT-Fatigue-Skala* wurde innerhalb der ITT-Population durchgeführt, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wurde für den Endpunkt somit adäquat umgesetzt. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Die Rücklaufquoten bezogen auf die ITT-Population liegen bis Woche 16 über den vom G-BA geforderten 70 % und sind damit ausreichend hoch, um eine valide Bewertung der Ergebnisse des Fragebogens zu ermöglichen (Tabelle 4-31). Zusammenfassend ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *FACIT-Fatigue-Skala* aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit der Patienten als *hoch* zu bewerten.

Die Daten aus der anschließenden 32-wöchigen, einarmigen *OLP* der PEGASUS-Studie sind aufgrund des offenen und nicht-kontrollierten Designs als potenziell *hoch* verzerrt anzusehen und werden im vorliegenden Dossier supportiv dargestellt.

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

Tabelle 4-31: Rücklaufquoten des Erhebungsinstrumentes *FACIT-Fatigue-Score* für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, PEGASUS-Studie, Datenschnitt vom 06.11.2020

PEGASUS (APL2-302)				
Zeitpunkt	Rücklaufquoten ITT-Population			
	Pegcetacoplan		Eculizumab	
	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N)			
	Anzahl Fragebögen			
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	41	41 (100,0)	39	38 (97,4)
<i>Run-In-Phase</i> Woche -2	41	39 (95,1)	39	37 (94,9)
Tag 1	41	41 (100,0)	39	37 (94,9)
<i>RCP</i> Woche 2	41	40 (97,6)	39	38 (97,4)
<i>RCP</i> Woche 4	41	39 (95,1)	39	37 (94,9)
<i>RCP</i> Woche 6	41	39 (95,1)	39	38 (97,4)
<i>RCP</i> Woche 8	41	37 (90,2)	39	38 (97,4)
<i>RCP</i> Woche 12	41	38 (92,7)	39	39 (100,0)
<i>RCP</i> Woche 16	41	36 (87,8)	39	38 (97,4)
<i>OLP</i> Woche 17	41	38 (92,7)	39	36 (92,3)
<i>OLP</i> Woche 18	41	36 (87,8)	39	38 (97,4)
<i>OLP</i> Woche 20	41	37 (90,2)	39	37 (94,9)

PEGASUS (APL2-302)				
Zeitpunkt	Rücklaufquoten ITT-Population			
	Pegcetacoplan		Eculizumab	
	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N)			
	Anzahl Fragebögen			
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
OLP Woche 22	41	37 (90,2)	39	38 (97,4)
OLP Woche 24	41	36 (87,8)	39	37 (94,9)
OLP Woche 28	41	37 (90,2)	39	38 (97,4)
OLP Woche 32	41	35 (85,4)	39	37 (94,9)
OLP Woche 36	41	34 (82,9)	39	36 (92,3)
OLP Woche 40	41	31 (75,6)	39	31 (79,5)
OLP Woche 44	41	31 (75,6)	39	32 (82,1)
OLP Woche 48	41	30 (73,2)	39	29 (74,4)
Rücklaufquote ITT-Population: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteten Fragebögen. Fragebögen wurden von allen Studienteilnehmern der ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer erwartet. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

In der ITT-Population ist zum Datenschnitt vom 06.11.2020 die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes *FACIT-Fatigue-Skala* zu Baseline in beiden Behandlungsarmen oberhalb von 95 % (100,0 % im Pegcetacoplan-Arm, 97,4 % im Eculizumab-Arm) (Tabelle 4-31).

Zu Woche 16 sind im Pegcetacoplan-Arm für 36 Studienteilnehmer (87,8 %) Angaben für das Instrument *FACIT-Fatigue-Skala* vorhanden, für den Eculizumab-Arm ist dieses für 38 Studienteilnehmer (97,4 %) der Fall. Somit sind insgesamt Daten von deutlich über 80 % der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Zu Woche 48 sind im Pegcetacoplan-Arm für 30 Studienteilnehmer (73,2 %) Angaben für das Instrument *FACIT-Fatigue-Skala* vorhanden, für den Eculizumab-Arm ist dieses für 29 Studienteilnehmer (74,4 %) der Fall. Somit sind insgesamt Daten von über 70 % der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen. Allerdings waren zu diesem Zeitpunkt auch nur noch 38 von 41 eingeschlossenen Patienten im Pegcetacoplan-Arm und 36 von 39 eingeschlossenen Patienten im Eculizumab-Arm in der Studie (Anhang 4-G).

4.3.1.3.1.5.1 Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores* von Baseline bis Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan			Eculizumab			Pegcetacoplan vs. Eculizumab
	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	ΔLS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI]; p-Wert ^c
Datenschnitt 24.02.2020							
Baseline	41/41 (100,0)	32,16 (11,38)	/	38/39 (97,4)	31,55 (12,51)	/	/
Woche 2	40/41 (97,6)	43,38 (6,89)	11,14 (1,23) [8,69; 13,59]	37/39 (94,9)	32,68 (10,96)	0,69 (1,31) [-1,93; 3,31]	10,45 (1,70) [7,05; 13,84]; <0,0001
Woche 4	39/41 (95,1)	41,00 (10,50)	9,03 (1,45) [6,14; 11,92]	36/39 (92,3)	28,09 (12,10)	-3,76 (1,54) [-6,82; -0,69]	12,78 (2,03) [8,73; 16,83]; <0,0001
Woche 6	39/41 (95,1)	40,28 (10,03)	8,17 (1,41) [5,36; 10,98]	37/39 (94,9)	30,84 (12,20)	-1,29 (1,49) [-4,26; 1,67]	9,46 (1,97) [5,54; 13,38]; <0,0001
Woche 8	38/41 (92,7)	42,45 (8,66)	10,51 (1,30) [7,92; 13,11]	37/39 (94,9)	32,27 (11,64)	-0,32 (1,37) [-3,05; 2,42]	10,83 (1,80) [7,25; 14,42]; <0,0001
Woche 12	38/41 (92,7)	42,18 (7,87)	10,34 (1,32) [7,72; 12,95]	38/39 (97,4)	30,72 (12,15)	-0,71 (1,37) [-3,44; 2,02]	11,04 (1,81) [7,45; 14,64]; <0,0001
Woche 16	36/41 (87,8)	41,81 (9,61)	9,65 (1,41) [6,85; 12,45]	37/39 (94,9)	30,84 (11,68)	-1,69 (1,47) [-4,61; 1,22]	11,34 (1,94) [7,47; 15,22]; <0,0001

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

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan			Eculizumab			Pegcetacoplan vs. Eculizumab
	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	ΔLS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI]; p-Wert ^c
Datenschnitt 06.11.2020							
Baseline	41/41 (100,0)	32,16 (11,38)	/	38/39 (97,4)	31,55 (12,51)	/	/
Woche 2	40/41 (97,6)	43,38 (6,89)	11,13 (1,23) [8,68; 13,58]	37/39 (94,9)	32,71 (10,96)	0,72 (1,32) [-1,90; 3,34]	10,41 (1,70) [7,02; 13,81]; <0,0001
Woche 4	39/41 (95,1)	41,00 (10,50)	9,02 (1,45) [6,13; 11,91]	36/39 (92,3)	28,09 (12,10)	-3,76 (1,54) [-6,82; -0,69]	12,78 (2,03) [8,73; 16,82]; <0,0001
Woche 6	39/41 (95,1)	40,28 (10,03)	8,17 (1,41) [5,36; 10,98]	37/39 (94,9)	30,84 (12,20)	-1,29 (1,49) [-4,25; 1,67]	9,46 (1,97) [5,54; 13,37]; <0,0001
Woche 8	37/41 (90,2)	42,46 (8,78)	10,77 (1,30) [8,18; 13,37]	37/39 (94,9)	32,27 (11,64)	-0,32 (1,37) [-3,04; 2,40]	11,09 (1,79) [7,52; 14,66]; <0,0001
Woche 12	38/41 (92,7)	42,18 (7,87)	10,46 (1,32) [7,84; 13,07]	38/39 (97,4)	30,72 (12,15)	-0,71 (1,37) [-3,43; 2,02]	11,16 (1,80) [7,57; 14,76]; <0,0001
Woche 16	36/41 (87,8)	41,81 (9,61)	9,67 (1,41) [6,87; 12,47]	37/39 (94,9)	30,84 (11,68)	-1,69 (1,47) [-4,61; 1,22]	11,36 (1,94) [7,49; 15,24]; <0,0001

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

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan			Eculizumab			Pegcetacoplan vs. Eculizumab
	n^a/N^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	n^a/N^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	ΔLS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI]; p-Wert ^c
a: Anzahl an auswertbaren Studienteilnehmern für die Analyse mittels MMRM. b: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. c: Analyse basiert auf dem MMRM. Das Modell enthält feste kategoriale Effekte für die Behandlungsgruppe, die Studienvisite, Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Transfusions-Vorgeschichte und der Thrombozytenzahl) und die Interaktion zwischen Studienvisite und Behandlungsgruppe sowie die kontinuierliche, feste Kovariate des Hb-Wertes zu Baseline. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Während der 4-wöchigen kombinierten *Run-In-Phase* traten keine signifikanten Unterschiede in der *Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores* zwischen den Behandlungsarmen auf. Effektunterschiede zu Beginn der *RCP* können somit ausgeschlossen werden (Anhang 4-G).

Zum Datenschnitt vom 24.02.2020 zeigte sich bei der Analyse des Endpunktes *Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores* von Baseline bis Woche 16 eine Veränderung von 9,65 Punkten ($\pm 1,41$ Punkten) im Pegcetacoplan-Arm und von -1,69 Punkten ($\pm 1,47$ Punkten) im Eculizumab-Arm. Unter Pegcetacoplan kam es im Vergleich zu Eculizumab zu einer statistischen signifikanten Erhöhung des *FACIT-Fatigue-Scores* (Δ LS-Mean = 11,34 Punkte [7,47; 15,22]; $p < 0,0001$) (Tabelle 4-32).

Zum Datenschnitt vom 06.11.2020 zeigte sich bei der Analyse des Endpunktes *Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores* von Baseline bis Woche 16 eine Veränderung von 9,67 Punkten ($\pm 1,41$ Punkten) im Pegcetacoplan-Arm und von -1,69 Punkten ($\pm 1,47$ Punkten) im Eculizumab-Arm. Unter Pegcetacoplan kam es im Vergleich zu Eculizumab zu einer statistischen signifikanten Erhöhung des *FACIT-Fatigue-Scores* (Δ LS-Mean = 11,36 Punkte [7,49; 15,24]; $p < 0,0001$) (Tabelle 4-32).

Verlaufsanalysen zum FACIT-Fatigue-Score

Im folgenden Abschnitt wird die langfristige Wirksamkeit von Pegcetacoplan auf den *FACIT-Fatigue-Score* dargestellt. Dafür werden die Ergebnisse der Patienten herangezogen, die bereits in der *RCP* auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, und in der *OLP* ihre Monotherapie mit Pegcetacoplan fortsetzten. Zudem werden Informationen zur Wirksamkeit der Pegcetacoplan-Behandlung auf den *FACIT-Fatigue-Score* in der Kohorte der Patienten, die zunächst Eculizumab erhalten hatten, und in der anschließenden *OLP* auf die Behandlung mit Pegcetacoplan umgestellt wurden, gezeigt.

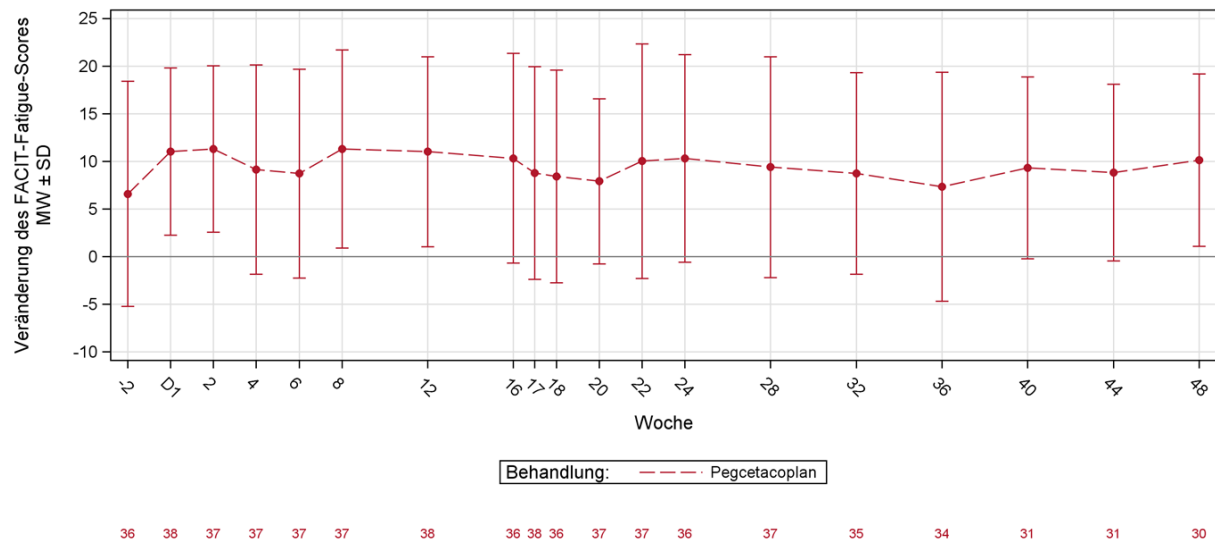


Abbildung 4-7: *Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores* von Patienten, die in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, während des gesamten Studienverlaufs

Analysepopulation: Completer-Population.

Die Darstellung erfolgt über den gesamten Studienzeitraum bis Woche 48 im Vergleich zu Baseline (Abbildung 4-1).

Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei Patienten, die bereits in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, trat während der RCP eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline gezeigt anhand der *Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores* auf. Während der anschließenden OLP, in der die Patienten weiterhin mit Pegcetacoplan behandelt wurden, blieb die zuvor gezeigte Verbesserung weiterhin stabil (Woche 16: $10,34 \pm 11,03$ Punkte vs. Woche 48: $10,14 \pm 9,06$ Punkte) (Abbildung 4-7). Die tabellarische Darstellung findet sich in Anhang 4-G.

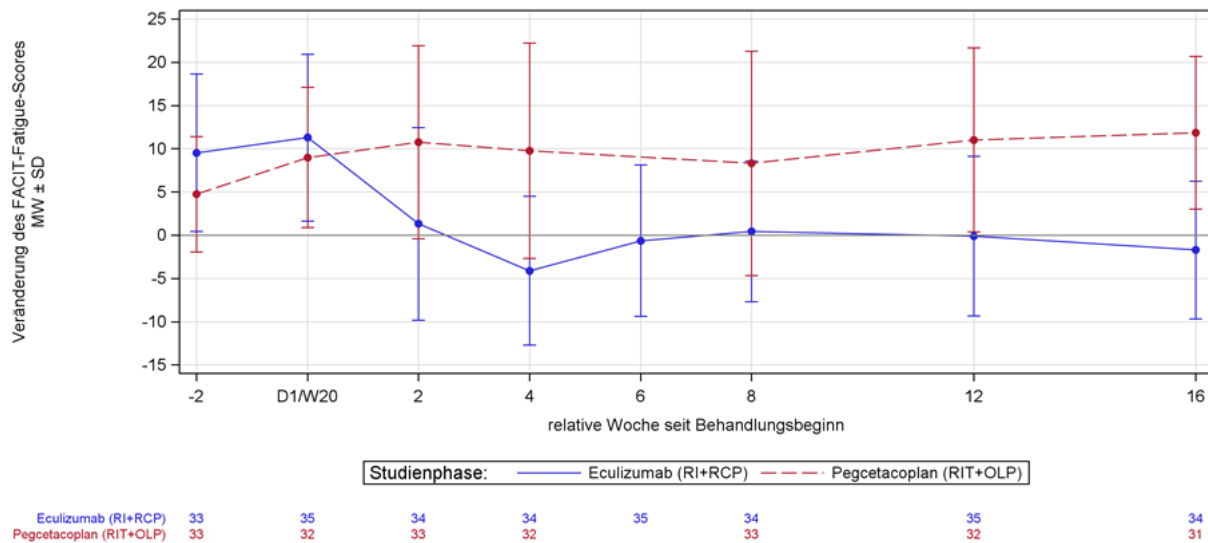


Abbildung 4-8: Veränderung des FACIT-Fatigue-Score von Patienten, die in der RCP auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, von Studienbeginn bis Woche 16 der OLP

Analysepopulation: Completer-Population.

Die Darstellung erfolgt getrennt nach Behandlung mit Eculizumab während der *Run-In-Phase* (RI 4 Wochen [BL - D1]) + RCP (16 Wochen) im Vergleich zu Baseline und nach Behandlung mit Pegcetacoplan während der *OLP Run-In-Time* (RIT, 4 Wochen [W17 - W20]) + OLP (16 Wochen) im Vergleich zu Woche 17 der PEGASUS-Studie (Abbildung 4-1).

Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei Patienten, die in der RCP auf dem Eculizumab-Arm randomisiert wurden, trat während der RCP unter Eculizumab-Monotherapie weder eine Verschlechterung noch eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline gezeigt anhand der Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores auf. Während der anschließenden OLP, in der die Patienten mit Pegcetacoplan behandelt wurden, trat eine Verbesserung im Vergleich zu Woche 17 gezeigt anhand der Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores auf ($11,84 \pm 8,84$ Punkte) (Abbildung 4-8). Die tabellarische Darstellung findet sich in Anhang 4-G.

4.3.1.3.1.1.5.2 Verbesserung/Verschlechterung des FACIT-Fatigue-Scores

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt *Verbesserung des FACIT-Fatigue-Scores* um eine MCID von ≥ 3 Punkten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a [95 %-KI]		OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p- Wert ^b
Datenschnitt 24.02.2020						
Woche 16	30/41 (73,2) [57,1; 85,8]	11/39 (28,2) [15,0; 44,9]	6,94 [2,60; 18,53]	2,59 [1,52; 4,42]	45,0 [22,9; 67,0]	0,0001
Datenschnitt 06.11.2020						
Woche 16	30/41 (73,2) [57,1; 85,8]	11/39 (28,2) [15,0; 44,9]	6,94 [2,60; 18,53]	2,59 [1,52; 4,42]	45,0 [22,9; 67,0]	0,0001
a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Zum Datenschnitt vom 24.02.2020 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Verbesserung des FACIT-Fatigue-Scores* um eine MCID von ≥ 3 Punkten im Pegcetacoplan-Arm 30 Ereignisse (73,2 %) und im Eculizumab-Arm elf Ereignisse (28,2 %). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Relative Risiko ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR = 2,59 [1,52; 4,42]; p = 0,0001) (Tabelle 4-33).

Zum Datenschnitt vom 06.11.2020 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Verbesserung des FACIT-Fatigue-Scores* um eine MCID von ≥ 3 Punkten im Pegcetacoplan-Arm 30 Ereignisse (73,2 %) und im Eculizumab-Arm elf Ereignisse (28,2 %). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Relative Risiko ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR = 2,59 [1,52; 4,42]; p = 0,0001) (Tabelle 4-33).

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt *Verschlechterung des FACIT-Fatigue-Scores* um eine MCID von ≥ 3 Punkten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a [95 %-KI]		OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p- Wert ^b
Datenschnitt 24.02.2020						
Woche 16	2/41 (4,9) [0,6; 16,5]	19/39 (48,7) [32,4; 65,2]	0,05 [0,01; 0,26]	0,10 [0,02; 0,40]	-43,8 [-63,4; -24,3]	<0,0001
Datenschnitt 06.11.2020						
Woche 16	2/41 (4,9) [0,6; 16,5]	19/39 (48,7) [32,4; 65,2]	0,05 [0,01; 0,26]	0,10 [0,02; 0,40]	-43,8 [-63,4; -24,3]	<0,0001
a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Zum Datenschnitt vom 24.02.2020 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Verschlechterung des FACIT-Fatigue-Scores* um eine MCID von ≥ 3 Punkten im Pegcetacoplan-Arm zwei Ereignisse (4,9 %) und im Eculizumab-Arm 19 Ereignisse (48,7 %). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Relative Risiko ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR = 0,10 [0,02; 0,40]; $p < 0,0001$) (Tabelle 4-34).

Zum Datenschnitt vom 06.11.2020 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Verschlechterung des FACIT-Fatigue-Scores* um eine MCID von ≥ 3 Punkten im Pegcetacoplan-Arm zwei Ereignisse (4,9 %) und im Eculizumab-Arm 19 Ereignisse (48,7 %). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Relative Risiko ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR = 0,10 [0,02; 0,40]; $p < 0,0001$) (Tabelle 4-34).

Ergänzende Analysen zum FACIT-Fatigue-Score

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt *Verbesserung des FACIT-Fatigue-Scores* um ≥ 15 % der Skalenspannweite (≥ 8 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a [95 %-KI]		OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p- Wert ^b
Datenschnitt 24.02.2020						
Woche 16	22/41 (53,7) [37,4; 69,3]	3/39 (7,7) [1,6; 20,9]	13,89 [3,68; 52,44]	6,98 [2,27; 21,46]	46,0 [26,1; 65,9]	<0,0001
Datenschnitt 06.11.2020						
Woche 16	22/41 (53,7) [37,4; 69,3]	3/39 (7,7) [1,6; 20,9]	13,89 [3,68; 52,44]	6,98 [2,27; 21,46]	46,0 [26,1; 65,9]	<0,0001
a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Zum Datenschnitt vom 24.02.2020 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Verbesserung des FACIT-Fatigue-Scores* um ≥ 15 % der Skalenspannweite (8 Punkte) im Pegcetacoplan-Arm 22 Ereignisse (53,7 %) und im Eculizumab-Arm drei Ereignisse (7,7 %). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Relative Risiko ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR = 6,98 [2,27; 21,46]; $p < 0,0001$) (Tabelle 4-35).

Zum Datenschnitt vom 06.11.2020 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Verbesserung des FACIT-Fatigue-Scores* um ≥ 15 % der Skalenspannweite (8 Punkte) im Pegcetacoplan-Arm 22 Ereignisse (53,7 %) und im Eculizumab-Arm drei Ereignisse (7,7 %). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Relative Risiko ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR = 6,98 [2,27; 21,46]; $p < 0,0001$) (Tabelle 4-35).

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt *Verschlechterung des FACIT-Fatigue-Scores* um ≥ 15 % der Skalenspannweite (≥ 8 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Ecilizumab	Pegcetacoplan vs. Ecilizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a [95 %-KI]		OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p- Wert ^b
Datenschnitt 24.02.2020						
Woche 16	1/41 (2,4) [0,1; 12,9]	10/39 (25,6) [13,0; 42,1]	0,07 [0,01; 0,60]	0,10 [0,01; 0,71]	-23,2 [-40,2; -6,2]	0,0029
Datenschnitt 06.11.2020						
Woche 16	1/41 (2,4) [0,1; 12,9]	10/39 (25,6) [13,0; 42,1]	0,07 [0,01; 0,60]	0,10 [0,01; 0,71]	-23,2 [-40,2; -6,2]	0,0029
a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Zum Datenschnitt vom 24.02.2020 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Verschlechterung des FACIT-Fatigue-Scores* um ≥ 15 % der Skalenspannweite (8 Punkte) im Pegcetacoplan-Arm ein Ereignis (2,4 %) und im Ecilizumab-Arm zehn Ereignisse (25,6%). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Relative Risiko ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR = 0,10 [0,01; 0,71]; p = 0,0029) (Tabelle 4-36).

Zum Datenschnitt vom 06.11.2020 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Verschlechterung des FACIT-Fatigue-Scores* um ≥ 15 % der Skalenspannweite (8 Punkte) im Pegcetacoplan-Arm ein Ereignis (2,4 %) und im Ecilizumab-Arm zehn Ereignisse (25,6%). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Relative Risiko ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR = 0,10 [0,01; 0,71]; p = 0,0029) (Tabelle 4-36).

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.

Der Bewertung liegt nur eine RCT (PEGASUS-Studie) zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar. Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.1.6 EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – RCTTabelle 4-37: Operationalisierung von *EORTC QLQ-30 Symptomskalen*

Studie	Operationalisierung
PEGASUS (APL2-302)	Die Beurteilung der Symptomatik erfolgte durch den Patienten rückblickend für die letzte Woche anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens. Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen wurde zu allen Studienvisiten (mit Ausnahme der Screening-Visite und der Visite zu Woche -3) erhoben (Tabelle 4-99). Bei dem EORTC QLQ-C30 handelt es sich um ein mehrdimensionales Instrument aus 30 Einzelfragen aus denen Symptom- und Funktionsskalen sowie der allgemeine Gesundheitszustand abgeleitet werden, um die Nutzendimensionen <i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i> und <i>Morbidität</i> von Patienten erfassen zu können. Während Symptomskalen zur Beschreibung von Symptomen der Nutzendimension <i>Morbidität</i> zugeordnet werden, ermöglichen die Funktionsskalen und der Allgemeine Gesundheitszustand die Beurteilung der Nutzendimension <i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i>. Bei den Fragen handelt es sich sowohl um Multi-Skalen als auch um Einzel-Items [97]. Die der Morbidität zugerechneten EORTC QLQ-C30 Symptomskalen umfassen die drei Multi-Item-Skalen <i>Schmerz</i>, <i>Fatigue</i> sowie <i>Übelkeit und Erbrechen</i>. Einzelitems umfassen <i>Dyspnoe</i>, <i>Insomnie</i>, <i>Appetitlosigkeit</i>, <i>Obstipation</i>, <i>Diarrhö</i> und die vom Patienten wahrgenommene <i>Finanzielle Belastung</i>. Die Fragen werden auf einer 4-Punkte-Likert-Skala von eins (überhaupt nicht) bis vier (sehr) vom Patienten beurteilt. Auf Basis dieser Rohwerte erfolgt eine lineare Transformation. Folglich hat jede Skala einen Bereich von 0 bis 100 Punkten. Ein höherer Wert der Symptomskalen bzw. Einzelitems spiegelt einen höheren Grad an Symptomen oder Problemen wider [97]. Im vorliegenden Dossier wird für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-30 Symptomskalen</i> die folgende Auswertung dargestellt: • <i>Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores</i> von Baseline bis Woche 16 • <i>Verbesserung/Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores</i> um eine MCID von ≥ 10 Punkten während der RCP (Tag 1 bis Woche 16) Als ergänzende Analyse wird für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-30 Symptomskalen</i> die folgende Auswertung dargestellt: • <i>Verbesserung/Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores</i> um ≥ 15 % der Skalenspannweite (≥ 15 Punkte) während der RCP (Tag 1 bis Woche 16) <u>Datenanalyse der RCP</u> Alle Auswertungen für die RCP erfolgen auf Basis der ITT-Population. Die Ergebnisse werden für zwei Datenschnitte dargestellt: • Datenschnitt: 24.02.2020 • Datenschnitt: 06.11.2020 Die Auswertung erfolgt unzensiert, d. h. es wird keine Zensierung der Daten von Studienteilnehmern vorgenommen, nachdem sie eine Transfusion erhalten haben. Für die <i>Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores</i> werden zu Baseline und Woche 16 folgende Maße dargestellt: • n/N (%) • MW (SD) Zudem wird die <i>Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores</i> von Baseline bis Woche 16 mittels MMRM modelliert und anhand der folgenden statistischen Maße dargestellt: • Veränderung des LS-Mean (SE) inkl. 95 %-KI • Differenz der LS-Mean-Veränderung (SE) (Pegcetacoplan vs. Eculizumab) inkl. 95 %-KI und p-Wert, Hedges'g inkl. 95 %-KI

Studie	Operationalisierung
	Für die Analyse der dichotomen Endpunkte <i>Verbesserung/Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores</i> um eine MCID von ≥ 10 Punkten und <i>Verbesserung/Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores</i> um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite (≥ 15 Punkte) werden zu Woche 16 die folgenden statistischen Maße herangezogen, die mittels exaktem Test nach Fisher berechnet wurden: • n/N (%) • OR inkl. 95 %-KI • RR inkl. 95 %-KI • RD inkl. 95 %-KI • p-Wert Nähere Angaben zu den verwendeten Modellen und statistischen Maßen sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen. <u>Weitere Analysen</u> Für die Bewertung der Aussagekraft der Analysen wurden die Rücklaufquoten des Fragebogens bestimmt. Die Rücklaufquote wurde aus der Anzahl der Patienten mit komplett ausgefülltem <i>EORTC QLQ-C30</i>, geteilt durch die Gesamtzahl der ITT-Population berechnet. Ergänzend werden die <i>Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores</i> während der <i>Run-In-Phase</i> (Tag -28 bis Tag 1) dargestellt, um zu untersuchen, ob eventuelle Effektunterschiede bereits vor der Randomisierung (an Tag 1) auftraten. Die Analyse basiert ebenfalls auf der ITT-Population und erfolgt auf Basis des Datenschnittes vom 24.02.2020. Die verwendeten Modelle und statistischen Maße sind konsistent mit der Datenanalyse der <i>RCP</i>. Nähere Angaben zu den verwendeten Modellen und statistischen Maßen sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen. Zudem werden die Analysen für die <i>Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores</i> zur <i>OLP</i> durchgeführt, um die langfristige Wirksamkeit von Pegcetacoplan zu untersuchen. Diese Analysen werden für den Datenschnitt vom 06.11.2020 dargestellt und basieren auf der Completer-Population. Die Analyse und Darstellung der Ergebnisse erfolgt nicht komparativ und wird für Patienten, die in der <i>RCP</i> auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden (Pegcetacoplan-Arm) und für Patienten, die in der <i>RCP</i> auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden (Eculizumab-Arm), getrennt dargestellt. Für Patienten aus dem Eculizumab-Arm werden die Ergebnisse der <i>RCP</i> den Ergebnissen der <i>OLP</i> gegenübergestellt. Die Analysezeiträume für die beiden Arme sind wie folgt: • Pegcetacoplan-Arm^a: ○ Baseline bis Woche 48 (52 Wochen) • Eculizumab-Arm^b: ○ Baseline bis Tag 1 (4 Wochen, Kombinationstherapie Pegcetacoplan + Eculizumab)^c ○ Tag 1 bis Woche 16 (16 Wochen, Monotherapie Eculizumab)^d ○ Woche 17 bis Woche 20 (4 Wochen, Kombinationstherapie Pegcetacoplan + Eculizumab)^c ○ Woche 21 bis Woche 36 (16 Wochen, Monotherapie Pegcetacoplan)^f Nähere Angaben zu den verwendeten Modellen und statistischen Maßen sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen. Detaillierte Angaben zu den weiteren Analysen sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen.
a: Randomisierter Pegcetacoplan-Arm: Der 52-wöchige Behandlungszeitraum umfasst eine 4-wöchige <i>Run-In-Phase</i>, eine 16-wöchige <i>RCP</i> und eine anschließende 32-wöchige <i>OLP</i> (Abbildung 4-1). b: Randomisierter Eculizumab-Arm: Der 20-wöchige Zeitraum von Woche 17 bis Woche 36 der <i>OLP</i> wird betrachtet und mit dem Zeitraum der 4-wöchigen <i>Run-In-Phase</i> und 16-wöchigen <i>RCP</i> verglichen (Abbildung 4-1). c: Der Zeitraum von Baseline bis Tag 1 beschreibt die <i>Run-In-Phase</i>.	

Studie	Operationalisierung
	d: Der Zeitraum von Tag 1 bis Woche 16 beschreibt die <i>RCP</i> . e: Der Zeitraum von Woche 17 bis Woche 20 beschreibt die <i>OLP Run-In-Time</i> . f: Der Zeitraum von Woche 21 bis Woche 36 beschreibt einen Abschnitt der <i>OLP</i> . Quelle: Studienprotokoll 2019 [5]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* 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
PEGASUS (APL2-302)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
Quelle: Studienprotokoll 2019 [5], Statistischer Analyseplan 2019 [6], Studienbericht 2020 [7], Studienbericht 2021 [8], Statistische Nachberechnungen 2021 [9], ClinicalTrials.gov 2020 [10], EU Clinical Trials Register 2020 [11], WHO 2020 [12], WHO 2020 [13], Hillmen et al. 2021 [14]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der 16-wöchigen *RCP* der PEGASUS-Studie, die zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Pegcetacoplan herangezogen wird, handelt es sich um eine randomisierte (1:1), zweiarmige, aktiv-kontrollierte Studienphase. Ein Abgleich des Studienprotokolls mit dem Studienbericht, dem SAP, den statistischen Nachberechnungen, den Einträgen in Datenbanken zu klinischen Studien und den Veröffentlichungen zur PEGASUS-Studie, ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung [5-14]. Im Studienbericht sind der Patientenfluss und die Methodik transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden adäquate statistische Verfahren verwendet und die Analysen des Endpunkts *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* wurde innerhalb der ITT-Population durchgeführt, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wurde für den Endpunkt somit adäquat umgesetzt. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Die Rücklaufquoten bezogen auf die ITT-Population liegen bis Woche 16 über den vom G-BA geforderten 70 % und sind damit ausreichend hoch, um eine valide Bewertung der Ergebnisse des Fragebogens zu ermöglichen (Tabelle 4-39).

Zusammenfassend ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit der Patienten als *hoch* zu bewerten.

Die Daten aus der anschließenden 32-wöchigen, einarmigen *OLP* der PEGASUS-Studie sind aufgrund des offenen und nicht-kontrollierten Designs als potenziell *hoch* verzerrt anzusehen und werden im vorliegenden Dossier supportiv dargestellt.

Tabelle 4-39: Rücklaufquoten des Erhebungsinstrumentes EORTC QLQ-C30 für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, PEGASUS-Studie, Datenschnitt vom 06.11.2020

PEGASUS (APL2-302)				
Zeitpunkt	Rücklaufquoten ITT-Population			
	Pegcetacoplan		Eculizumab	
	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N)			
	41		39	
	Anzahl Fragebögen			
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	41	41 (100,0)	39	37 (94,9)
<i>Run-In-Phase</i> Woche -2	41	39 (95,1)	39	36 (92,3)
Tag 1	41	40 (97,6)	39	37 (94,9)
<i>RCP</i> Woche 2	41	40 (97,6)	39	37 (94,9)
<i>RCP</i> Woche 4	41	39 (95,1)	39	37 (94,9)
<i>RCP</i> Woche 6	41	39 (95,1)	39	37 (94,9)
<i>RCP</i> Woche 8	41	37 (90,2)	39	38 (97,4)
<i>RCP</i> Woche 12	41	37 (90,2)	39	38 (97,4)
<i>RCP</i> Woche 16	41	36 (87,8)	39	38 (97,4)
<i>OLP</i> Woche 17	41	38 (92,7)	39	36 (92,3)

PEGASUS (APL2-302)				
Zeitpunkt	Rücklaufquoten ITT-Population			
	Pegcetacoplan		Eculizumab	
	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N)			
	41		39	
	Anzahl Fragebögen			
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
OLP Woche 18	41	36 (87,8)	39	38 (97,4)
OLP Woche 20	41	37 (90,2)	39	38 (97,4)
OLP Woche 22	41	36 (87,8)	39	38 (97,4)
OLP Woche 24	41	36 (87,8)	39	36 (92,3)
OLP Woche 28	41	36 (87,8)	39	37 (94,9)
OLP Woche 32	41	35 (85,4)	39	37 (94,9)
OLP Woche 36	41	33 (80,5)	39	36 (92,3)
OLP Woche 40	41	31 (75,6)	39	31 (79,5)
OLP Woche 44	41	30 (73,2)	39	32 (82,1)
OLP Woche 48	41	30 (73,2)	39	29 (74,4)
Rücklaufquote ITT-Population: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteten Fragebögen. Fragebögen wurden von allen Studienteilnehmern der ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer erwartet. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

In der ITT-Population ist zum Datenschnitt von 06.11.2020 die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes EORTC QLQ-C30 zu Baseline in beiden Behandlungsarmen oberhalb von 90 % (100,0 % im Pegcetacoplan-Arm, 94,9 % im Eculizumab-Arm) (Tabelle 4-39).

Zu Woche 16 sind im Pegcetacoplan-Arm für 36 Studienteilnehmer (87,8 %) Angaben für das Instrument EORTC QLQ-C30 vorhanden, für den Eculizumab-Arm ist dieses für 38 Studienteilnehmer (97,4 %) der Fall. Somit sind insgesamt Daten von über 85 % der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Zu Woche 48 sind im Pegcetacoplan-Arm für 30 Studienteilnehmer (73,2 %) Angaben für das Instrument EORTC QLQ-C30 vorhanden, für den Eculizumab-Arm ist dieses für 29 Studienteilnehmer (74,4 %) der Fall. Somit sind insgesamt Daten von über 70 % der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen. Allerdings waren zu diesem Zeitpunkt auch nur noch 38 von 41 eingeschlossenen Patienten im Pegcetacoplan-Arm und 36 von 39 eingeschlossenen Patienten im Eculizumab-Arm in der Studie (Anhang 4-G).

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

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

4.3.1.3.1.6.1 Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen ScoresTabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores* von Baseline bis Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan			Eculizumab			Pegcetacoplan vs. Eculizumab
	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	ΔLS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI]; p-Wert ^c
Datenschnitt 24.02.2020							
Schmerz							
Baseline	41/41 (100,0)	19,51 (26,85)	/	38/39 (97,4)	15,79 (25,10)	/	/
Woche 2	40/41 (97,6)	16,25 (21,51)	-2,54 (3,52) [-9,55; 4,48]	37/39 (94,9)	23,25 (31,13)	6,85 (3,73) [-0,58; 14,28]	-9,39 (4,91) [-19,18; 0,41]; 0,0601
Woche 4	39/41 (95,1)	19,23 (29,25)	0,06 (4,16) [-8,22; 8,35]	37/39 (94,9)	23,25 (31,13)	6,75 (4,34) [-1,89; 15,40]	-6,69 (5,82) [-18,30; 4,92]; 0,2542
Woche 6	39/41 (95,1)	18,38 (27,25)	0,51 (3,52) [-6,49; 7,51]	38/39 (97,4)	20,94 (25,85)	4,91 (3,67) [-2,40; 12,23]	-4,40 (4,86) [-14,09; 5,29]; 0,3687
Woche 8	38/41 (92,7)	15,79 (24,80)	-3,84 (3,61) [-11,03; 3,35]	38/39 (97,4)	21,79 (28,91)	5,79 (3,73) [-1,63; 13,21]	-9,63 (4,97) [-19,53; 0,27]; 0,0564
Woche 12	37/41 (90,2)	17,57 (23,22)	-2,18 (3,22) [-8,59; 4,24]	38/39 (97,4)	19,23 (27,98)	0,53 (3,31) [-6,06; 7,11]	-2,70 (4,36) [-11,40; 5,99]; 0,5376
Woche 16	36/41 (87,8)	19,91 (26,67)	1,31 (4,11) [-6,87; 9,50]	37/39 (94,9)	25,88 (27,32)	9,48 (4,19) [1,14; 17,81]	-8,16 (5,67) [-19,47; 3,14]; 0,1544

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

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan			Eculizumab			Pegcetacoplan vs. Eculizumab
	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	ΔLS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI]; p-Wert ^c
Fatigue							
Baseline	41/41 (100,0)	49,59 (29,09)	/	38/39 (97,4)	50,29 (24,74)	/	/
Woche 2	40/41 (97,6)	23,61 (19,68)	-26,25 (3,23) [-32,68; -19,81]	37/39 (94,9)	45,91 (25,60)	-4,98 (3,43) [-11,81; 1,85]	-21,27 (4,52) [-30,28; -12,25]; <0,0001
Woche 4	39/41 (95,1)	27,35 (25,85)	-23,01 (3,56) [-30,09; -15,93]	36/39 (92,3)	61,26 (29,35)	9,90 (3,76) [2,41; 17,39]	-32,91 (5,00) [-42,88; -22,95]; <0,0001
Woche 6	39/41 (95,1)	32,19 (24,95)	-18,41 (3,16) [-24,69; -12,12]	38/39 (97,4)	49,00 (24,54)	-0,78 (3,31) [-7,37; 5,81]	-17,63 (4,38) [-26,35; -8,91]; 0,0001
Woche 8	38/41 (92,7)	28,65 (24,04)	-22,24 (3,38) [-28,96; -15,52]	38/39 (97,4)	47,01 (27,63)	-2,53 (3,50) [-9,50; 4,44]	-19,71 (4,67) [-29,02; -10,40]; <0,0001
Woche 12	37/41 (90,2)	29,43 (19,98)	-22,19 (3,05) [-28,25; -16,12]	37/39 (94,9)	52,05 (24,25)	1,39 (3,17) [-4,91; 7,70]	-23,58 (4,19) [-31,92; -15,24]; <0,0001
Woche 16	36/41 (87,8)	28,40 (22,61)	-22,34 (3,31) [-28,92; -15,76]	37/39 (94,9)	48,54 (25,63)	-0,47 (3,41) [-7,26; 6,32]	-21,87 (4,55) [-30,95; -12,80]; <0,0001

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

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan			Eculizumab			Pegcetacoplan vs. Eculizumab
	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	ΔLS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI]; p-Wert ^c
Übelkeit und Erbrechen							
Baseline	41/41 (100,0)	3,66 (8,75)	/	38/39 (97,4)	5,26 (11,69)	/	/
Woche 2	40/41 (97,6)	1,25 (4,45)	-2,28 (1,63) [-5,52; 0,96]	37/39 (94,9)	7,46 (14,34)	2,94 (1,72) [-0,48; 6,36]	-5,22 (2,29) [-9,79; -0,65]; 0,0259
Woche 4	39/41 (95,1)	2,56 (7,19)	-1,02 (1,64) [-4,28; 2,25]	36/39 (92,3)	8,11 (15,02)	3,73 (1,73) [0,28; 7,18]	-4,75 (2,31) [-9,36; -0,14]; 0,0434
Woche 6	39/41 (95,1)	2,56 (7,19)	-0,88 (1,45) [-3,77; 2,01]	38/39 (97,4)	7,26 (15,20)	2,91 (1,51) [-0,11; 5,92]	-3,79 (2,01) [-7,79; 0,22]; 0,0637
Woche 8	38/41 (92,7)	2,19 (5,71)	-1,30 (1,49) [-4,26; 1,67]	38/39 (97,4)	6,41 (16,50)	2,03 (1,54) [-1,04; 5,10]	-3,33 (2,06) [-7,43; 0,78]; 0,1104
Woche 12	37/41 (90,2)	4,50 (12,82)	0,95 (1,90) [-2,83; 4,74]	37/39 (94,9)	7,02 (14,31)	0,73 (1,93) [-3,12; 4,57]	0,22 (2,64) [-5,04; 5,49]; 0,9325
Woche 16	36/41 (87,8)	3,24 (7,79)	-0,10 (2,40) [-4,88; 4,69]	37/39 (94,9)	10,53 (21,02)	6,13 (2,39) [1,37; 10,90]	-6,23 (3,34) [-12,89; 0,42]; 0,0659

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

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan			Eculizumab			Pegcetacoplan vs. Eculizumab
	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	ΔLS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI]; p-Wert ^c
Dyspnoe							
Baseline	41/41 (100,0)	33,33 (27,89)	/	38/39 (97,4)	43,86 (32,05)	/	/
Woche 2	40/41 (97,6)	15,00 (23,81)	-21,81 (3,60) [-28,97; -14,66]	37/39 (94,9)	32,46 (27,39)	-9,77 (3,81) [-17,36; -2,19]	-12,04 (5,06) [-22,11; -1,97]; 0,0198
Woche 4	39/41 (95,1)	18,80 (28,40)	-18,52 (4,34) [-27,15; -9,88]	36/39 (92,3)	52,25 (32,91)	11,14 (4,57) [2,04; 20,23]	-29,65 (6,14) [-41,89; -17,42]; <0,0001
Woche 6	39/41 (95,1)	17,09 (25,21)	-20,33 (3,50) [-27,29; -13,37]	38/39 (97,4)	38,46 (25,98)	-2,54 (3,66) [-9,83; 4,75]	-17,79 (4,86) [-27,48; -8,09]; 0,0005
Woche 8	38/41 (92,7)	15,79 (22,91)	-21,95 (3,53) [-28,97; -14,93]	37/39 (94,9)	35,96 (27,27)	-4,04 (3,69) [-11,39; 3,30]	-17,90 (4,91) [-27,68; -8,13]; 0,0005
Woche 12	37/41 (90,2)	17,12 (26,78)	-20,67 (3,63) [-27,90; -13,45]	37/39 (94,9)	37,72 (24,72)	-3,01 (3,75) [-10,48; 4,45]	-17,66 (5,02) [-27,67; -7,65]; 0,0008
Woche 16	36/41 (87,8)	15,74 (24,54)	-21,26 (3,61) [-28,45; -14,08]	37/39 (94,9)	36,84 (26,61)	-3,86 (3,70) [-11,23; 3,52]	-17,41 (4,97) [-27,33; -7,49]; 0,0008

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

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan			Eculizumab			Pegcetacoplan vs. Eculizumab
	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	ΔLS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI]; p-Wert ^c
Insomnie							
Baseline	41/41 (100,0)	32,52 (34,55)	/	38/39 (97,4)	29,82 (29,80)	/	/
Woche 2	40/41 (97,6)	23,33 (35,57)	-9,81 (3,44) [-16,65; -2,97]	37/39 (94,9)	32,46 (31,47)	2,52 (3,65) [-4,74; 9,78]	-12,34 (4,83) [-21,95; -2,72]; 0,0126
Woche 4	39/41 (95,1)	25,64 (31,96)	-8,07 (3,56) [-15,15; -0,98]	36/39 (92,3)	33,33 (35,14)	2,71 (3,77) [-4,78; 10,21]	-10,78 (5,00) [-20,74; -0,82]; 0,0342
Woche 6	39/41 (95,1)	22,22 (29,94)	-9,23 (3,08) [-15,37; -3,09]	38/39 (97,4)	25,64 (29,08)	-4,56 (3,25) [-11,03; 1,91]	-4,67 (4,27) [-13,17; 3,84]; 0,2778
Woche 8	38/41 (92,7)	21,05 (34,15)	-13,14 (3,17) [-19,46; -6,82]	38/39 (97,4)	23,93 (26,43)	-6,32 (3,29) [-12,86; 0,23]	-6,82 (4,36) [-15,51; 1,87]; 0,1220
Woche 12	37/41 (90,2)	22,52 (29,45)	-11,82 (4,20) [-20,18; -3,46]	37/39 (94,9)	31,58 (30,95)	1,75 (4,30) [-6,81; 10,31]	-13,57 (5,85) [-25,23; -1,90]; 0,0232
Woche 16	36/41 (87,8)	23,15 (35,47)	-9,63 (3,61) [-16,82; -2,45]	37/39 (94,9)	24,56 (28,67)	-5,53 (3,71) [-12,93; 1,86]	-4,10 (5,00) [-14,06; 5,86]; 0,4147

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

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan			Eculizumab			Pegcetacoplan vs. Eculizumab
	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	ΔLS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI]; p-Wert ^c
<i>Appetitlosigkeit</i>							
Baseline	41/41 (100,0)	12,20 (17,88)	/	38/39 (97,4)	13,16 (23,94)	/	/
Woche 2	40/41 (97,6)	3,33 (10,13)	-7,86 (3,05) [-13,93; -1,78]	37/39 (94,9)	18,42 (27,62)	7,54 (3,24) [1,09; 13,99]	-15,40 (4,27) [-23,91; -6,88]; 0,0006
Woche 4	39/41 (95,1)	6,84 (19,01)	-4,43 (3,06) [-10,53; 1,67]	36/39 (92,3)	17,12 (25,61)	6,59 (3,25) [0,13; 13,05]	-11,02 (4,28) [-19,55; -2,50]; 0,0120
Woche 6	39/41 (95,1)	8,55 (21,24)	-2,73 (3,78) [-10,25; 4,79]	38/39 (97,4)	17,95 (30,44)	7,45 (3,92) [-0,36; 15,25]	-10,18 (5,30) [-20,73; 0,38]; 0,0586
Woche 8	38/41 (92,7)	3,51 (10,37)	-7,74 (3,16) [-14,02; -1,45]	38/39 (97,4)	15,38 (27,41)	4,81 (3,26) [-1,67; 11,30]	-12,55 (4,35) [-21,22; -3,88]; 0,0051
Woche 12	37/41 (90,2)	4,50 (13,97)	-6,83 (3,27) [-13,34; -0,32]	37/39 (94,9)	15,79 (29,75)	3,77 (3,36) [-2,93; 10,46]	-10,60 (4,51) [-19,59; -1,61]; 0,0215
Woche 16	36/41 (87,8)	5,56 (14,91)	-4,68 (2,98) [-10,62; 1,27]	37/39 (94,9)	12,28 (23,79)	2,06 (3,05) [-4,01; 8,12]	-6,73 (4,07) [-14,84; 1,38]; 0,1023

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

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan			Eculizumab			Pegcetacoplan vs. Eculizumab
	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	ΔLS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI]; p-Wert ^c
Obstipation							
Baseline	41/41 (100,0)	11,38 (20,56)	/	37/39 (94,9)	10,81 (22,30)	/	/
Woche 2	40/41 (97,6)	7,50 (17,68)	-3,90 (2,03) [-7,95; 0,15]	36/39 (92,3)	7,02 (19,23)	-3,83 (2,19) [-8,19; 0,53]	-0,07 (2,86) [-5,77; 5,63]; 0,9806
Woche 4	39/41 (95,1)	10,26 (20,45)	-1,44 (2,86) [-7,13; 4,25]	36/39 (92,3)	9,65 (23,13)	-0,78 (3,01) [-6,78; 5,22]	-0,66 (4,06) [-8,74; 7,42]; 0,8711
Woche 6	39/41 (95,1)	8,55 (19,82)	-2,06 (2,31) [-6,66; 2,53]	37/39 (94,9)	10,26 (21,84)	-0,18 (2,42) [-5,01; 4,64]	-1,88 (3,22) [-8,31; 4,55]; 0,5613
Woche 8	38/41 (92,7)	7,89 (18,07)	-3,95 (2,15) [-8,23; 0,33]	37/39 (94,9)	7,69 (19,44)	-2,89 (2,25) [-7,37; 1,60]	-1,06 (2,99) [-7,02; 4,89]; 0,7230
Woche 12	37/41 (90,2)	6,31 (15,39)	-5,86 (2,46) [-10,75; -0,96]	36/39 (92,3)	8,77 (21,48)	-1,94 (2,55) [-7,02; 3,13]	-3,91 (3,43) [-10,76; 2,93]; 0,2579
Woche 16	36/41 (87,8)	15,74 (24,54)	3,38 (2,81) [-2,20; 8,97]	36/39 (92,3)	5,26 (18,22)	-5,60 (2,87) [-11,31; 0,11]	8,99 (3,91) [1,18; 16,79]; 0,0246

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

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan			Eculizumab			Pegcetacoplan vs. Eculizumab
	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	ΔLS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI]; p-Wert ^c
Diarrhö							
Baseline	41/41 (100,0)	11,38 (23,11)	/	37/39 (94,9)	11,71 (21,11)	/	/
Woche 2	40/41 (97,6)	13,33 (23,63)	1,99 (3,60) [-5,18; 9,16]	36/39 (92,3)	14,04 (22,77)	2,72 (3,85) [-4,96; 10,39]	-0,73 (5,10) [-10,90; 9,45]; 0,8870
Woche 4	39/41 (95,1)	12,82 (19,67)	1,25 (2,99) [-4,71; 7,20]	36/39 (92,3)	12,28 (21,11)	0,91 (3,19) [-5,44; 7,25]	0,34 (4,16) [-7,94; 8,62]; 0,9345
Woche 6	39/41 (95,1)	14,53 (23,93)	2,42 (3,38) [-4,31; 9,15]	36/39 (92,3)	11,40 (19,42)	0,18 (3,60) [-6,98; 7,35]	2,24 (4,76) [-7,24; 11,72]; 0,6389
Woche 8	38/41 (92,7)	17,54 (25,39)	5,06 (3,47) [-1,85; 11,97]	37/39 (94,9)	13,68 (21,24)	2,68 (3,60) [-4,50; 9,86]	2,38 (4,82) [-7,22; 11,98]; 0,6228
Woche 12	37/41 (90,2)	11,71 (17,94)	-1,18 (2,92) [-6,98; 4,63]	37/39 (94,9)	15,38 (21,42)	4,48 (3,05) [-1,60; 10,56]	-5,65 (4,00) [-13,63; 2,32]; 0,1616
Woche 16	36/41 (87,8)	12,96 (21,50)	-0,33 (3,45) [-7,20; 6,53]	36/39 (92,3)	19,30 (21,41)	8,27 (3,57) [1,16; 15,39]	-8,61 (4,78) [-18,14; 0,92]; 0,0760

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

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan			Eculizumab			Pegcetacoplan vs. Eculizumab
	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	ΔLS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI]; p-Wert ^c
Finanzielle Belastung							
Baseline	41/41 (100,0)	18,70 (26,92)	/	37/39 (94,9)	24,32 (37,39)	/	/
Woche 2	40/41 (97,6)	10,00 (20,25)	-8,74 (3,58) [-15,89; -1,60]	35/39 (89,7)	18,02 (33,88)	-0,96 (3,89) [-8,70; 6,78]	-7,79 (5,01) [-17,78; 2,20]; 0,1244
Woche 4	39/41 (95,1)	15,38 (27,41)	-3,62 (3,94) [-11,47; 4,23]	36/39 (92,3)	22,81 (35,60)	2,60 (4,20) [-5,76; 10,96]	-6,22 (5,50) [-17,18; 4,75]; 0,2621
Woche 6	39/41 (95,1)	10,26 (20,45)	-7,98 (3,83) [-15,61; -0,35]	36/39 (92,3)	20,18 (33,37)	0,75 (4,10) [-7,42; 8,92]	-8,73 (5,35) [-19,41; 1,94]; 0,1073
Woche 8	38/41 (92,7)	11,40 (20,90)	-8,03 (3,60) [-15,20; -0,86]	37/39 (94,9)	19,66 (31,27)	-0,44 (3,82) [-8,06; 7,17]	-7,59 (4,97) [-17,49; 2,31]; 0,1310
Woche 12	37/41 (90,2)	13,51 (25,41)	-6,14 (4,25) [-14,59; 2,31]	37/39 (94,9)	22,22 (35,32)	2,26 (4,44) [-6,58; 11,10]	-8,40 (5,90) [-20,16; 3,36]; 0,1589
Woche 16	36/41 (87,8)	8,33 (16,67)	-8,99 (3,62) [-16,20; -1,79]	36/39 (92,3)	22,81 (33,87)	0,89 (3,84) [-6,75; 8,53]	-9,88 (4,99) [-19,83; 0,07]; 0,0517

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

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan			Eculizumab			Pegcetacoplan vs. Eculizumab
	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	ΔLS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI]; p-Wert ^c
Datenschnitt 06.11.2020							
Schmerz							
Baseline	41/41 (100,0)	19,51 (26,85)	/	38/39 (97,4)	15,79 (25,10)	/	/
Woche 2	40/41 (97,6)	16,25 (21,51)	-2,56 (3,52) [-9,58; 4,45]	37/39 (94,9)	23,25 (31,13)	6,81 (3,73) [-0,61; 14,24]	-9,38 (4,91) [-19,17; 0,41]; 0,0602
Woche 4	39/41 (95,1)	19,23 (29,25)	0,03 (4,16) [-8,25; 8,31]	37/39 (94,9)	23,25 (31,13)	6,71 (4,34) [-1,93; 15,35]	-6,68 (5,81) [-18,28; 4,91]; 0,2543
Woche 6	39/41 (95,1)	18,38 (27,25)	0,47 (3,52) [-6,53; 7,47]	38/39 (97,4)	20,94 (25,85)	4,88 (3,68) [-2,44; 12,19]	-4,40 (4,86) [-14,09; 5,29]; 0,3682
Woche 8	37/41 (90,2)	16,22 (25,00)	-3,53 (3,65) [-10,79; 3,73]	38/39 (97,4)	21,79 (28,91)	5,75 (3,74) [-1,69; 13,20]	-9,29 (5,00) [-19,26; 0,69]; 0,0675
Woche 12	37/41 (90,2)	17,57 (23,22)	-2,12 (3,23) [-8,55; 4,31]	38/39 (97,4)	19,23 (27,98)	0,49 (3,31) [-6,10; 7,08]	-2,61 (4,37) [-11,32; 6,10]; 0,5522
Woche 16	36/41 (87,8)	19,91 (26,67)	1,41 (4,12) [-6,78; 9,61]	37/39 (94,9)	25,88 (27,32)	9,44 (4,19) [1,10; 17,78]	-8,03 (5,68) [-19,34; 3,29]; 0,1618

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

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan			Eculizumab			Pegcetacoplan vs. Eculizumab
	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	ΔLS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI]; p-Wert ^c
Fatigue							
Baseline	41/41 (100,0)	49,59 (29,09)	/	38/39 (97,4)	50,29 (24,74)	/	/
Woche 2	40/41 (97,6)	23,61 (19,68)	-26,25 (3,23) [-32,69; -19,81]	37/39 (94,9)	45,91 (25,60)	-4,99 (3,43) [-11,82; 1,85]	-21,26 (4,53) [-30,28; -12,24]; <0,0001
Woche 4	39/41 (95,1)	27,35 (25,85)	-23,01 (3,56) [-30,09; -15,94]	36/39 (92,3)	61,26 (29,35)	9,88 (3,76) [2,40; 17,37]	-32,90 (5,00) [-42,86; -22,94]; <0,0001
Woche 6	39/41 (95,1)	32,19 (24,95)	-18,41 (3,16) [-24,70; -12,12]	38/39 (97,4)	49,00 (24,54)	-0,79 (3,31) [-7,38; 5,80]	-17,62 (4,38) [-26,34; -8,90]; 0,0001
Woche 8	37/41 (90,2)	28,53 (24,36)	-22,92 (3,39) [-29,66; -16,18]	38/39 (97,4)	47,01 (27,63)	-2,54 (3,49) [-9,49; 4,41]	-20,38 (4,68) [-29,69; -11,06]; <0,0001
Woche 12	37/41 (90,2)	29,43 (19,98)	-22,48 (3,05) [-28,56; -16,41]	37/39 (94,9)	52,05 (24,25)	1,38 (3,17) [-4,92; 7,69]	-23,87 (4,19) [-32,21; -15,53]; <0,0001
Woche 16	36/41 (87,8)	28,40 (22,61)	-22,46 (3,31) [-29,04; -15,88]	37/39 (94,9)	48,54 (25,63)	-0,48 (3,41) [-7,27; 6,32]	-21,99 (4,56) [-31,06; -12,91]; <0,0001

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

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan			Eculizumab			Pegcetacoplan vs. Eculizumab
	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	ΔLS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI]; p-Wert ^c
Übelkeit und Erbrechen							
Baseline	41/41 (100,0)	3,66 (8,75)	/	38/39 (97,4)	5,26 (11,69)	/	/
Woche 2	40/41 (97,6)	1,25 (4,45)	-2,28 (1,63) [-5,52; 0,96]	37/39 (94,9)	7,46 (14,34)	2,94 (1,72) [-0,49; 6,36]	-5,22 (2,29) [-9,79; -0,65]; 0,0258
Woche 4	39/41 (95,1)	2,56 (7,19)	-1,02 (1,64) [-4,29; 2,24]	36/39 (92,3)	8,11 (15,02)	3,73 (1,73) [0,28; 7,18]	-4,75 (2,31) [-9,36; -0,15]; 0,0434
Woche 6	39/41 (95,1)	2,56 (7,19)	-0,88 (1,45) [-3,77; 2,00]	38/39 (97,4)	7,26 (15,20)	2,90 (1,51) [-0,11; 5,92]	-3,79 (2,01) [-7,79; 0,22]; 0,0636
Woche 8	37/41 (90,2)	2,25 (5,78)	-1,31 (1,51) [-4,31; 1,69]	38/39 (97,4)	6,41 (16,50)	2,03 (1,55) [-1,06; 5,11]	-3,34 (2,08) [-7,48; 0,81]; 0,1129
Woche 12	37/41 (90,2)	4,50 (12,82)	0,95 (1,90) [-2,84; 4,73]	37/39 (94,9)	7,02 (14,31)	0,72 (1,93) [-3,12; 4,57]	0,22 (2,64) [-5,04; 5,49]; 0,9331
Woche 16	36/41 (87,8)	3,24 (7,79)	-0,11 (2,40) [-4,89; 4,68]	37/39 (94,9)	10,53 (21,02)	6,13 (2,39) [1,37; 10,89]	-6,24 (3,34) [-12,89; 0,42]; 0,0658

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

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan			Eculizumab			Pegcetacoplan vs. Eculizumab
	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	ΔLS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI]; p-Wert ^c
Dyspnoe							
Baseline	41/41 (100,0)	33,33 (27,89)	/	38/39 (97,4)	43,86 (32,05)	/	/
Woche 2	40/41 (97,6)	15,00 (23,81)	-21,81 (3,60) [-28,97; -14,64]	37/39 (94,9)	32,46 (27,39)	-9,77 (3,81) [-17,36; -2,18]	-12,03 (5,06) [-22,11; -1,96]; 0,0199
Woche 4	39/41 (95,1)	18,80 (28,40)	-18,52 (4,34) [-27,16; -9,88]	36/39 (92,3)	52,25 (32,91)	11,14 (4,57) [2,04; 20,24]	-29,66 (6,14) [-41,90; -17,43]; <0,0001
Woche 6	39/41 (95,1)	17,09 (25,21)	-20,31 (3,49) [-27,26; -13,35]	38/39 (97,4)	38,46 (25,98)	-2,54 (3,66) [-9,83; 4,74]	-17,77 (4,86) [-27,45; -8,08]; 0,0005
Woche 8	37/41 (90,2)	15,32 (23,03)	-22,70 (3,53) [-29,73; -15,66]	37/39 (94,9)	35,96 (27,27)	-4,07 (3,68) [-11,38; 3,25]	-18,63 (4,90) [-28,40; -8,86]; 0,0003
Woche 12	37/41 (90,2)	17,12 (26,78)	-20,83 (3,62) [-28,05; -13,61]	37/39 (94,9)	37,72 (24,72)	-3,01 (3,74) [-10,47; 4,44]	-17,81 (5,01) [-27,81; -7,81]; 0,0007
Woche 16	36/41 (87,8)	15,74 (24,54)	-21,53 (3,61) [-28,72; -14,35]	37/39 (94,9)	36,84 (26,61)	-3,86 (3,70) [-11,24; 3,52]	-17,67 (4,98) [-27,59; -7,75]; 0,0007

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

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan			Eculizumab			Pegcetacoplan vs. Eculizumab
	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	ΔLS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI]; p-Wert ^c
Insomnie							
Baseline	41/41 (100,0)	32,52 (34,55)	/	38/39 (97,4)	29,82 (29,80)	/	/
Woche 2	40/41 (97,6)	23,33 (35,57)	-9,80 (3,43) [-16,64; -2,97]	37/39 (94,9)	32,46 (31,47)	2,52 (3,65) [-4,73; 9,78]	-12,33 (4,82) [-21,94; -2,72]; 0,0126
Woche 4	39/41 (95,1)	25,64 (31,96)	-8,06 (3,56) [-15,14; -0,97]	36/39 (92,3)	33,33 (35,14)	2,72 (3,77) [-4,78; 10,21]	-10,77 (5,00) [-20,73; -0,82]; 0,0343
Woche 6	39/41 (95,1)	22,22 (29,94)	-9,21 (3,08) [-15,35; -3,07]	38/39 (97,4)	25,64 (29,08)	-4,55 (3,25) [-11,02; 1,92]	-4,66 (4,27) [-13,17; 3,85]; 0,2786
Woche 8	37/41 (90,2)	20,72 (34,56)	-13,41 (3,19) [-19,76; -7,05]	38/39 (97,4)	23,93 (26,43)	-6,31 (3,28) [-12,84; 0,23]	-7,10 (4,37) [-15,81; 1,61]; 0,1087
Woche 12	37/41 (90,2)	22,52 (29,45)	-11,84 (4,20) [-20,20; -3,49]	37/39 (94,9)	31,58 (30,95)	1,76 (4,30) [-6,80; 10,32]	-13,60 (5,85) [-25,27; -1,94]; 0,0229
Woche 16	36/41 (87,8)	23,15 (35,47)	-9,70 (3,61) [-16,89; -2,52]	37/39 (94,9)	24,56 (28,67)	-5,52 (3,71) [-12,91; 1,87]	-4,18 (5,00) [-14,13; 5,78]; 0,4059

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

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan			Eculizumab			Pegcetacoplan vs. Eculizumab
	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	ΔLS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI]; p-Wert ^c
Appetitlosigkeit							
Baseline	41/41 (100,0)	12,20 (17,88)	/	38/39 (97,4)	13,16 (23,94)	/	/
Woche 2	40/41 (97,6)	3,33 (10,13)	-7,81 (3,05) [-13,89; -1,74]	37/39 (94,9)	18,42 (27,62)	7,57 (3,24) [1,12; 14,02]	-15,39 (4,28) [-23,90; -6,87]; 0,0006
Woche 4	39/41 (95,1)	6,84 (19,01)	-4,39 (3,06) [-10,49; 1,71]	36/39 (92,3)	17,12 (25,61)	6,63 (3,24) [0,17; 13,08]	-11,02 (4,27) [-19,54; -2,50]; 0,0120
Woche 6	39/41 (95,1)	8,55 (21,24)	-2,69 (3,77) [-10,19; 4,82]	38/39 (97,4)	17,95 (30,44)	7,48 (3,91) [-0,31; 15,27]	-10,17 (5,29) [-20,71; 0,37]; 0,0584
Woche 8	37/41 (90,2)	2,70 (9,22)	-8,69 (3,11) [-14,89; -2,49]	38/39 (97,4)	15,38 (27,41)	4,85 (3,19) [-1,50; 11,20]	-13,54 (4,28) [-22,06; -5,02]; 0,0022
Woche 12	37/41 (90,2)	4,50 (13,97)	-6,83 (3,27) [-13,33; -0,33]	37/39 (94,9)	15,79 (29,75)	3,80 (3,36) [-2,89; 10,50]	-10,63 (4,51) [-19,62; -1,65]; 0,0211
Woche 16	36/41 (87,8)	5,56 (14,91)	-5,00 (2,97) [-10,92; 0,92]	37/39 (94,9)	12,28 (23,79)	2,09 (3,04) [-3,96; 8,13]	-7,09 (4,05) [-15,17; 0,99]; 0,0845

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

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan			Eculizumab			Pegcetacoplan vs. Eculizumab
	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	ΔLS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI]; p-Wert ^c
Obstipation							
Baseline	41/41 (100,0)	11,38 (20,56)	/	37/39 (94,9)	10,81 (22,30)	/	/
Woche 2	40/41 (97,6)	7,50 (17,68)	-3,91 (2,03) [-7,96; 0,14]	36/39 (92,3)	7,02 (19,23)	-3,84 (2,19) [-8,20; 0,52]	-0,07 (2,86) [-5,77; 5,63]; 0,9802
Woche 4	39/41 (95,1)	10,26 (20,45)	-1,45 (2,86) [-7,13; 4,24]	36/39 (92,3)	9,65 (23,13)	-0,78 (3,02) [-6,78; 5,22]	-0,66 (4,06) [-8,75; 7,42]; 0,8709
Woche 6	39/41 (95,1)	8,55 (19,82)	-2,07 (2,31) [-6,66; 2,53]	37/39 (94,9)	10,26 (21,84)	-0,19 (2,42) [-5,01; 4,63]	-1,88 (3,22) [-8,31; 4,55]; 0,5617
Woche 8	37/41 (90,2)	8,11 (18,27)	-3,97 (2,18) [-8,30; 0,36]	37/39 (94,9)	7,69 (19,44)	-2,89 (2,26) [-7,40; 1,61]	-1,08 (3,02) [-7,09; 4,93]; 0,7210
Woche 12	37/41 (90,2)	6,31 (15,39)	-5,86 (2,46) [-10,76; -0,97]	36/39 (92,3)	8,77 (21,48)	-1,95 (2,55) [-7,03; 3,13]	-3,91 (3,43) [-10,76; 2,93]; 0,2579
Woche 16	36/41 (87,8)	15,74 (24,54)	3,37 (2,81) [-2,22; 8,96]	36/39 (92,3)	5,26 (18,22)	-5,61 (2,87) [-11,32; 0,11]	8,98 (3,92) [1,17; 16,78]; 0,0248

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

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan			Eculizumab			Pegcetacoplan vs. Eculizumab
	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	ΔLS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI]; p-Wert ^c
Diarrhö							
Baseline	41/41 (100,0)	11,38 (23,11)	/	37/39 (94,9)	11,71 (21,11)	/	/
Woche 2	40/41 (97,6)	13,33 (23,63)	1,96 (3,59) [-5,20; 9,13]	36/39 (92,3)	14,04 (22,77)	2,69 (3,85) [-4,98; 10,36]	-0,73 (5,10) [-10,90; 9,44]; 0,8869
Woche 4	39/41 (95,1)	12,82 (19,67)	1,22 (2,99) [-4,73; 7,17]	36/39 (92,3)	12,28 (21,11)	0,88 (3,19) [-5,47; 7,23]	0,34 (4,15) [-7,94; 8,62]; 0,9347
Woche 6	39/41 (95,1)	14,53 (23,93)	2,39 (3,38) [-4,34; 9,13]	36/39 (92,3)	11,40 (19,42)	0,16 (3,60) [-7,01; 7,32]	2,24 (4,76) [-7,24; 11,72]; 0,6393
Woche 8	37/41 (90,2)	18,02 (25,57)	5,19 (3,52) [-1,81; 12,20]	37/39 (94,9)	13,68 (21,24)	2,65 (3,62) [-4,55; 9,86]	2,54 (4,86) [-7,15; 12,24]; 0,6024
Woche 12	37/41 (90,2)	11,71 (17,94)	-1,19 (2,91) [-7,00; 4,61]	37/39 (94,9)	15,38 (21,42)	4,45 (3,05) [-1,62; 10,53]	-5,65 (4,00) [-13,62; 2,32]; 0,1621
Woche 16	36/41 (87,8)	12,96 (21,50)	-0,35 (3,44) [-7,21; 6,51]	36/39 (92,3)	19,30 (21,41)	8,25 (3,57) [1,13; 15,36]	-8,60 (4,78) [-18,13; 0,93]; 0,0763

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

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan			Eculizumab			Pegcetacoplan vs. Eculizumab
	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	ΔLS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI]; p-Wert ^c
Finanzielle Belastung							
Baseline	41/41 (100,0)	18,70 (26,92)	/	37/39 (94,9)	24,32 (37,39)	/	/
Woche 2	40/41 (97,6)	10,00 (20,25)	-8,76 (3,58) [-15,90; -1,61]	35/39 (89,7)	18,02 (33,88)	-0,97 (3,89) [-8,71; 6,77]	-7,78 (5,01) [-17,77; 2,20]; 0,1246
Woche 4	39/41 (95,1)	15,38 (27,41)	-3,63 (3,94) [-11,48; 4,21]	36/39 (92,3)	22,81 (35,60)	2,58 (4,20) [-5,78; 10,94]	-6,21 (5,50) [-17,17; 4,75]; 0,2626
Woche 6	39/41 (95,1)	10,26 (20,45)	-8,00 (3,83) [-15,63; -0,36]	36/39 (92,3)	20,18 (33,37)	0,73 (4,10) [-7,43; 8,90]	-8,73 (5,36) [-19,41; 1,95]; 0,1075
Woche 8	37/41 (90,2)	11,71 (21,11)	-8,08 (3,62) [-15,30; -0,86]	37/39 (94,9)	19,66 (31,27)	-0,46 (3,83) [-8,09; 7,17]	-7,62 (4,99) [-17,57; 2,33]; 0,1311
Woche 12	37/41 (90,2)	13,51 (25,41)	-6,17 (4,25) [-14,63; 2,29]	37/39 (94,9)	22,22 (35,32)	2,24 (4,44) [-6,60; 11,09]	-8,41 (5,91) [-20,18; 3,35]; 0,1586
Woche 16	36/41 (87,8)	8,33 (16,67)	-9,01 (3,62) [-16,22; -1,81]	36/39 (92,3)	22,81 (33,87)	0,87 (3,84) [-6,77; 8,51]	-9,88 (4,99) [-19,83; 0,07]; 0,0516

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

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan			Eculizumab			Pegcetacoplan vs. Eculizumab
	n^a/N^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI]^c	n^a/N^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI]^c	ΔLS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI]; p-Wert^c
a: Anzahl an auswertbaren Studienteilnehmern für die Analyse mittels MMRM. b: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. c: Analyse basiert auf dem MMRM. Das Modell enthält feste kategoriale Effekte für die Behandlungsgruppe, die Studienvisite, Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Transfusions-Vorgeschichte und der Thrombozytenzahl) und die Interaktion zwischen Studienvisite und Behandlungsgruppe sowie die kontinuierliche, feste Kovariate des Hb-Wertes zu Baseline. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Während der 4-wöchigen kombinierten *Run-In-Phase* traten keine signifikanten Unterschiede in der *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores* für die Subskalen *Schmerz, Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Insomnie, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhö* und *Finanzielle Belastung* zwischen den Behandlungsarmen auf. Effektunterschiede zu Beginn der RCP können somit für diese Subskalen ausgeschlossen werden (Anhang 4-G).

Zum Datenschnitt vom 24.02.2020 zeigte sich bei der Analyse des Endpunktes *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Fatigue* von Baseline bis Woche 16 eine Veränderung von -22,34 Punkten ($\pm 3,31$ Punkten) im Pegcetacoplan-Arm und von -0,47 Punkten ($\pm 3,41$ Punkten) im Eculizumab-Arm. Unter Pegcetacoplan kam es im Vergleich zu Eculizumab zu einer statistisch signifikanten Verringerung der *Fatigue* (Δ LS-Mean = -21,87 [-30,95; -12,80]; $p < 0,0001$) (Tabelle 4-40).

Zum Datenschnitt vom 24.02.2020 zeigte sich bei der Analyse des Endpunktes *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Dyspnoe* von Baseline bis Woche 16 eine Veränderung von -21,26 Punkten ($\pm 3,61$ Punkten) im Pegcetacoplan-Arm und von -3,86 Punkten ($\pm 3,70$ Punkten) im Eculizumab-Arm. Unter Pegcetacoplan kam es im Vergleich zu Eculizumab zu einer statistisch signifikanten Verringerung der *Dyspnoe* (Δ LS-Mean = -17,41 [-27,33; -7,49]; $p = 0,0008$) (Tabelle 4-40).

Zum Datenschnitt vom 24.02.2020 zeigte sich bei der Analyse des Endpunktes *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Obstipation* von Baseline bis Woche 16 eine Veränderung von 3,38 Punkten ($\pm 2,81$ Punkten) im Pegcetacoplan-Arm und von -5,60 Punkten ($\pm 2,87$ Punkten) im Eculizumab-Arm. Unter Pegcetacoplan kam es im Vergleich zu Eculizumab zu einer statistisch signifikanten Erhöhung der *Obstipation* (Δ LS-Mean = 8,99 [1,18; 16,79]; $p = 0,0246$) (Tabelle 4-40).

Zum Datenschnitt vom 06.11.2020 zeigte sich bei der Analyse des Endpunktes *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Fatigue* von Baseline bis Woche 16 eine Veränderung von -22,46 Punkten ($\pm 3,31$ Punkten) im Pegcetacoplan-Arm und von -0,48 Punkten ($\pm 3,41$ Punkten) im Eculizumab-Arm. Unter Pegcetacoplan kam es im Vergleich zu Eculizumab zu einer statistisch signifikanten Verringerung der *Fatigue* (Δ LS-Mean = -21,99 [-31,06; -12,91]; $p < 0,0001$) (Tabelle 4-40).

Zum Datenschnitt vom 06.11.2020 zeigte sich bei der Analyse des Endpunktes *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Score – Dyspnoe* von Baseline bis Woche 16 von -21,53 Punkten ($\pm 3,61$ Punkten) im Pegcetacoplan-Arm und von -3,86 Punkten ($\pm 3,70$ Punkten) im Eculizumab-Arm. Unter Pegcetacoplan kam es im Vergleich zu Eculizumab zu einer statistisch signifikanten Verringerung der *Dyspnoe* (Δ LS-Mean = -17,67 [-27,59; -7,75]; $p = 0,0007$) (Tabelle 4-40).

Zum Datenschnitt vom 06.11.2020 zeigte sich bei der Analyse des Endpunktes *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Obstipation* von Baseline bis Woche 16 eine Veränderung von 3,37 Punkten ($\pm 2,81$ Punkten) im Pegcetacoplan-Arm und von -5,61 Punkten ($\pm 2,87$ Punkten) im Eculizumab-Arm. Unter Pegcetacoplan kam es im Vergleich zu Eculizumab zu einer statistisch signifikanten Erhöhung der *Obstipation* (Δ LS-Mean = 8,98 [1,17; 16,78]; $p = 0,0248$) (Tabelle 4-40).

Verlaufsanalysen zu den EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores

Im folgenden Abschnitt wird die langfristige Wirksamkeit von Pegcetacoplan auf die *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores* dargestellt. Dafür werden die Ergebnisse der Patienten herangezogen, die bereits in der *RCP* auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, und in der *OLP* ihre Monotherapie mit Pegcetacoplan fortsetzten. Zudem werden Informationen zur Wirksamkeit der Pegcetacoplan-Behandlung auf die *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores* in der Kohorte der Patienten, die zunächst Eculizumab erhalten hatten, und in der anschließenden *OLP* auf die Behandlung mit Pegcetacoplan umgestellt wurden, gezeigt.

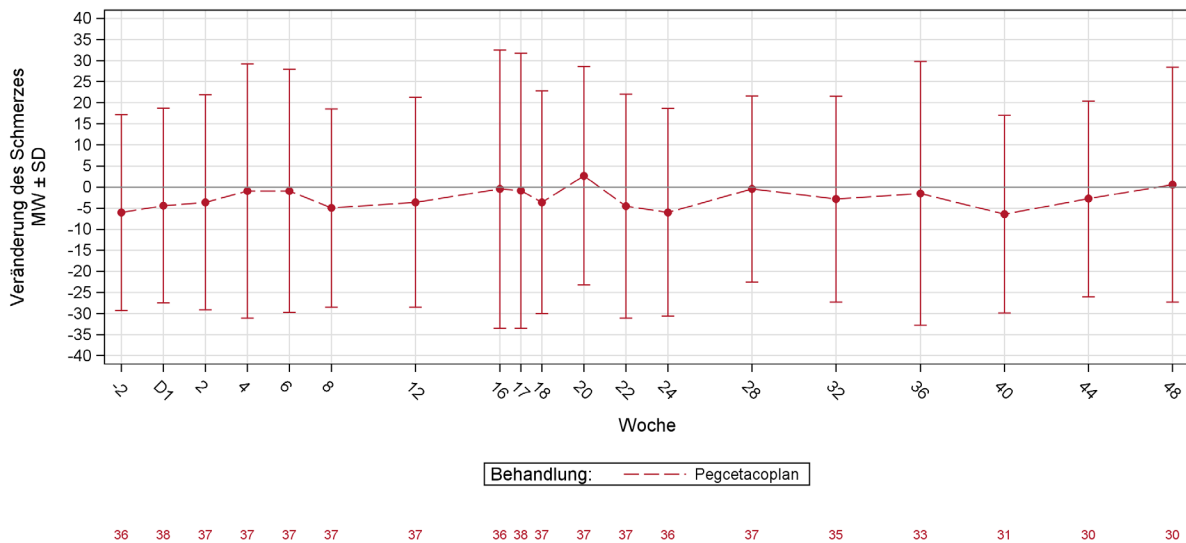


Abbildung 4-9: *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Schmerz* von Patienten, die in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, während des gesamten Studienverlaufs

Analysepopulation: Completer-Population.

Die Darstellung erfolgt über den gesamten Studienzeitraum bis Woche 48 im Vergleich zu Baseline (Abbildung 4-1).

Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei Patienten, die bereits in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, trat während der RCP weder eine Verschlechterung noch eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline gezeigt anhand der *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Schmerz* auf. Auch während der anschließenden OLP, in der die Patienten weiterhin mit Pegcetacoplan behandelt wurden, trat keine Veränderung auf (Abbildung 4-9). Die tabellarische Darstellung findet sich in Anhang 4-G.

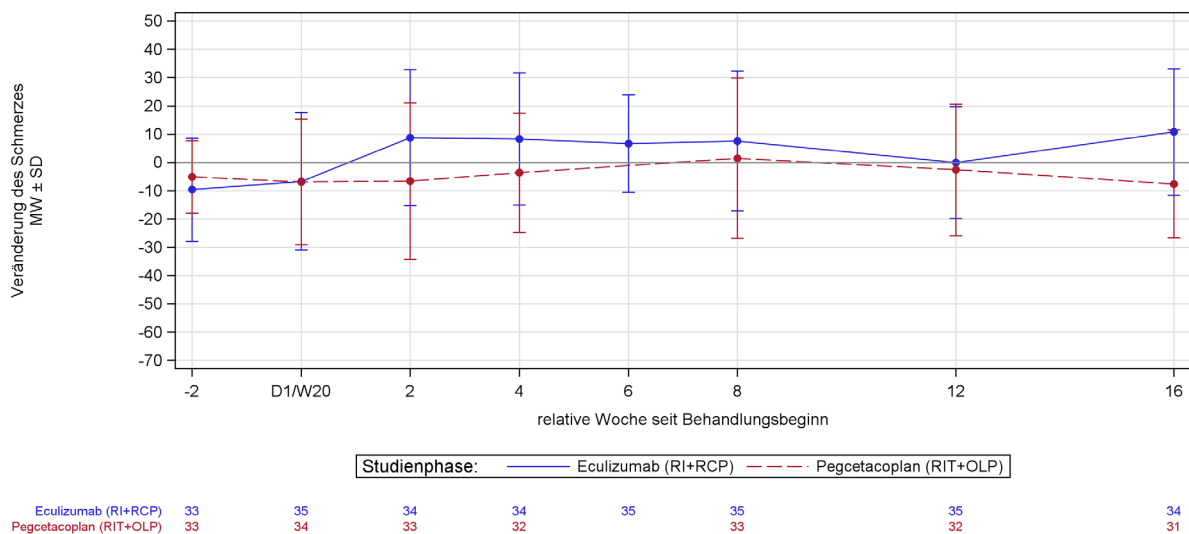


Abbildung 4-10: *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Schmerz* von Patienten, die in der RCP auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, von Studienbeginn bis Woche 16 der OLP

Analysepopulation: Completer-Population.

Die Darstellung erfolgt getrennt nach Behandlung mit Eculizumab während der *Run-In-Phase* (RI 4 Wochen [BL - D1]) + RCP (16 Wochen) im Vergleich zu Baseline und nach Behandlung mit Pegcetacoplan während der *OLP Run-In-Time* (RIT, 4 Wochen [W17 - W20]) + OLP (16 Wochen) im Vergleich zu Woche 17 der PEGASUS-Studie (Abbildung 4-1).

Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei Patienten, die in der RCP auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, trat während der RCP unter Eculizumab-Monotherapie eine Verschlechterung im Vergleich zu Baseline gezeigt anhand der *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Schmerz* auf. Während der anschließenden OLP, in der die Patienten mit Pegcetacoplan behandelt wurden, trat weder eine Verschlechterung noch eine Verbesserung im Vergleich zu Woche 17 gezeigt anhand der *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Schmerz* auf (Abbildung 4-10). Die tabellarische Darstellung findet sich in Anhang 4-G.

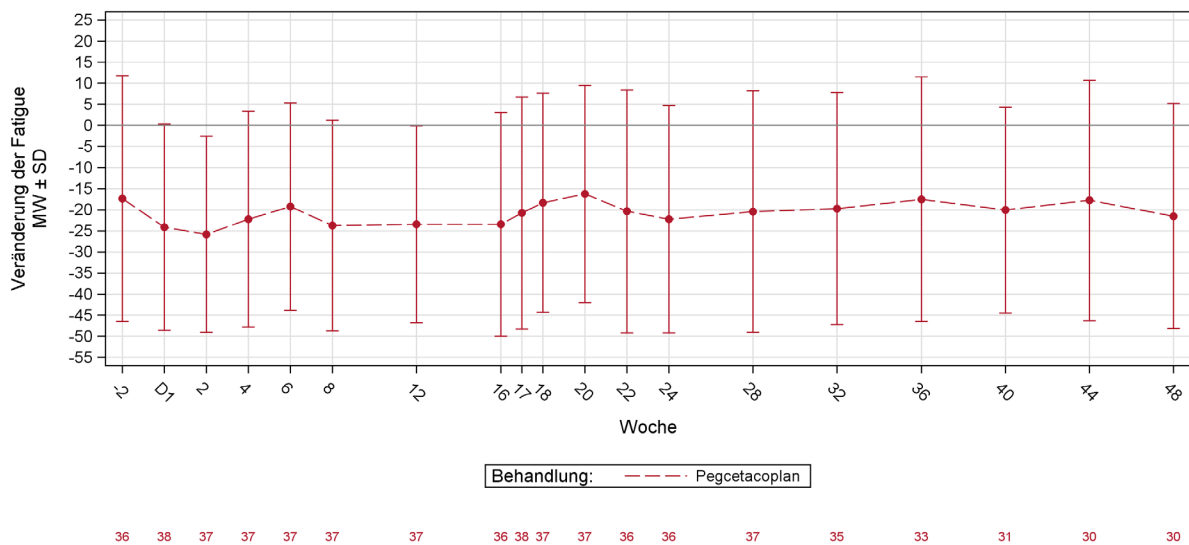


Abbildung 4-11: *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Fatigue* von Patienten, die in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, während des gesamten Studienverlaufs

Analysepopulation: Completer-Population.

Die Darstellung erfolgt über den gesamten Studienzeitraum bis Woche 48 im Vergleich zu Baseline (Abbildung 4-1).

Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei Patienten, die bereits in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, trat während der RCP eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline gezeigt anhand der *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Fatigue* auf. Während der anschließenden OLP, in der die Patienten weiterhin mit Pegcetacoplan behandelt wurden, blieb die zuvor gezeigte Verbesserung weiterhin stabil (Woche 16: $-23,46 \pm 26,53$ Punkte vs. Woche 48: $21,48 \pm 26,73$ Punkte) (Abbildung 4-12). Die tabellarische Darstellung findet sich in Anhang 4-G.

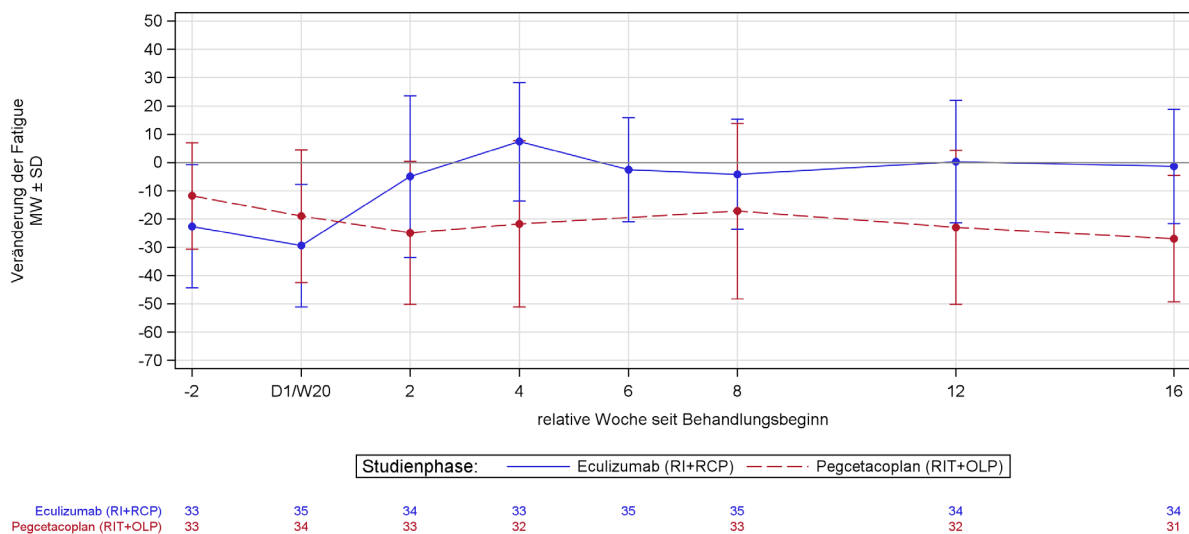


Abbildung 4-12: *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Fatigue* von Patienten, die in der RCP auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, von Studienbeginn bis Woche 16 der OLP

Analysepopulation: Completer-Population.

Die Darstellung erfolgt getrennt nach Behandlung mit Eculizumab während der *Run-In-Phase* (RI 4 Wochen [BL - D1]) + RCP (16 Wochen) im Vergleich zu Baseline und nach Behandlung mit Pegcetacoplan während der *OLP Run-In-Time* (RIT, 4 Wochen [W17 - W20]) + OLP (16 Wochen) im Vergleich zu Woche 17 der PEGASUS-Studie (Abbildung 4-1).

Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei Patienten, die in der RCP auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, trat während der RCP unter Eculizumab-Monotherapie weder eine Verschlechterung noch eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline gezeigt anhand der *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Fatigue* auf. Während der anschließenden OLP, in der die Patienten mit Pegcetacoplan behandelt wurden, trat eine Verbesserung im Vergleich zu Woche 17 gezeigt anhand der *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Fatigue* auf ($-26,88 \pm 22,37$ Punkte) (Abbildung 4-12). Die tabellarische Darstellung findet sich in Anhang 4-G.

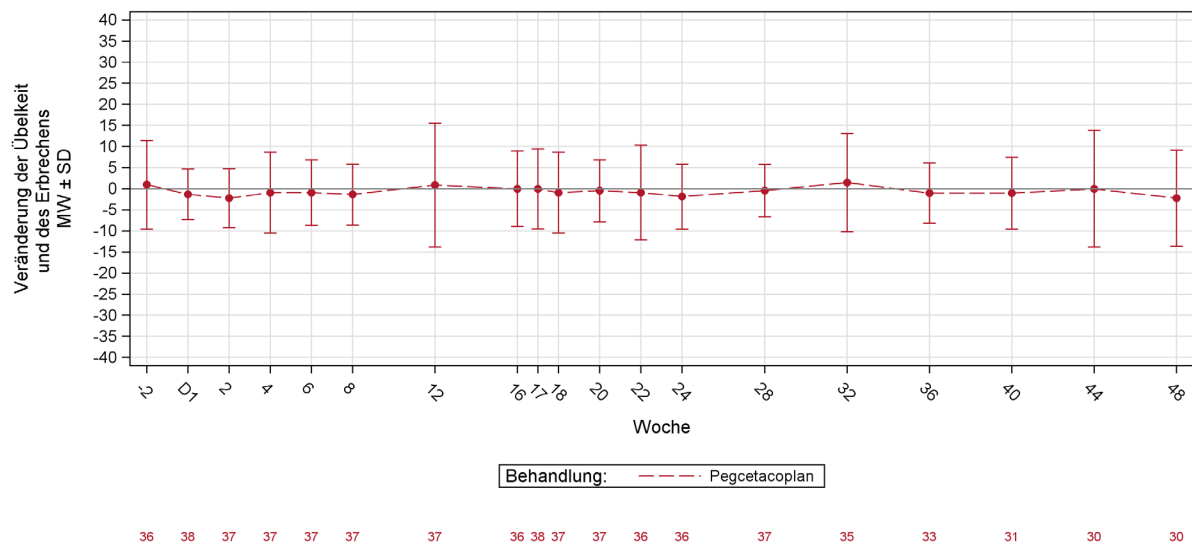


Abbildung 4-13: *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Übelkeit und Erbrechen* von Patienten, die in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, während des gesamten Studienverlaufs

Analysepopulation: Completer-Population.

Die Darstellung erfolgt über den gesamten Studienzeitraum bis Woche 48 im Vergleich zu Baseline (Abbildung 4-1).

Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei Patienten, die bereits in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, trat während der RCP weder eine Verschlechterung noch eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline gezeigt anhand der *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Übelkeit und Erbrechen* auf. Auch während der anschließenden OLP, in der die Patienten weiterhin mit Pegcetacoplan behandelt wurden, trat keine Veränderung auf (Abbildung 4-13). Die tabellarische Darstellung findet sich in Anhang 4-G.

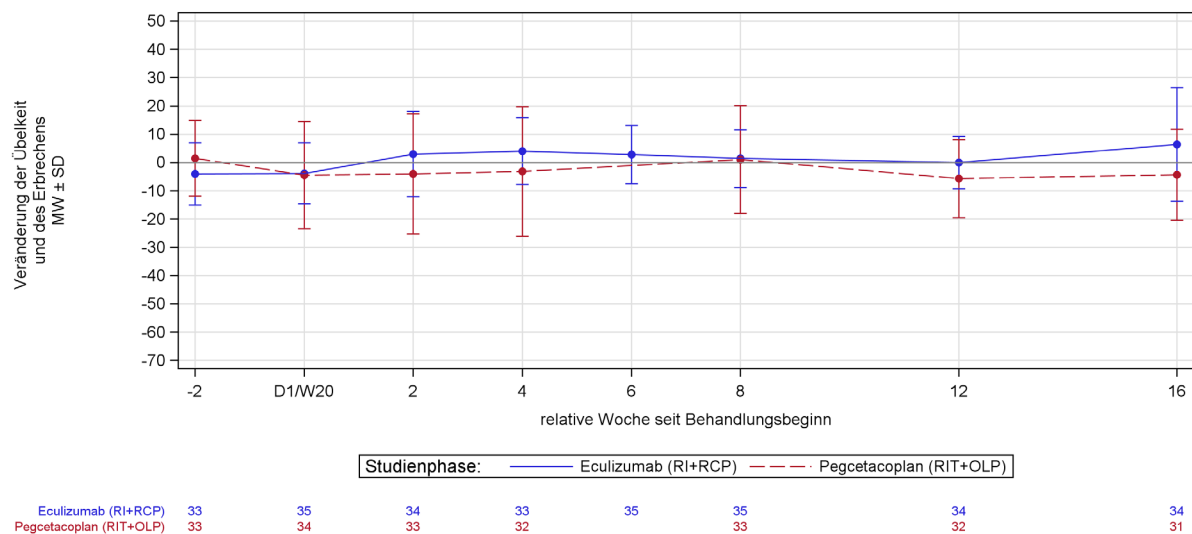


Abbildung 4-14: *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Übelkeit und Erbrechen* von Patienten, die in der RCP auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, von Studienbeginn bis Woche 16 der OLP

Analysepopulation: Completer-Population.

Die Darstellung erfolgt getrennt nach Behandlung mit Eculizumab während der *Run-In-Phase* (RI 4 Wochen [BL - D1]) + RCP (16 Wochen) im Vergleich zu Baseline und nach Behandlung mit Pegcetacoplan während der *OLP Run-In-Time* (RIT, 4 Wochen [W17 - W20]) + OLP (16 Wochen) im Vergleich zu Woche 17 der PEGASUS-Studie (Abbildung 4-1).

Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei Patienten, die in der RCP auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, trat während der RCP unter Eculizumab-Monotherapie weder eine Verschlechterung noch eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline gezeigt anhand der *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Übelkeit und Erbrechen* auf. Auch während der anschließenden OLP, in der die Patienten mit Pegcetacoplan behandelt wurden, trat weder eine Verschlechterung noch eine Verbesserung im Vergleich zu Woche 17 gezeigt anhand der *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Übelkeit und Erbrechen* auf (Abbildung 4-14). Die tabellarische Darstellung findet sich in Anhang 4-G.

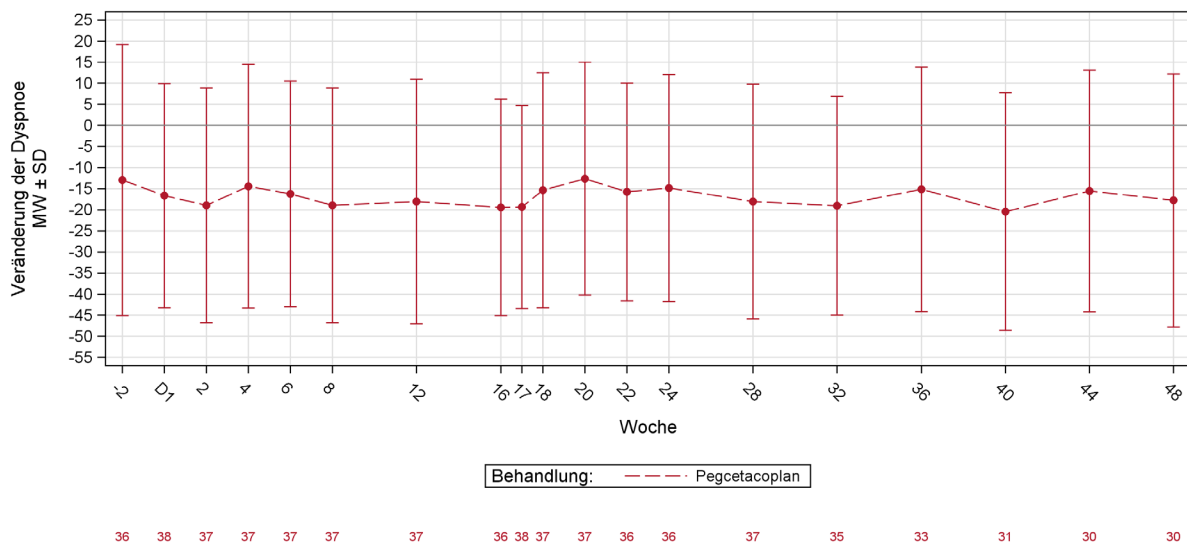


Abbildung 4-15: *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Dyspnoe* von Patienten, die in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, während des gesamten Studienverlaufs

Analysepopulation: Completer-Population.

Die Darstellung erfolgt über den gesamten Studienzeitraum bis Woche 48 im Vergleich zu Baseline (Abbildung 4-1).

Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei Patienten, die bereits in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, trat während der RCP eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline gezeigt anhand der *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Dyspnoe* auf. Während der anschließenden OLP, in der die Patienten weiterhin mit Pegcetacoplan behandelt wurden, blieb die zuvor gezeigte Verbesserung weiterhin stabil (Woche 16: $-19,44 \pm 25,67$ Punkte vs. Woche 48: $-17,78 \pm 29,99$ Punkte) (Abbildung 4-15). Die tabellarische Darstellung findet sich in Anhang 4-G.

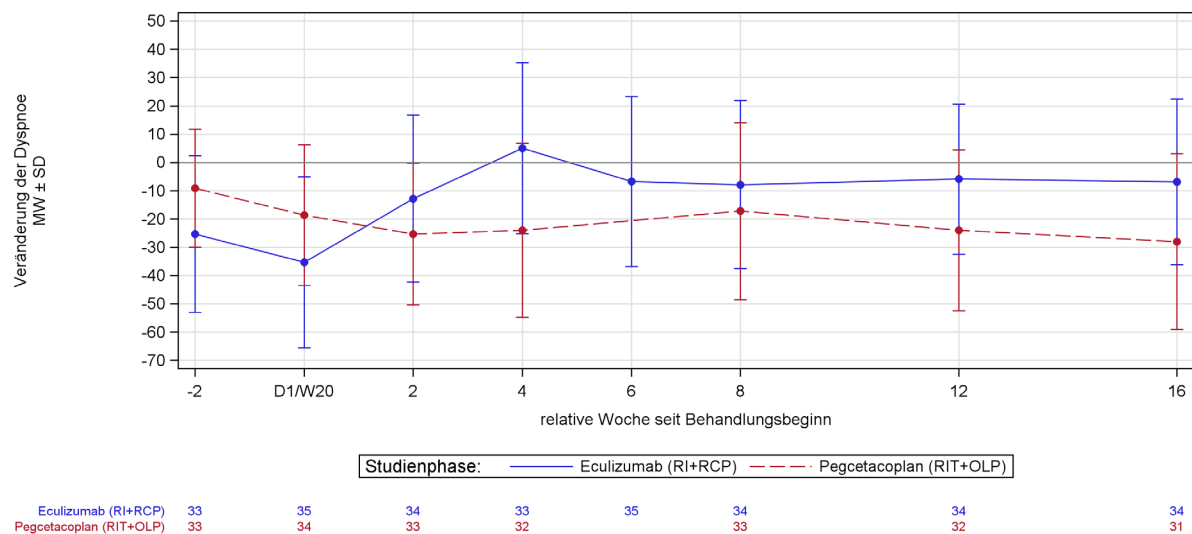


Abbildung 4-16: *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Dyspnoe* von Patienten, die in der RCP auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, von Studienbeginn bis Woche 16 der OLP

Analysepopulation: Completer-Population.

Die Darstellung erfolgt getrennt nach Behandlung mit Eculizumab während der *Run-In-Phase* (RI 4 Wochen [BL - D1]) + RCP (16 Wochen) im Vergleich zu Baseline und nach Behandlung mit Pegcetacoplan während der *OLP Run-In-Time* (RIT, 4 Wochen [W17 - W20]) + OLP (16 Wochen) im Vergleich zu Woche 17 der PEGASUS-Studie (Abbildung 4-1).

Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei Patienten, die in der RCP auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, trat während der *Run-In-Phase* unter Kombinationstherapie aus Pegcetacoplan und Eculizumab eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline gezeigt anhand der *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Dyspnoe* auf, die sich im Verlauf der RCP unter Eculizumab-Monotherapie wieder auf das Baseline-Niveau verringerte. Während der anschließenden OLP, in der die Patienten mit Pegcetacoplan behandelt wurden, trat eine andauernde Verbesserung im Vergleich zu Woche 17 gezeigt anhand der *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Dyspnoe* auf ($-27,96 \pm 31,15$ Punkte) (Abbildung 4-16). Die tabellarische Darstellung findet sich in Anhang 4-G.

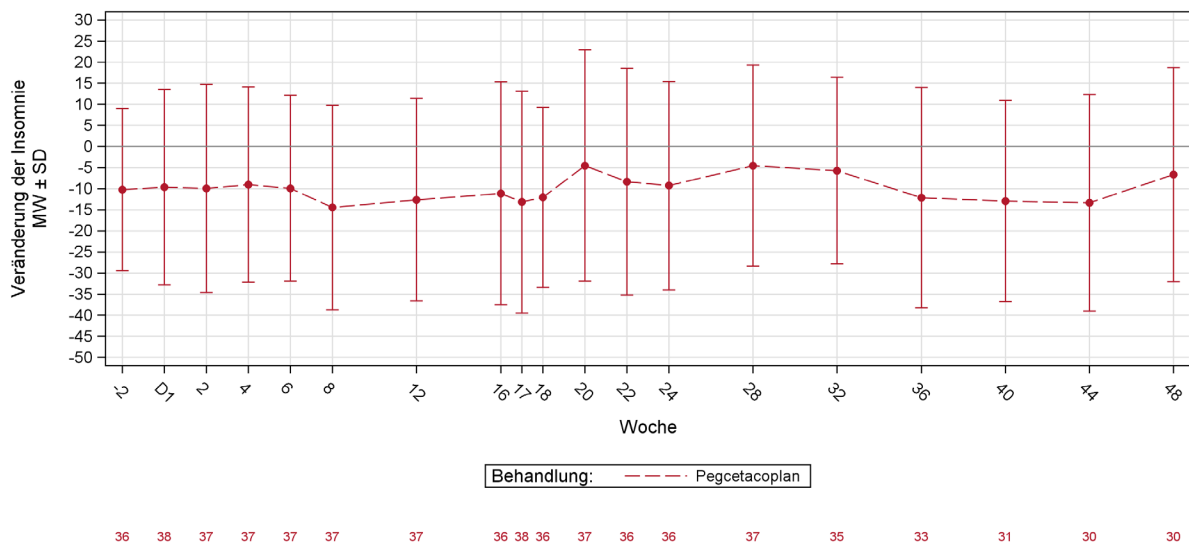


Abbildung 4-17: *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Insomnie* von Patienten, die in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, während des gesamten Studienverlaufs

Analysepopulation: Completer-Population.

Die Darstellung erfolgt über den gesamten Studienzeitraum bis Woche 48 im Vergleich zu Baseline (Abbildung 4-1).

Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei Patienten, die bereits in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, trat während der RCP eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline gezeigt anhand der *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Insomnie* auf. Während der anschließenden OLP, in der die Patienten weiterhin mit Pegcetacoplan behandelt wurden, blieb die zuvor gezeigte Verbesserung weiterhin stabil (Woche 16: $11,11 \pm 26,43$ Punkte vs. Woche 48: $-6,67 \pm 25,37$ Punkte) (Abbildung 4-17). Die tabellarische Darstellung findet sich in Anhang 4-G.

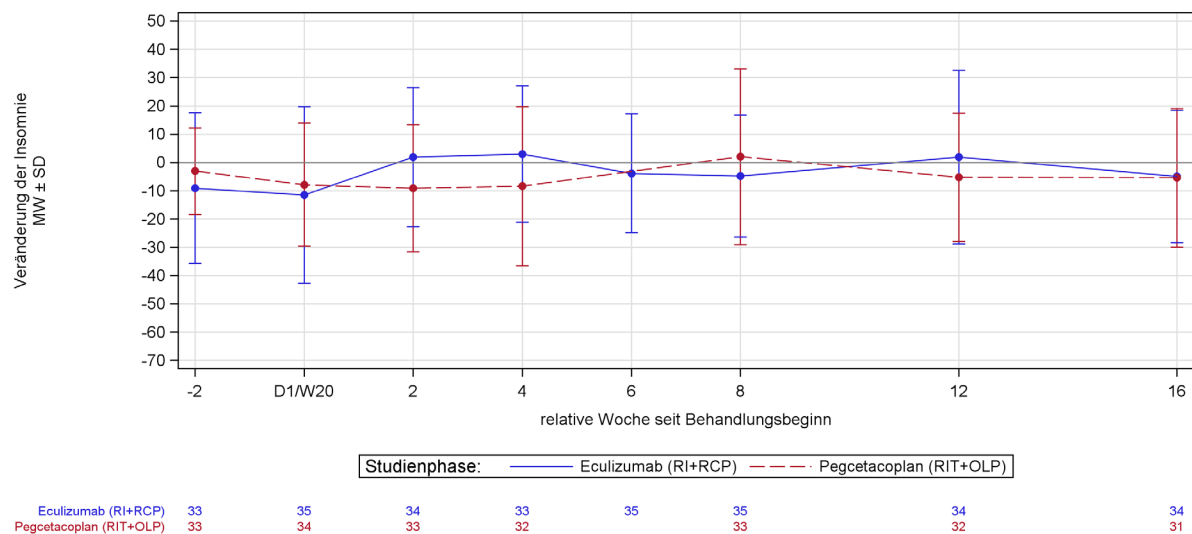


Abbildung 4-18: *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Insomnie* von Patienten, die in der RCP auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, von Studienbeginn bis Woche 16 der OLP

Analysepopulation: Completer-Population.

Die Darstellung erfolgt getrennt nach Behandlung mit Eculizumab während der *Run-In-Phase* (RI 4 Wochen [BL - D1]) + RCP (16 Wochen) im Vergleich zu Baseline und nach Behandlung mit Pegcetacoplan während der *OLP Run-In-Time* (RIT, 4 Wochen [W17 - W20]) + OLP (16 Wochen) im Vergleich zu Woche 17 der PEGASUS-Studie (Abbildung 4-1).

Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei Patienten, die in der RCP auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, trat während der RCP unter Eculizumab-Monotherapie weder eine Verschlechterung noch eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline gezeigt anhand der *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Insomnie* auf. Während der anschließenden OLP, in der die Patienten mit Pegcetacoplan behandelt wurden, trat weder eine Verschlechterung noch eine Verbesserung im Vergleich zu Woche 17 gezeigt anhand der *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Insomnie* auf (Abbildung 4-18). Die tabellarische Darstellung findet sich in Anhang 4-G.

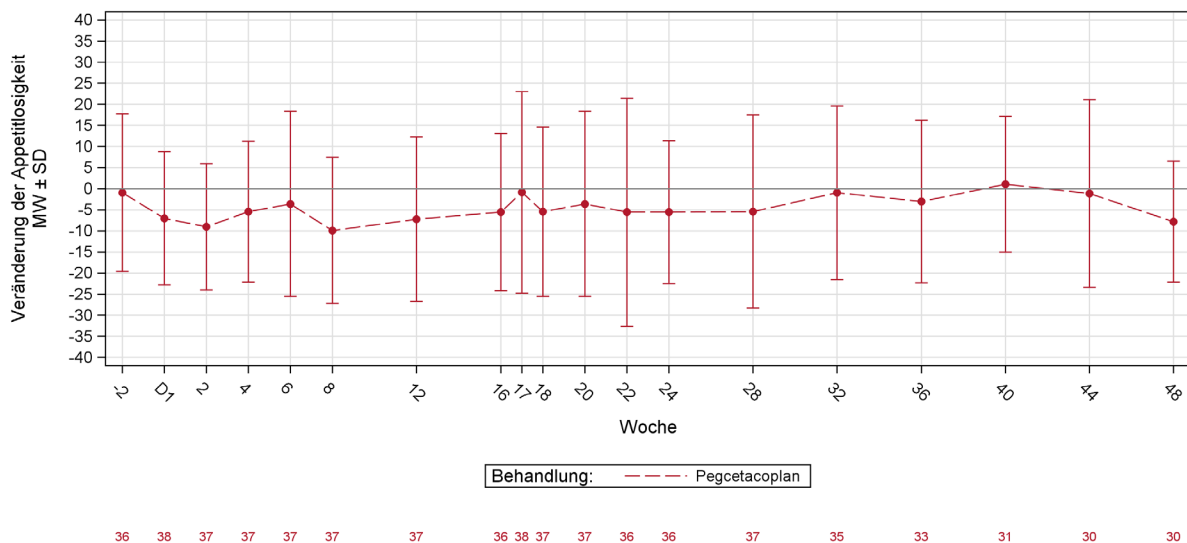


Abbildung 4-19: *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Appetitlosigkeit* von Patienten, die in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, während des gesamten Studienverlaufs

Analysepopulation: Completer-Population.

Die Darstellung erfolgt über den gesamten Studienzeitraum bis Woche 48 im Vergleich zu Baseline (Abbildung 4-1).

Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei Patienten, die bereits in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, trat während der RCP eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline gezeigt anhand der *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Appetitlosigkeit* auf. Während der anschließenden OLP, in der die Patienten weiterhin mit Pegcetacoplan behandelt wurden, trat weder eine Verschlechterung noch eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline gezeigt anhand der *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Appetitlosigkeit* auf (Abbildung 4-19). Die tabellarische Darstellung findet sich in Anhang 4-G.

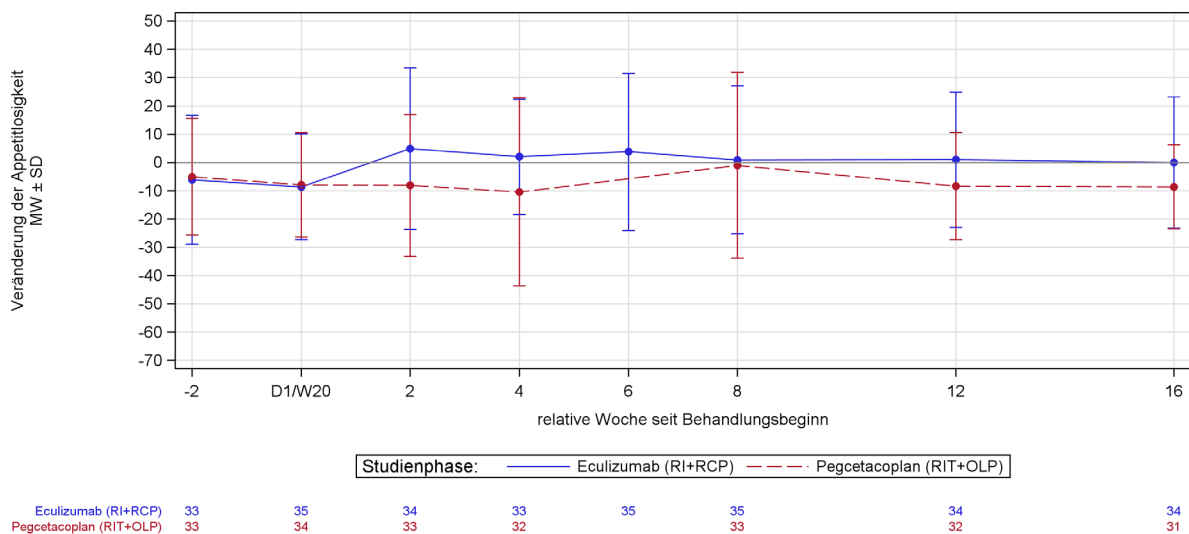


Abbildung 4-20: *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Appetitlosigkeit* von Patienten, die in der RCP auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, von Studienbeginn bis Woche 16 der OLP

Analysepopulation: Completer-Population.

Die Darstellung erfolgt getrennt nach Behandlung mit Eculizumab während der *Run-In-Phase* (RI 4 Wochen [BL - D1]) + RCP (16 Wochen) im Vergleich zu Baseline und nach Behandlung mit Pegcetacoplan während der OLP *Run-In-Time* (RIT, 4 Wochen [W17 - W20]) + OLP (16 Wochen) im Vergleich zu Woche 17 der PEGASUS-Studie (Abbildung 4-1).

Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei Patienten, die in der RCP auf dem Eculizumab-Arm randomisiert wurden, trat während der 16-wöchigen RCP unter Eculizumab-Monotherapie weder eine Verschlechterung noch eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline gezeigt anhand der *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Appetitlosigkeit* auf. Während der anschließenden OLP, in der die Patienten mit Pegcetacoplan behandelt wurden, trat eine Verbesserung im Vergleich zu Woche 17 gezeigt anhand der *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Appetitlosigkeit* auf ($-8,60 \pm 14,83$ Punkte) (Abbildung 4-20). Die tabellarische Darstellung findet sich in Anhang 4-G.

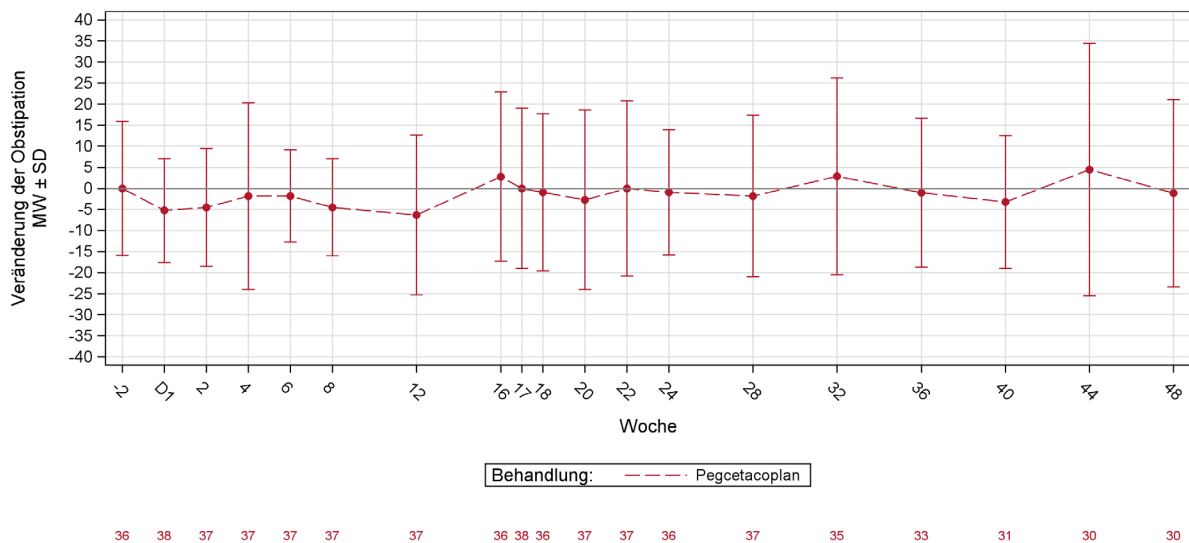


Abbildung 4-21: *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Obstipation* von Patienten, die in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, während des gesamten Studienverlaufs

Analysepopulation: Completer-Population.

Die Darstellung erfolgt über den gesamten Studienzeitraum bis Woche 48 im Vergleich zu Baseline (Abbildung 4-1).

Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei Patienten, die bereits in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, trat während der RCP weder eine Verschlechterung noch eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline gezeigt anhand der *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Obstipation* auf. Auch während der anschließenden OLP, in der die Patienten weiterhin mit Pegcetacoplan behandelt wurden, trat keine Veränderung auf (Abbildung 4-21). Die tabellarische Darstellung findet sich in Anhang 4-G.

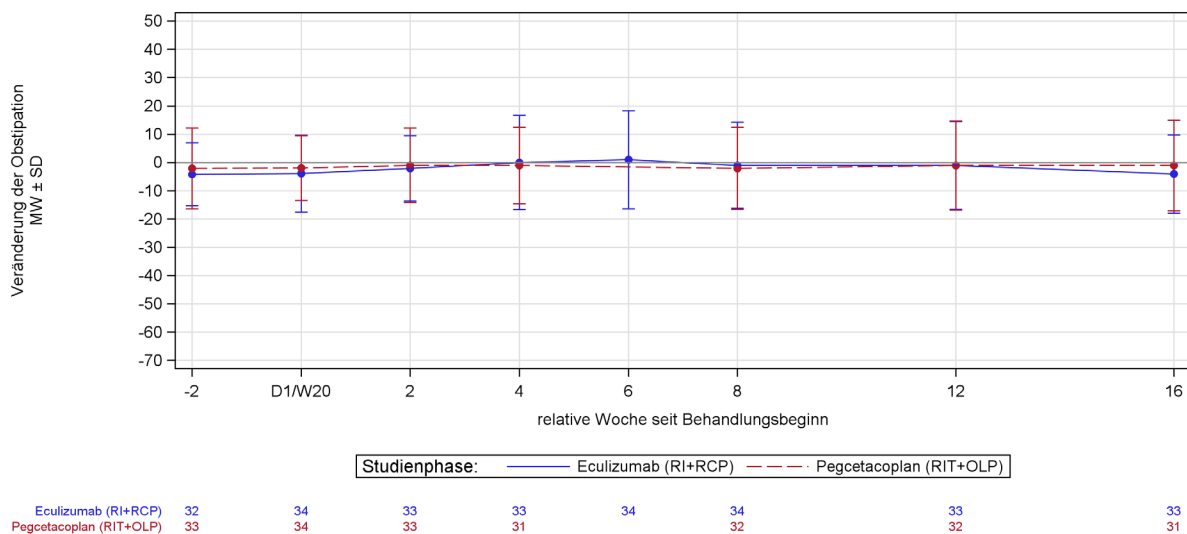


Abbildung 4-22: *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Obstipation* von Patienten, die in der RCP auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, von Studienbeginn bis Woche 16 der OLP

Analysepopulation: Completer-Population.

Die Darstellung erfolgt getrennt nach Behandlung mit Eculizumab während der *Run-In-Phase* (RI 4 Wochen [BL - D1]) + RCP (16 Wochen) im Vergleich zu Baseline und nach Behandlung mit Pegcetacoplan während der *OLP Run-In-Time* (RIT, 4 Wochen [W17 - W20]) + OLP (16 Wochen) im Vergleich zu Woche 17 der PEGASUS-Studie (Abbildung 4-1).

Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei Patienten, die in der RCP auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, trat während der RCP unter Eculizumab-Monotherapie weder eine Verschlechterung noch eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline gezeigt anhand der *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Obstipation* auf. Auch während der anschließenden OLP, in der die Patienten mit Pegcetacoplan behandelt wurden, trat weder eine Verschlechterung noch eine Verbesserung im Vergleich zu Woche 17 gezeigt anhand der *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Obstipation* auf (Abbildung 4-22). Die tabellarische Darstellung findet sich in Anhang 4-G.

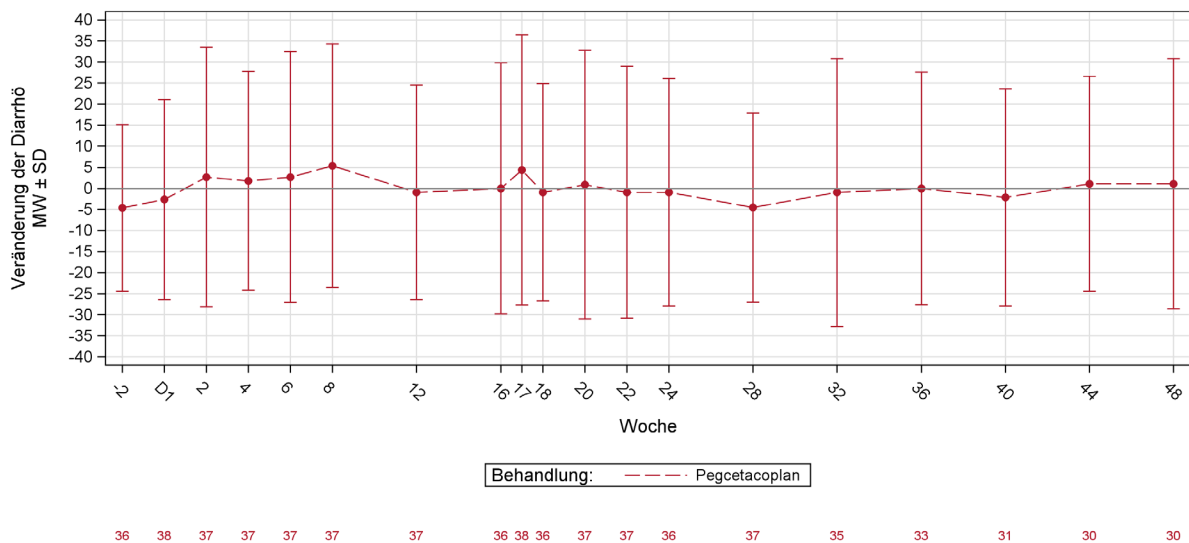


Abbildung 4-23: *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Diarrhö* von Patienten, die in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, während des gesamten Studienverlaufs

Analysepopulation: Completer-Population.

Die Darstellung erfolgt über den gesamten Studienzeitraum bis Woche 48 im Vergleich zu Baseline (Abbildung 4-1).

Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei Patienten, die bereits in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, trat während der RCP weder eine Verschlechterung noch eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline gezeigt anhand der *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Diarrhö* auf. Auch während der anschließenden OLP, in der die Patienten weiterhin mit Pegcetacoplan behandelt wurden, trat keine Veränderung auf (Abbildung 4-23). Die tabellarische Darstellung findet sich in Anhang 4-G.

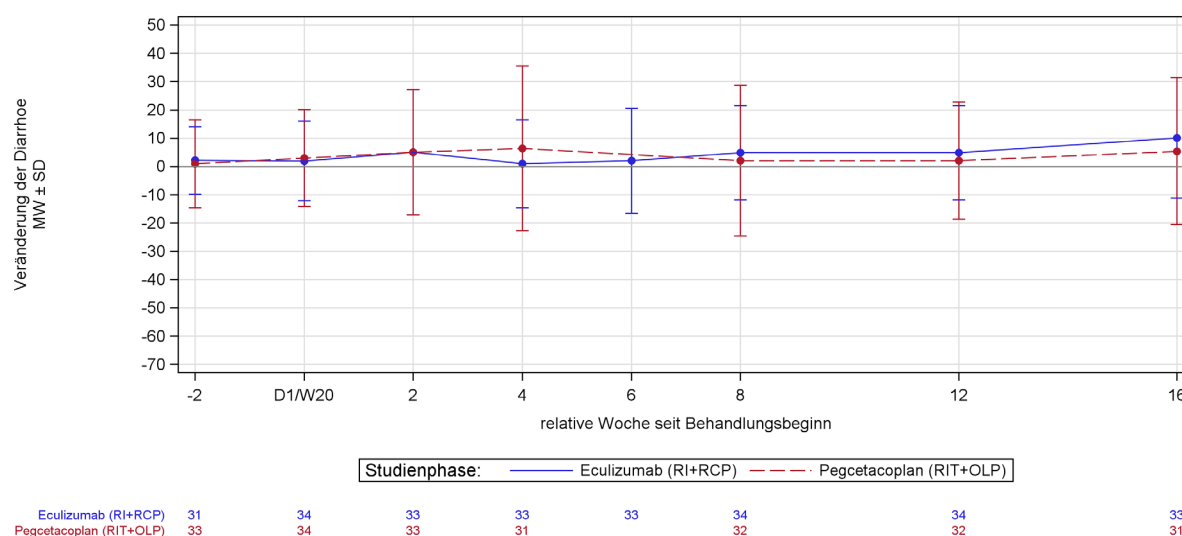


Abbildung 4-24: *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Diarrhö* von Patienten, die in der RCP auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, von Studienbeginn bis Woche 16 der OLP

Analysepopulation: Completer-Population.

Die Darstellung erfolgt getrennt nach Behandlung mit Eculizumab während der *Run-In-Phase* (RI 4 Wochen [BL - D1]) + RCP (16 Wochen) im Vergleich zu Baseline und nach Behandlung mit Pegcetacoplan während der *OLP Run-In-Time* (RIT, 4 Wochen [W17 - W20]) + OLP (16 Wochen) im Vergleich zu Woche 17 der PEGASUS-Studie (Abbildung 4-1).

Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei Patienten, die in der RCP auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, trat während der RCP unter Eculizumab-Monotherapie eine geringfügige Verschlechterung im Vergleich zu Baseline gezeigt anhand der *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Diarrhö* auf. Während der anschließenden OLP, in der die Patienten mit Pegcetacoplan behandelt wurden, trat weder eine Verschlechterung noch eine Verbesserung im Vergleich zu Woche 17 gezeigt anhand der *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Diarrhö* auf (Abbildung 4-24). Die tabellarische Darstellung findet sich in Anhang 4-G.

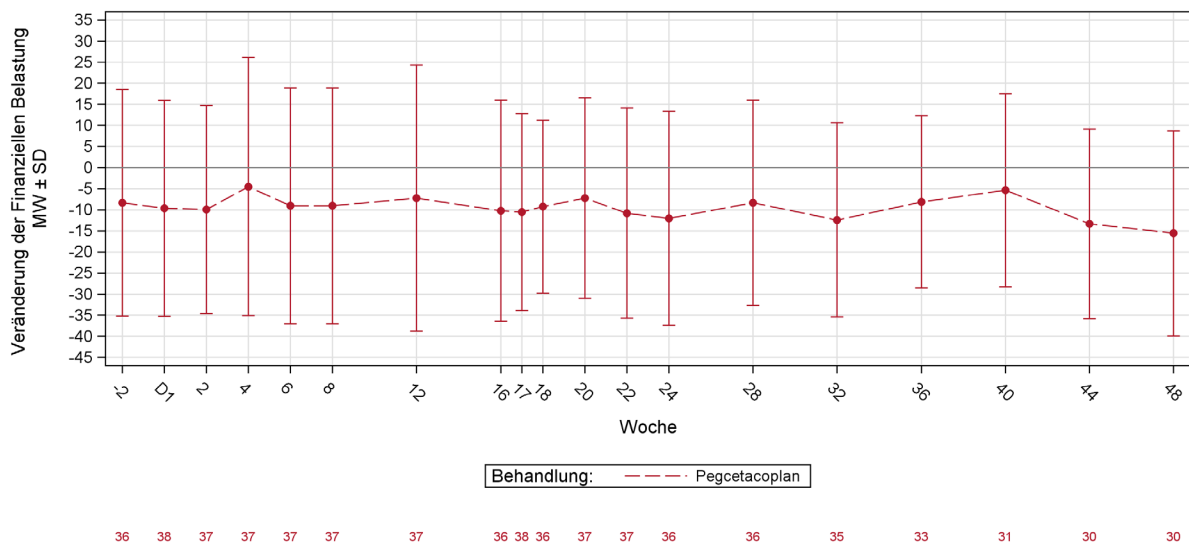


Abbildung 4-25: *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Finanzielle Belastung* von Patienten, die in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, während des gesamten Studienverlaufs

Analysepopulation: Completer-Population.

Die Darstellung erfolgt über den gesamten Studienzeitraum bis Woche 48 im Vergleich zu Baseline (Abbildung 4-1).

Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei Patienten, die bereits in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, trat während der RCP eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline gezeigt anhand der *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Finanzielle Belastung* auf. Während der anschließenden OLP, in der die Patienten weiterhin mit Pegcetacoplan behandelt wurden, blieb die zuvor gezeigte Verbesserung weiterhin stabil (Woche 16: $-10,19 \pm 26,21$ Punkte vs. Woche 48: $-15,56 \pm 24,34$ Punkten) (Abbildung 4-25). Die tabellarische Darstellung findet sich in Anhang 4-G.

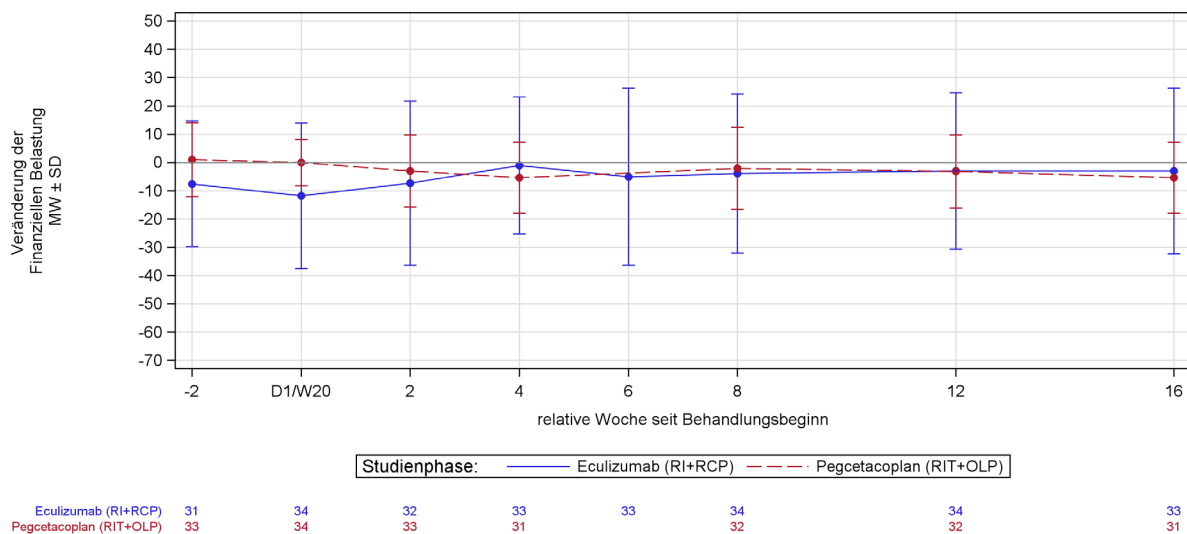


Abbildung 4-26: *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Finanzielle Belastung* von Patienten, die in der RCP auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, von Studienbeginn bis Woche 16 der OLP

Analysepopulation: Completer-Population.

Die Darstellung erfolgt getrennt nach Behandlung mit Eculizumab während der *Run-In-Phase* (RI 4 Wochen [BL - D1]) + RCP (16 Wochen) im Vergleich zu Baseline und nach Behandlung mit Pegcetacoplan während der OLP *Run-In-Time* (RIT, 4 Wochen [W17 - W20]) + OLP (16 Wochen) im Vergleich zu Woche 17 der PEGASUS-Studie (Abbildung 4-1).

Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei Patienten, die in der RCP auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, trat während der 16-wöchigen RCP unter Eculizumab-Monotherapie weder eine Verschlechterung noch eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline gezeigt anhand der *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Finanzielle Belastung* auf. Auch während der anschließenden OLP, in der die Patienten mit Pegcetacoplan behandelt wurden, trat weder eine Verschlechterung noch eine Verbesserung im Vergleich zu Woche 17 gezeigt anhand der *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Finanzielle Belastung* auf (Abbildung 4-26). Die tabellarische Darstellung findet sich in Anhang 4-G.

4.3.1.3.1.1.6.2 Verbesserung/Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt *Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores* um eine MCID von ≥ 10 Punkten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a [95 %-KI]		OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p- Wert ^b
Datenschnitt 24.02.2020						
Schmerz						
Woche 16	11/41 (26,8) [14,2; 42,9]	7/39 (17,9) [7,5; 33,5]	1,68 [0,57; 4,89]	1,49 [0,65; 3,46]	8,9 [-11,8; 29,5]	0,4258
Fatigue						
Woche 16	28/41 (68,3) [51,9; 81,9]	13/39 (33,3) [19,1; 50,2]	4,31 [1,69; 10,98]	2,05 [1,25; 3,35]	35,0 [11,9; 58]	0,0034
Übelkeit und Erbrechen						
Woche 16	2/41 (4,9) [0,6; 16,5]	2/39 (5,1) [0,6; 17,3]	0,95 [0,13; 7,09]	0,95 [0,14; 6,43]	-0,3 [-12,3; 11,8]	1,0000
Dyspnoe						
Woche 16	20/41 (48,8) [32,9; 64,9]	9/39 (23,1) [11,1; 39,3]	3,17 [1,21; 8,33]	2,11 [1,10; 4,06]	25,7 [3,0; 48,4]	0,0210
Insomnie						
Woche 16	14/41 (34,1) [20,1; 50,6]	11/39 (28,2) [15,0; 44,9]	1,32 [0,51; 3,41]	1,21 [0,63; 2,34]	5,9 [-16,8; 28,7]	0,6338
Appetitlosigkeit						
Woche 16	9/41 (22) [10,6; 37,6]	6/39 (15,4) [5,9; 30,5]	1,55 [0,49; 4,85]	1,43 [0,56; 3,64]	6,6 [-12,9; 26,1]	0,5701
Obstipation						
Woche 16	2/41 (4,9) [0,6; 16,5]	6/39 (15,4) [5,9; 30,5]	0,28 [0,05; 1,49]	0,32 [0,07; 1,48]	-10,5 [-26,1; 5,1]	0,1497
Diarrhö						
Woche 16	7/41 (17,1) [7,2; 32,1]	3/39 (7,7) [1,6; 20,9]	2,47 [0,59; 10,34]	2,22 [0,62; 7,98]	9,4 [-7,4; 26,1]	0,3127
Finanzielle Belastung						
Woche 16	11/41 (26,8) [14,2; 42,9]	6/39 (15,4) [5,9; 30,5]	2,02 [0,66; 6,12]	1,74 [0,71; 4,26]	11,4 [-8,7; 31,6]	0,2774

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a [95 %-KI]		OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p- Wert ^b
Datenschnitt 06.11.2020						
Schmerz						
Woche 16	11/41 (26,8) [14,2; 42,9]	7/39 (17,9) [7,5; 33,5]	1,68 [0,57; 4,89]	1,49 [0,65; 3,46]	8,9 [-11,8; 29,5]	0,4258
Fatigue						
Woche 16	28/41 (68,3) [51,9; 81,9]	13/39 (33,3) [19,1; 50,2]	4,31 [1,69; 10,98]	2,05 [1,25; 3,35]	35,0 [11,9; 58,0]	0,0034
Übelkeit und Erbrechen						
Woche 16	2/41 (4,9) [0,6; 16,5]	2/39 (5,1) [0,6; 17,3]	0,95 [0,13; 7,09]	0,95 [0,14; 6,43]	-0,3 [-12,3; 11,8]	1,0000
Dyspnoe						
Woche 16	20/41 (48,8) [32,9; 64,9]	9/39 (23,1) [11,1; 39,3]	3,17 [1,21; 8,33]	2,11 [1,10; 4,06]	25,7 [3,0; 48,4]	0,0210
Insomnie						
Woche 16	14/41 (34,1) [20,1; 50,6]	11/39 (28,2) [15,0; 44,9]	1,32 [0,51; 3,41]	1,21 [0,63; 2,33]	5,9 [-16,8; 28,7]	0,6338
Appetitlosigkeit						
Woche 16	9/41 (22,0) [10,6; 37,6]	6/39 (15,4) [5,9; 30,5]	1,55 [0,49; 4,85]	1,43 [0,56; 3,64]	6,6 [-12,9; 26,1]	0,5701
Obstipation						
Woche 16	2/41 (4,9) [0,6; 16,5]	6/39 (15,4) [5,9; 30,5]	0,28 [0,05; 1,49]	0,32 [0,07; 1,48]	-10,5 [-26,1; 5,1]	0,1497
Diarrhö						
Woche 16	7/41 (17,1) [7,2; 32,1]	3/39 (7,7) [1,6; 20,9]	2,47 [0,59; 10,34]	2,22 [0,62; 7,98]	9,4 [-7,4; 26,1]	0,3127
Finanzielle Belastung						
Woche 16	11/41 (26,8) [14,2; 42,9]	6/39 (15,4) [5,9; 30,5]	2,02 [0,66; 6,12]	1,74 [0,71; 4,26]	11,4 [-8,7; 31,6]	0,2774
a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Zum Datenschnitt vom 24.02.2020 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Fatigue* um eine MCID von ≥ 10 Punkten im Pegcetacoplan-Arm 28 Ereignisse (68,3 %) und im Eculizumab-Arm 13 Ereignisse (33,3 %). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Relative Risiko ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR = 2,05 [1,25; 3,35]; p = 0,0034) (Tabelle 4-41).

Zum Datenschnitt vom 24.02.2020 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Dyspnoe* um eine MCID von ≥ 10 Punkten im Pegcetacoplan-Arm 20 Ereignisse (48,8 %) und im Eculizumab-Arm neun Ereignisse (23,1 %). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Relative Risiko ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR = 2,11 [1,10; 4,06]; p = 0,0210) (Tabelle 4-41).

Zum Datenschnitt vom 06.11.2020 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Fatigue* um eine MCID von ≥ 10 Punkten im Pegcetacoplan-Arm 28 Ereignisse (68,3 %) und im Eculizumab-Arm 13 Ereignisse (33,3 %). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Relative Risiko ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR = 2,05 [1,25; 3,35]; p = 0,0034) (Tabelle 4-41).

Zum Datenschnitt vom 06.11.2020 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Dyspnoe* um eine MCID von ≥ 10 Punkten im Pegcetacoplan-Arm 20 Ereignisse (48,8 %) und im Eculizumab-Arm neun Ereignisse (23,1 %). Beim Vergleich der Studienarme ergibt sich für das Relative Risiko ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR = 2,11 [1,10; 4,06]; p = 0,0210) (Tabelle 4-41).

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt *Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores* um eine MCID von ≥ 10 Punkten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a [95 %-KI]		OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p- Wert ^b
Datenschnitt 24.02.2020						
Schmerz						
Woche 16	11/41 (26,8) [14,2; 42,9]	17/39 (43,6) [27,8; 60,4]	0,47 [0,19; 1,21]	0,62 [0,33; 1,14]	-16,8 [-39,9; 6,4]	0,1599
Fatigue						
Woche 16	3/41 (7,3) [1,5; 19,9]	13/39 (33,3) [19,1; 50,2]	0,16 [0,04; 0,61]	0,22 [0,07; 0,71]	-26,0 [-45,3; -6,7]	0,0048
Übelkeit und Erbrechen						
Woche 16	2/41 (4,9) [0,6; 16,5]	7/39 (17,9) [7,5; 33,5]	0,23 [0,05; 1,21]	0,27 [0,06; 1,23]	-13,1 [-29,3; 3,2]	0,0838
Dyspnoe						
Woche 16	1/41 (2,4) [0,1; 12,9]	6/39 (15,4) [5,9; 30,5]	0,14 [0,02; 1,20]	0,16 [0,02; 1,26]	-12,9 [-27,7; 1,8]	0,0540
Insomnie						
Woche 16	3/41 (7,3) [1,5; 19,9]	6/39 (15,4) [5,9; 30,5]	0,43 [0,10; 1,87]	0,48 [0,13; 1,77]	-8,1 [-24,4; 8,3]	0,3056

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a [95 %-KI]		OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p- Wert ^b
Appetitlosigkeit						
Woche 16	3/41 (7,3) [1,5; 19,9]	6/39 (15,4) [5,9; 30,5]	0,43 [0,10; 1,87]	0,48 [0,13; 1,77]	-8,1 [-24,4; 8,3]	0,3056
Obstipation						
Woche 16	5/41 (12,2) [4,1; 26,2]	1/39 (2,6) [0,1; 13,5]	5,28 [0,59; 47,39]	4,76 [0,58; 38,91]	9,6 [-4,0; 23,3]	0,2016
Diarrhö						
Woche 16	9/41 (22,0) [10,6; 37,6]	11/39 (28,2) [15,0; 44,9]	0,72 [0,26; 1,98]	0,78 [0,36; 1,67]	-6,3 [-27,7; 15,2]	0,6090
Finanzielle Belastung						
Woche 16	3/41 (7,3) [1,5; 19,9]	5/39 (12,8) [4,3; 27,4]	0,54 [0,12; 2,42]	0,57 [0,15; 2,23]	-5,5 [-21,2; 10,2]	0,4764
Datenschnitt 06.11.2020						
Schmerz						
Woche 16	11/41 (26,8) [14,2; 42,9]	17/39 (43,6) [27,8; 60,4]	0,47 [0,19; 1,21]	0,62 [0,33; 1,14]	-16,8 [-39,9; 6,4]	0,1599
Fatigue						
Woche 16	3/41 (7,3) [1,5; 19,9]	13/39 (33,3) [19,1; 50,2]	0,16 [0,04; 0,61]	0,22 [0,07; 0,71]	-26,0 [-45,3; -6,7]	0,0048
Übelkeit und Erbrechen						
Woche 16	2/41 (4,9) [0,6; 16,5]	7/39 (17,9) [7,5; 33,5]	0,23 [0,05; 1,21]	0,27 [0,06; 1,23]	-13,1 [-29,3; 3,2]	0,0838
Dyspnoe						
Woche 16	1/41 (2,4) [0,1; 12,9]	6/39 (15,4) [5,9; 30,5]	0,14 [0,02; 1,20]	0,16 [0,02; 1,26]	-12,9 [-27,7; 1,8]	0,0540
Insomnie						
Woche 16	3/41 (7,3) [1,5; 19,9]	6/39 (15,4) [5,9; 30,5]	0,43 [0,10; 1,87]	0,48 [0,13; 1,77]	-8,1 [-24,4; 8,3]	0,3056
Appetitlosigkeit						
Woche 16	3/41 (7,3) [1,5; 19,9]	6/39 (15,4) [5,9; 30,5]	0,43 [0,10; 1,87]	0,48 [0,13; 1,77]	-8,1 [-24,4; 8,3]	0,3056
Obstipation						
Woche 16	5/41 (12,2) [4,1; 26,2]	1/39 (2,6) [0,1; 13,5]	5,28 [0,59; 47,39]	4,76 [0,58; 38,91]	9,6 [-4,0; 23,3]	0,2016
Diarrhö						
Woche 16	9/41 (22,0) [10,6; 37,6]	11/39 (28,2) [15,0; 44,9]	0,72 [0,26; 1,98]	0,78 [0,36; 1,67]	-6,3 [-27,7; 15,2]	0,6090

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Ecilizumab	Pegcetacoplan vs. Ecilizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a [95 %-KI]		OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p- Wert ^b
Finanzielle Belastung						
Woche 16	3/41 (7,3) [1,5; 19,9]	5/39 (12,8) [4,3; 27,4]	0,54 [0,12; 2,42]	0,57 [0,15; 2,23]	-5,5 [-21,2; 10,2]	0,4764
a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Zum Datenschnitt vom 24.02.2020 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Fatigue* um eine MCID von ≥ 10 Punkten im Pegcetacoplan-Arm drei Ereignisse (7,3 %) und im Ecilizumab-Arm 13 Ereignisse (33,3 %). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Relative Risiko ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR = 0,22 [0,07; 0,71]; p = 0,0048) (Tabelle 4-42).

Zum Datenschnitt vom 06.11.2020 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Fatigue* um eine MCID von ≥ 10 Punkten im Pegcetacoplan-Arm drei Ereignisse (7,3 %) und im Ecilizumab-Arm 13 Ereignisse (33,3 %). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Relative Risiko ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR = 0,22 [0,07; 0,71]; p = 0,0048) (Tabelle 4-42).

Ergänzende Analysen zum EORTC QLQ-C30 Symptomskalen ScoresTabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt *Verbesserung des EORTC QLQ-C30**Symptomskalen Scores* um ≥ 15 % der Skalenspannweite (≥ 15 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Ecilizumab	Pegcetacoplan vs. Ecilizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a [95 %-KI]		OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p- Wert ^b
Datenschnitt 24.02.2020						
Schmerz						
Woche 16	11/41 (26,8) [14,2; 42,9]	7/39 (17,9) [7,5; 33,5]	1,68 [0,57; 4,89]	1,49 [0,65; 3,46]	8,9 [-11,8; 29,5]	0,4258
Fatigue						
Woche 16	21/41 (51,2) [35,1; 67,1]	7/39 (17,9) [7,5; 33,5]	4,80 [1,73; 13,33]	2,85 [1,37; 5,95]	33,3 [11,3; 55,2]	0,0023
Übelkeit und Erbrechen						
Woche 16	2/41 (4,9) [0,6; 16,5]	2/39 (5,1) [0,6; 17,3]	0,95 [0,13; 7,09]	0,95 [0,14; 6,43]	-0,3 [-12,3; 11,8]	1,0000
Dyspnoe						
Woche 16	20/41 (48,8) [32,9; 64,9]	9/39 (23,1) [11,1; 39,3]	3,18 [1,21; 8,33]	2,11 [1,10; 4,06]	25,7 [3,0; 48,4]	0,0210
Insomnie						
Woche 16	14/41 (34,1) [20,1; 50,6]	11/39 (28,2) [15,0; 44,9]	1,32 [0,51; 3,41]	1,21 [0,63; 2,34]	5,9 [-16,8; 28,7]	0,6338
Appetitlosigkeit						
Woche 16	9/41 (22,0) [10,6; 37,6]	6/39 (15,4) [5,9; 30,5]	1,55 [0,49; 4,85]	1,43 [0,56; 3,64]	6,6 [-12,9; 26,1]	0,5701
Obstipation						
Woche 16	2/41 (4,9) [0,6; 16,5]	6/39 (15,4) [5,9; 30,5]	0,28 [0,05; 1,49]	0,32 [0,07; 1,48]	-10,5 [-26,1; 5,1]	0,1497
Diarrhö						
Woche 16	7 (17,1) [7,2; 32,1]	3 (7,7) [1,6; 20,9]	2,47 [0,59; 10,34]	2,22 [0,62; 7,98]	9,4 [-7,4; 26,1]	0,3127
Finanzielle Belastung						
Woche 16	11/41 (26,8) [14,2; 42,9]	6/39 (15,4) [5,9; 30,5]	2,02 [0,66; 6,12]	1,74 [0,71; 4,26]	11,4 [-8,7; 31,6]	0,2774

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Ecilizumab	Pegcetacoplan vs. Ecilizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a [95 %-KI]		OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p- Wert ^b
Datenschnitt 06.11.2020						
Schmerz						
Woche 16	11/41 (26,8) [14,2; 42,9]	7/39 (17,9) [7,5; 33,5]	1,68 [0,57; 4,89]	1,49 [0,65; 3,46]	8,9 [-11,8; 29,5]	0,4258
Fatigue						
Woche 16	21/41 (51,2) [35,1; 67,1]	7/39 (17,9) [7,5; 33,5]	4,80 [1,73; 13,33]	2,85 [1,37; 5,95]	33,3 [11,3; 55,2]	0,0023
Übelkeit und Erbrechen						
Woche 16	2/41 (4,9) [0,6; 16,5]	2/39 (5,1) [0,6; 17,3]	0,95 [0,13; 7,09]	0,95 [0,14; 6,43]	-0,3 [-12,3; 11,8]	1,0000
Dyspnoe						
Woche 16	20/41 (48,8) [32,9; 64,9]	9/39 (23,1) [11,1; 39,3]	3,17 [1,21; 8,33]	2,11 [1,10; 4,06]	25,7 [3,0; 48,4]	0,0210
Insomnie						
Woche 16	14/41 (34,1) [20,1; 50,6]	11/39 (28,2) [15,0; 44,9]	1,32 [0,51; 3,41]	1,21 [0,63; 2,33]	5,9 [-16,8; 28,7]	0,6338
Appetitlosigkeit						
Woche 16	9/41 (22,0) [10,6; 37,6]	6/39 (15,4) [5,9; 30,5]	1,55 [0,49; 4,85]	1,43 [0,56; 3,64]	6,6 [-12,9; 26,1]	0,5701
Obstipation						
Woche 16	2/41 (4,9) [0,6; 16,5]	6/39 (15,4) [5,9; 30,5]	0,28 [0,05; 1,49]	0,32 [0,07; 1,48]	-10,5 [-26,1; 5,1]	0,1497
Diarrhö						
Woche 16	7/41 (17,1) [7,2; 32,1]	3/39 (7,7) [1,6; 20,9]	2,47 [0,59; 10,34]	2,22 [0,62; 7,98]	9,4 [-7,4; 26,1]	0,3127
Finanzielle Belastung						
Woche 16	11/41 (26,8) [14,2; 42,9]	6/39 (15,4) [5,9; 30,5]	2,02 [0,66; 6,12]	1,74 [0,71; 4,26]	11,4 [-8,7; 31,6]	0,2774
a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test, Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Zum Datenschnitt vom 24.02.2020 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Fatigue* um ≥ 15 % der Skalenspannweite (≥ 15 Punkte) im Pegcetacoplan-Arm 21 Ereignisse (51,2 %) und im Eculizumab-Arm sieben Ereignisse (17,9 %). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Relative Risiko ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR = 2,85 [1,37; 5,95]; p = 0,0023) (Tabelle 4-43).

Zum Datenschnitt vom 24.02.2020 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Dyspnoe* um ≥ 15 % der Skalenspannweite (≥ 15 Punkte) im Pegcetacoplan-Arm 20 Ereignisse (48,8 %) und im Eculizumab-Arm neun Ereignisse (23,1 %). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Relative Risiko ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR = 2,11 [1,10; 4,06]; p = 0,0210) (Tabelle 4-43).

Zum Datenschnitt vom 06.11.2020 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Fatigue* um ≥ 15 % der Skalenspannweite (≥ 15 Punkte) im Pegcetacoplan-Arm 21 Ereignisse (51,2 %) und im Eculizumab-Arm sieben Ereignisse (17,9 %). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Relative Risiko ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR = 2,85 [1,37; 5,95]; p = 0,0023) (Tabelle 4-43).

Zum Datenschnitt vom 06.11.2020 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Dyspnoe* um ≥ 15 % der Skalenspannweite (≥ 15 Punkte) im Pegcetacoplan-Arm 20 Ereignisse (48,8 %) und im Eculizumab-Arm neun Ereignisse (23,1 %). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Relative Risiko ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR = 2,11 [1,10; 4,06]; p = 0,0210) (Tabelle 4-43).

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt *Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores* um ≥ 15 % der Skalenspannweite (≥ 15 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a [95 %-KI]		OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p- Wert ^b
Datenschnitt 24.02.2020						
Schmerz						
Woche 16	11/41 (26,8) [14,2; 42,9]	17/39 (43,6) [27,8; 60,4]	0,47 [0,19; 1,21]	0,62 [0,33; 1,14]	-16,8 [-39,9; 6,4]	0,1599
Fatigue						
Woche 16	1/41 (2,4) [0,1; 12,9]	6/39 (15,4) [5,9; 30,5]	0,14 [0,02; 1,20]	0,16 [0,02; 1,26]	-12,9 [-27,7; 1,8]	0,0540

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Ecilizumab	Pegcetacoplan vs. Ecilizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a [95 %-KI]		OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p- Wert ^b
Übelkeit und Erbrechen						
Woche 16	2/41 (4,9) [0,6; 16,5]	7/39 (17,9) [7,5; 33,5]	0,23 [0,05; 1,21]	0,27 [0,06; 1,23]	-13,1 [-29,3; 3,2]	0,0838
Dyspnoe						
Woche 16	1/41 (2,4) [0,1; 12,9]	6/39 (15,4) [5,9; 30,5]	0,14 [0,02; 1,20]	0,16 [0,02; 1,26]	-12,9 [-27,7; 1,8]	0,0540
Insomnie						
Woche 16	3/41 (7,3) [1,5; 19,9]	6/39 (15,4) [5,9; 30,5]	0,43 [0,10; 1,87]	0,48 [0,13; 1,77]	-8,1 [-24,4; 8,3]	0,3056
Appetitlosigkeit						
Woche 16	3/41 (7,3) [1,5; 19,9]	6/39 (15,4) [5,9; 30,5]	0,43 [0,10; 1,87]	0,48 [0,13; 1,77]	-8,1 [-24,4; 8,3]	0,3056
Obstipation						
Woche 16	5/41 (12,2) [4,1; 26,2]	1/39 (2,6) [0,1; 13,5]	5,28 [0,59; 47,39]	4,76 [0,58; 38,91]	9,6 [-4,0; 23,3]	0,2016
Diarrhö						
Woche 16	9/41 (22,0) [10,6; 37,6]	11/39 (28,2) [15,0; 44,9]	0,72 [0,26; 1,98]	0,78 [0,36; 1,67]	-6,3 [-27,7; 15,2]	0,6090
Finanzielle Belastung						
Woche 16	3/41 (7,3) [1,5; 19,9]	5/39 (12,8) [4,3; 27,4]	0,54 [0,12; 2,42]	0,57 [0,15; 2,23]	-5,5 [-21,2; 10,2]	0,4764
Datenschnitt 06.11.2020						
Schmerz						
Woche 16	11/41 (26,8) [14,2; 42,9]	17/39 (43,6) [27,8; 60,4]	0,47 [0,19; 1,21]	0,62 [0,33; 1,14]	-16,8 [-39,9; 6,4]	0,1599
Fatigue						
Woche 16	1/41 (2,4) [0,1; 12,9]	6/39 (15,4) [5,9; 30,5]	0,14 [0,02; 1,20]	0,16 [0,02; 1,26]	-12,9 [-27,7; 1,8]	0,0540
Übelkeit und Erbrechen						
Woche 16	2/41 (4,9) [0,6; 16,5]	7/39 (17,9) [7,5; 33,5]	0,23 [0,05; 1,21]	0,27 [0,06; 1,23]	-13,1 [-29,3; 3,2]	0,0838
Dyspnoe						
Woche 16	1/41 (2,4) [0,1; 12,9]	6/39 (15,4) [5,9; 30,5]	0,14 [0,02; 1,20]	0,16 [0,02; 1,26]	-12,9 [-27,7; 1,8]	0,0540
Insomnie						
Woche 16	3/41 (7,3) [1,5; 19,9]	6/39 (15,4) [5,9; 30,5]	0,43 [0,10; 1,87]	0,48 [0,13; 1,77]	-8,1 [-24,4; 8,3]	0,3056

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a [95 %-KI]		OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p- Wert ^b
Appetitlosigkeit						
Woche 16	3/41 (7,3) [1,5; 19,9]	6/39 (15,4) [5,9; 30,5]	0,43 [0,10; 1,87]	0,48 [0,13; 1,77]	-8,1 [-24,4; 8,3]	0,3056
Obstipation						
Woche 16	5/41 (12,2) [4,1; 26,2]	1/39 (2,6) [0,1; 13,5]	5,28 [0,59; 47,39]	4,76 [0,58; 38,91]	9,6 [-4,0; 23,3]	0,2016
Diarrhö						
Woche 16	9/41 (22,0) [10,6; 37,6]	11/39 (28,2) [15,0; 44,9]	0,72 [0,26; 1,98]	0,78 [0,36; 1,67]	-6,3 [-27,7; 15,2]	0,6090
Finanzielle Belastung						
Woche 16	3/41 (7,3) [1,5; 19,9]	5/39 (12,8) [4,3; 27,4]	0,54 [0,12; 2,42]	0,57 [0,15; 2,23]	-5,5 [-21,2; 10,2]	0,4764
a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Zum Datenschnitt vom 24.02.2020 und 06.11.2020 zeigten sich keine signifikanten Unterschiede für die *Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores* um ≥ 15 % der Skalenspannweite (≥ 15 Punkte) zwischen den Behandlungsarmen.

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.

Der Bewertung liegt nur eine RCT (PEGASUS-Studie) zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar. Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

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

4.3.1.3.1.2.1 EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen— RCT

Tabelle 4-45: Operationalisierung von *EORTC QLQ-30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen*

Studie	Operationalisierung
PEGASUS (APL2-302)	Die Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte durch den Patienten rückblickend für die letzte Woche anhand des EORTC QLQ-C30 Fragebogens. Der EORTC QLQ-C30 Fragebogen wurde zu allen Studienvisiten (mit Ausnahme der Screening-Visite und der Visite zu Woche -3) erhoben (Tabelle 4-99). Bei dem EORTC QLQ-C30 handelt es sich um ein mehrdimensionales Instrument aus 30 Einzelfragen aus denen Symptom- und Funktionsskalen sowie der allgemeine Gesundheitszustand abgeleitet werden, um die Nutzendimensionen <i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i> und <i>Morbidität</i> von Patienten erfassen zu können. Während Symptomskalen zur Beschreibung von Symptomen der Nutzendimension <i>Morbidität</i> zugeordnet werden, ermöglichen die Funktionsskalen und die Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand/Lebensqualität die Beurteilung der Nutzendimension <i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</i>. Bei den Fragen handelt es sich sowohl um Multi-Skalen als auch um Einzel-Items [97]. Die fünf Funktionsskalen umfassen die <i>Physische Funktion</i>, <i>Rollenfunktion</i>, <i>Emotionale Funktion</i>, <i>Kognitive Funktion</i> und <i>Soziale Funktion</i>. Die Fragen zu den Funktionsskalen werden auf Basis einer 4-Punkte-Likert-Skala von eins (überhaupt nicht) bis vier (sehr) bewertet. Die Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand/Lebensqualität wird anhand von zwei Fragen zur allgemeinen Gesundheit und zur Lebensqualität auf Basis einer siebenstufigen Skala von eins (sehr schlecht) bis sieben (ausgezeichnet) erfasst. Auf Basis dieser Rohwerte erfolgt eine lineare Transformation. Folglich hat jede Skala einen Bereich von 0 bis 100 Punkten. Höhere Werte des Gesundheitszustandes, der Funktionsskalen und der Lebensqualität repräsentieren einen besseren Gesundheitszustand bzw. eine bessere Funktionalität und eine bessere Lebensqualität [97]. Im vorliegenden Dossier wird für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i> die folgende Auswertung dargestellt: • <i>Veränderung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores</i> von Baseline bis Woche 16 • <i>Verbesserung/Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores</i> um eine MCID von ≥ 10 Punkten während der RCP (Tag 1 bis Woche 16) Als ergänzende Analyse wird für den Endpunkt <i>EORTC QLQ-30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores</i> die folgende Auswertung dargestellt: • <i>Verbesserung/Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores</i> um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite (≥ 15 Punkte) während der RCP (Tag 1 bis Woche 16) <u>Datenanalyse der RCP</u> Alle Auswertungen für die RCP erfolgen auf Basis der ITT-Population. Die Ergebnisse werden für zwei Datenschnitte dargestellt: • Datenschnitt: 24.02.2020 • Datenschnitt: 06.11.2020

Studie	Operationalisierung
	Die Auswertung erfolgt unzensiert, d. h. es wird keine Zensierung der Daten von Studienteilnehmern vorgenommen, nachdem sie eine Transfusion erhalten haben. Für die <i>Veränderung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores</i> werden zu Baseline und Woche 16 folgende Maße dargestellt: • n/N (%) • MW (SD) Zudem wird die <i>Veränderung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores</i> von Baseline bis Woche 16 mittels MMRM modelliert und anhand der folgenden statistischen Maße dargestellt: • Veränderung des LS-Mean (SE) inkl. 95 %-KI • Differenz der LS-Mean-Veränderung (SE) (Pegcetacoplan vs. Eculizumab) inkl. 95 %-KI und p-Wert, Hedges'g inkl. 95 %-KI Für die Analyse der dichotomen Endpunkte <i>Verbesserung/Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores</i> um eine MCID von ≥ 10 Punkten und <i>Verbesserung/Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores</i> um ≥ 15 % der Skalenspannweite (≥ 15 Punkte) werden zu Woche 16 die folgenden statistischen Maße herangezogen, die mittels exaktem Test nach Fisher berechnet wurden: • n/N (%) • OR inkl. 95 %-KI • RR inkl. 95 %-KI • RD inkl. 95 %-KI • p-Wert Nähere Angaben zu den verwendeten Modellen und statistischen Maßen sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen. <u>Weitere Analysen</u> Für die Bewertung der Aussagekraft der Analysen wurden die Rücklaufquoten des Fragebogens bestimmt. Die Rücklaufquote wurde aus der Anzahl der Patienten mit komplett ausgefülltem <i>EORTC QLQ-C30</i>, geteilt durch die Gesamtzahl der ITT-Population berechnet. Ergänzend werden die <i>Veränderung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores</i> während der <i>Run-In-Phase</i> (Tag -28 bis Tag 1) dargestellt, um zu untersuchen, ob eventuelle Effektunterschiede bereits vor der Randomisierung (an Tag 1) auftraten. Die Analyse basiert ebenfalls auf der ITT-Population und erfolgt auf Basis des Datenschnittes vom 06.11.2020. Die verwendeten Modelle und statistischen Maße sind konsistent mit der Datenanalyse der RCP. Nähere Angaben zu den verwendeten Modellen und statistischen Maßen sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen. Zudem werden die Analysen für die <i>Veränderung des EORTC QLQ-30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores</i> zur OLP durchgeführt, um die langfristige Wirksamkeit von Pegcetacoplan zu untersuchen. Diese Analysen werden für den Datenschnitt vom 06.11.2020 dargestellt und basieren auf der Completer-Population. Die Analyse und Darstellung der Ergebnisse erfolgt nicht komparativ und wird für Patienten, die in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden (Pegcetacoplan-Arm) und für Patienten, die in der RCP auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden (Eculizumab-Arm), getrennt dargestellt. Für Patienten aus dem Eculizumab-Arm werden die Ergebnisse der RCP den Ergebnissen der OLP gegenübergestellt. Die Analysezeiträume für die beiden Behandlungsarme sind wie folgt:

Studie	Operationalisierung
	• Pegcetacoplan-Arm ^a: ○ Baseline bis Woche 48 (52 Wochen) • Eculizumab-Arm ^b: ○ Baseline bis Tag 1 (4 Wochen, Kombinationstherapie Pegcetacoplan + Eculizumab) ^c ○ Tag 1 bis Woche 16 (16 Wochen, Monotherapie Eculizumab) ^d ○ Woche 17 bis Woche 20 (4 Wochen, Kombinationstherapie Pegcetacoplan + Eculizumab) ^e ○ Woche 21 bis Woche 36 (16 Wochen, Monotherapie Pegcetacoplan) ^f Nähere Angaben zu den verwendeten Modellen und statistischen Maßen sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen. Detaillierte Angaben zu den weiteren Analysen sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen. a: Randomisierter Pegcetacoplan-Arm: Der 52-wöchige Behandlungszeitraum umfasst eine 4-wöchige <i>Run-In-Phase</i>, eine 16-wöchige <i>RCP</i> und eine anschließende 32-wöchige <i>OLP</i> (Abbildung 4-1). b: Randomisierter Eculizumab-Arm: Der 20-wöchige Zeitraum von Woche 17 bis Woche 36 der <i>OLP</i> wird betrachtet und mit dem Zeitraum der 4-wöchigen <i>Run-In-Phase</i> und 16-wöchigen <i>RCP</i> verglichen (Abbildung 4-1). c: Der Zeitraum von Baseline bis Tag 1 beschreibt die <i>Run-In-Phase</i>. d: Der Zeitraum von Tag 1 bis Woche 16 beschreibt die <i>RCP</i>. e: Der Zeitraum von Woche 17 bis Woche 20 beschreibt die <i>OLP Run-In-Time</i>. f: Der Zeitraum von Woche 21 bis Woche 36 beschreibt einen Abschnitt der <i>OLP</i>. Quelle: Studienprotokoll 2019 [5]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* 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
PEGASUS (APL2-302)	hoch	nein	Ja	ja	ja	hoch
Quelle: Studienprotokoll 2019 [5], Statistischer Analyseplan 2019 [6], Studienbericht 2020 [7], Studienbericht 2021 [8], Statistische Nachberechnungen 2021 [9], ClinicalTrials.gov 2020 [10], EU Clinical Trials Register 2020 [11], WHO 2020 [12], WHO 2020 [13], Hillmen et al. 2021 [14]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der 16-wöchigen *RCP* der PEGASUS-Studie, die zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Pegcetacoplan herangezogen wird, handelt es sich um eine randomisierte (1:1), zweiarmige, aktiv-kontrollierte Studienphase. Ein Abgleich des Studienprotokolls mit dem Studienbericht, dem SAP, den statistischen Nachberechnungen, den Einträgen in Datenbanken zu klinischen Studien und den Veröffentlichungen zur PEGASUS-Studie, ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung [5-14]. Im Studienbericht sind der Patientenfluss und die Methodik transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden adäquate statistische Verfahren verwendet und die Analysen des Endpunkts *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* wurde innerhalb der ITT-Population durchgeführt, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wurde für den Endpunkt somit adäquat umgesetzt. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Die Rücklaufquoten bezogen auf die ITT-Population liegen bis Woche 16 über den vom G-BA geforderten 70 % und sind damit ausreichend hoch, um eine valide Bewertung der Ergebnisse des Fragebogens zu ermöglichen (Tabelle 4-39). Zusammenfassend ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen* aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit der Patienten als *hoch* zu bewerten.

Die Daten aus der anschließenden 32-wöchigen, einarmigen *OLP* der PEGASUS-Studie sind aufgrund des offenen und nicht-kontrollierten Designs als potenziell *hoch* verzerrt anzusehen und werden im vorliegenden Dossier supportiv dargestellt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskala für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

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

4.3.1.3.1.2.1.1 Veränderung der EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung der EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores* von Baseline bis Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan			Eculizumab			Pegcetacoplan vs. Eculizumab
	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	ΔLS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI]; p-Wert ^c
Datenschnitt 24.02.2020							
<i>Allgemeiner Gesundheitszustand</i>							
Baseline	41/41 (100,0)	56,30 (20,39)	/	37/39 (94,9)	56,53 (20,24)	/	/
Woche 2	40/41 (97,6)	72,71 (16,56)	17,32 (2,73) [11,88; 22,77]	36/39 (92,3)	56,14 (21,02)	0,38 (2,93) [-5,45; 6,22]	16,94 (3,87) [9,22; 24,66]; <0,0001
Woche 4	39/41 (95,1)	72,44 (21,13)	18,06 (3,19) [11,70; 24,43]	36/39 (92,3)	44,96 (24,32)	-11,04 (3,37) [-17,76; -4,33]	29,11 (4,52) [20,09; 38,12]; <0,0001
Woche 6	39/41 (95,1)	70,51 (21,70)	15,21 (2,88) [9,49; 20,94]	35/39 (89,7)	49,10 (19,91)	-7,84 (3,07) [-13,95; -1,73]	23,06 (4,08) [14,94; 31,18]; <0,0001
Woche 8	38/41 (92,7)	71,27 (19,25)	16,24 (2,77) [10,72; 21,75]	37/39 (94,9)	52,14 (21,18)	-5,03 (2,89) [-10,78; 0,73]	21,26 (3,86) [13,56; 28,96] <0,0001
Woche 12	37/41 (90,2)	73,65 (18,37)	18,74 (2,68) [13,40; 24,08]	37/39 (94,9)	51,50 (21,70)	-3,00 (2,77) [-8,52; 2,52]	21,74 (3,71) [14,34; 29,14]; <0,0001
Woche 16	36/41 (87,8)	70,83 (23,70)	15,44 (3,04) [9,38; 21,50]	36/39 (92,3)	53,73 (19,15)	-3,83 (3,13) [-10,07; 2,42]	19,27 (4,24) [10,81; 27,72]; <0,0001

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

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan			Eculizumab			Pegcetacoplan vs. Eculizumab
	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	ΔLS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI]; p-Wert ^c
Rollenfunktion							
Baseline	41/41 (100,0)	63,82 (29,56)	/	38/39 (97,4)	59,65 (33,92)	/	/
Woche 2	40/41 (97,6)	83,75 (22,80)	20,64 (3,48) [13,71; 27,57]	37/39 (94,9)	59,21 (28,92)	-1,96 (3,71) [-9,35; 5,43]	22,60 (4,85) [12,94; 32,27]; <0,0001
Woche 4	39/41 (95,1)	78,63 (28,60)	16,61 (4,51) [7,62; 25,59]	36/39 (92,3)	49,55 (34,58)	-11,32 (4,77) [-20,81; -1,83]	27,92 (6,38) [15,22; 40,63]; <0,0001
Woche 6	39/41 (95,1)	79,06 (26,96)	15,92 (3,58) [8,79; 23,04]	38/39 (97,4)	58,12 (26,18)	-2,88 (3,76) [-10,37; 4,60]	18,80 (4,95) [8,94; 28,66]; 0,0003
Woche 8	38/41 (92,7)	82,46 (21,90)	20,22 (3,35) [13,55; 26,90]	38/39 (97,4)	59,40 (27,78)	-2,01 (3,52) [-9,00; 4,99]	22,23 (4,60) [13,07; 31,39]; <0,0001
Woche 12	37/41 (90,2)	81,08 (21,93)	19,87 (3,52) [12,87; 26,87]	37/39 (94,9)	59,65 (30,42)	-0,92 (3,68) [-8,25; 6,40]	20,79 (4,84) [11,14; 30,44]; <0,0001
Woche 16	36/41 (87,8)	78,70 (26,01)	16,15 (4,11) [7,97; 24,32]	37/39 (94,9)	54,82 (32,63)	-6,93 (4,25) [-15,40; 1,54]	23,08 (5,70) [11,72; 34,44]; 0,0001

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

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan			Eculizumab			Pegcetacoplan vs. Eculizumab
	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	ΔLS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI]; p-Wert ^c
Emotionale Funktion							
Baseline	41/41 (100,0)	72,36 (25,37)	/	37/39 (94,9)	69,59 (22,67)	/	/
Woche 2	40/41 (97,6)	85,90 (20,37)	12,73 (3,00) [6,76; 18,70]	36/39 (92,3)	74,12 (24,49)	1,29 (3,22) [-5,13; 7,71]	11,44 (4,20) [3,06; 19,81]; 0,0081
Woche 4	39/41 (95,1)	84,19 (21,19)	11,22 (3,06) [5,13; 17,31]	36/39 (92,3)	66,01 (27,22)	-6,39 (3,26) [-12,89; 0,11]	17,61 (4,27) [9,09; 26,13]; <0,0001
Woche 6	39/41 (95,1)	84,62 (19,45)	10,97 (2,97) [5,06; 16,88]	36/39 (92,3)	72,59 (23,72)	-0,40 (3,18) [-6,72; 5,93]	11,37 (4,14) [3,11; 19,63]; 0,0076
Woche 8	38/41 (92,7)	86,18 (17,89)	13,17 (2,70) [7,79; 18,55]	37/39 (94,9)	74,15 (22,28)	0,89 (2,88) [-4,85; 6,63]	12,28 (3,72) [4,86; 19,70]; 0,0015
Woche 12	37/41 (90,2)	82,43 (20,11)	9,97 (3,14) [3,72; 16,22]	37/39 (94,9)	72,01 (23,06)	-0,24 (3,28) [-6,77; 6,29]	10,20 (4,34) [1,55; 18,85]; 0,0215
Woche 16	36/41 (87,8)	79,63 (25,62)	6,26 (3,39) [-0,48; 13,00]	36/39 (92,3)	70,18 (23,86)	-2,65 (3,49) [-9,61; 4,30]	8,91 (4,68) [-0,42; 18,25]; 0,0610

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

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan			Eculizumab			Pegcetacoplan vs. Eculizumab
	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	ΔLS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI]; p-Wert ^c
Physische Funktion							
Baseline	41/41 (100,0)	71,38 (20,23)	/	38/39 (97,4)	72,11 (20,14)	/	/
Woche 2	40/41 (97,6)	87,83 (13,74)	16,23 (2,19) [11,87; 20,59]	37/39 (94,9)	76,84 (18,12)	5,16 (2,34) [0,49; 9,82]	11,08 (3,03) [5,03; 17,12]; 0,0005
Woche 4	39/41 (95,1)	84,27 (17,54)	12,93 (2,61) [7,73; 18,14]	36/39 (92,3)	68,96 (23,86)	-3,15 (2,77) [-8,68; 2,37]	16,09 (3,67) [8,78; 23,40] <0,0001
Woche 6	39/41 (95,1)	84,79 (17,03)	13,54 (2,40) [8,77; 18,32]	38/39 (97,4)	73,85 (20,71)	1,82 (2,53) [-3,21; 6,86]	11,72 (3,33) [5,08; 18,36]; 0,0007
Woche 8	38/41 (92,7)	87,72 (14,83)	16,27 (2,29) [11,71; 20,82]	38/39 (97,4)	72,99 (21,41)	0,95 (2,40) [-3,83; 5,72]	15,32 (3,15) [9,04; 21,59]; <0,0001
Woche 12	37/41 (90,2)	87,21 (14,18)	16,26 (2,39) [11,50; 21,02]	37/39 (94,9)	74,74 (20,57)	2,30 (2,50) [-2,67; 7,27]	13,97 (3,29) [7,40; 20,53]; <0,0001
Woche 16	36/41 (87,8)	87,96 (14,93)	16,20 (2,34) [11,55; 20,86]	37/39 (94,9)	72,98 (21,08)	0,53 (2,44) [-4,32; 5,39]	15,67 (3,21) [9,27; 22,08]; <0,0001

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

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan			Eculizumab			Pegcetacoplan vs. Eculizumab
	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	ΔLS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI]; p-Wert ^c
Kognitive Funktion							
Baseline	41/41 (100,0)	76,02 (24,45)	/	37/39 (94,9)	75,23 (25,95)	/	/
Woche 2	40/41 (97,6)	86,25 (18,45)	8,58 (2,76) [3,08; 14,07]	36/39 (92,3)	75,88 (25,91)	-3,18 (2,98) [-9,11; 2,74]	11,76 (3,86) [4,06; 19,46]; 0,0032
Woche 4	39/41 (95,1)	82,48 (18,71)	5,02 (2,76) [-0,47; 10,51]	36/39 (92,3)	72,37 (25,78)	-7,28 (2,95) [-13,15; -1,40]	12,29 (3,83) [4,65; 19,93]; 0,0020
Woche 6	39/41 (95,1)	84,19 (20,57)	6,31 (2,92) [0,50; 12,12]	36/39 (92,3)	75,88 (27,32)	-3,78 (3,12) [-10,00; 2,44]	10,09 (4,09) [1,95; 18,23]; 0,0159
Woche 8	38/41 (92,7)	85,96 (17,56)	8,55 (2,90) [2,78; 14,33]	37/39 (94,9)	75,21 (27,00)	-3,89 (3,07) [-10,00; 2,22]	12,44 (4,03) [4,42; 20,47]; 0,0028
Woche 12	37/41 (90,2)	83,78 (18,63)	6,05 (3,05) [-0,02; 12,12]	37/39 (94,9)	71,37 (27,02)	-7,04 (3,18) [-13,37; -0,72]	13,09 (4,21) [4,69; 21,50]; 0,0027
Woche 16	36/41 (87,8)	83,33 (22,89)	5,37 (3,21) [-1,01; 11,75]	36/39 (92,3)	71,05 (28,65)	-8,87 (3,34) [-15,51; -2,22]	14,24 (4,45) [5,36; 23,11]; 0,0020

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

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan			Eculizumab			Pegcetacoplan vs. Eculizumab
	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	ΔLS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI]; p-Wert ^c
Soziale Funktion							
Baseline	41/41 (100,0)	69,51 (28,84)	/	37/39 (94,9)	64,86 (32,82)	/	/
Woche 2	40/41 (97,6)	83,33 (22,33)	14,77 (3,40) [8,00; 21,54]	36/39 (92,3)	66,23 (31,36)	0,78 (3,66) [-6,50; 8,06]	13,99 (4,82) [4,39; 23,59]; 0,0049
Woche 4	39/41 (95,1)	80,77 (26,36)	12,63 (3,27) [6,12; 19,15]	36/39 (92,3)	59,21 (34,59)	-5,85 (3,48) [-12,79; 1,08]	18,48 (4,58) [9,35; 27,62]; 0,0001
Woche 6	39/41 (95,1)	82,48 (23,55)	13,06 (3,23) [6,63; 19,49]	36/39 (92,3)	63,60 (32,85)	-2,39 (3,46) [-9,27; 4,49]	15,45 (4,54) [6,40; 24,50]; 0,0011
Woche 8	38/41 (92,7)	83,77 (22,76)	15,32 (3,11) [9,13; 21,52]	37/39 (94,9)	64,53 (30,39)	-1,30 (3,31) [-7,89; 5,28]	16,62 (4,34) [7,97; 25,27]; 0,0003
Woche 12	37/41 (90,2)	84,23 (22,55)	16,90 (3,41) [10,12; 23,69]	37/39 (94,9)	65,38 (32,53)	1,40 (3,59) [-5,75; 8,56]	15,50 (4,77) [6,00; 25,00]; 0,0017
Woche 16	36/41 (87,8)	82,41 (24,54)	13,18 (3,40) [6,41; 19,95]	36/39 (92,3)	66,23 (31,60)	-0,16 (3,54) [-7,22; 6,90]	13,34 (4,73) [3,91; 22,77]; 0,0062

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

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan			Eculizumab			Pegcetacoplan vs. Eculizumab
	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	ΔLS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI]; p-Wert ^c
Datenschnitt 06.11.2020							
<i>Allgemeiner Gesundheitszustand</i>							
Baseline	41/41 (100,0)	56,30 (20,39)	/	37/39 (94,9)	56,53 (20,24)	/	/
Woche 2	40/41 (97,6)	72,71 (16,56)	17,30 (2,73) [11,85; 22,74]	36/39 (92,3)	56,14 (21,02)	0,37 (2,93) [-5,47; 6,21]	16,93 (3,88) [9,20; 24,65]; <0,0001
Woche 4	39/41 (95,1)	72,44 (21,13)	18,07 (3,20) [11,70; 24,44]	36/39 (92,3)	44,96 (24,32)	-11,05 (3,37) [-17,77; -4,34]	29,13 (4,52) [20,10; 38,15]; <0,0001
Woche 6	39/41 (95,1)	70,51 (21,70)	15,20 (2,87) [9,48; 20,91]	35/39 (89,7)	49,10 (19,91)	-7,85 (3,07) [-13,96; -1,75]	23,05 (4,07) [14,94; 31,16]; <0,0001
Woche 8	37/41 (90,2)	71,40 (19,50)	16,93 (2,79) [11,36; 22,49]	37/39 (94,9)	52,14 (21,18)	-5,04 (2,90) [-10,81; 0,74]	21,96 (3,89) [14,21; 29,71]; <0,0001
Woche 12	37/41 (90,2)	73,65 (18,37)	18,99 (2,69) [13,63; 24,35]	37/39 (94,9)	51,50 (21,70)	-3,01 (2,78) [-8,54; 2,52]	22,00 (3,72) [14,58; 29,42]; <0,0001
Woche 16	36/41 (87,8)	70,83 (23,70)	15,63 (3,05) [9,55; 21,71]	36/39 (92,3)	53,73 (19,15)	-3,84 (3,14) [-10,10; 2,42]	19,47 (4,25) [10,99; 27,94]; <0,0001

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

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan			Eculizumab			Pegcetacoplan vs. Eculizumab
	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	ΔLS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI]; p-Wert ^c
Rollenfunktion							
Baseline	41/41 (100,0)	63,82 (29,56)	/	38/39 (97,4)	59,65 (33,92)	/	/
Woche 2	40/41 (97,6)	83,75 (22,80)	20,68 (3,48) [13,75; 27,61]	37/39 (94,9)	59,21 (28,92)	-1,92 (3,71) [-9,31; 5,47]	22,60 (4,85) [12,94; 32,27]; <0,0001
Woche 4	39/41 (95,1)	78,63 (28,60)	16,65 (4,52) [7,66; 25,64]	36/39 (92,3)	49,55 (34,58)	-11,28 (4,77) [-20,77; -1,79]	27,92 (6,38) [15,21; 40,63]; <0,0001
Woche 6	39/41 (95,1)	79,06 (26,96)	15,95 (3,58) [8,83; 23,08]	38/39 (97,4)	58,12 (26,18)	-2,84 (3,76) [-10,33; 4,64]	18,80 (4,95) [8,93; 28,66]; 0,0003
Woche 8	37/41 (90,2)	81,98 (22,01)	20,35 (3,39) [13,61; 27,09]	38/39 (97,4)	59,40 (27,78)	-1,96 (3,53) [-8,98; 5,06]	22,31 (4,63) [13,08; 31,54]; <0,0001
Woche 12	37/41 (90,2)	81,08 (21,93)	19,95 (3,52) [12,94; 26,97]	37/39 (94,9)	59,65 (30,42)	-0,88 (3,68) [-8,21; 6,45]	20,83 (4,85) [11,17; 30,50]; <0,0001
Woche 16	36/41 (87,8)	78,70 (26,01)	16,22 (4,11) [8,04; 24,40]	37/39 (94,9)	54,82 (32,63)	-6,89 (4,25) [-15,36; 1,58]	23,11 (5,70) [11,74; 34,47]; 0,0001

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

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan			Eculizumab			Pegcetacoplan vs. Eculizumab
	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	ΔLS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI]; p-Wert ^c
Emotionale Funktion							
Baseline	41/41 (100,0)	72,36 (25,37)	/	37/39 (94,9)	69,59 (22,67)	/	/
Woche 2	40/41 (97,6)	85,90 (20,37)	12,71 (3,00) [6,74; 18,68]	36/39 (92,3)	74,12 (24,49)	1,29 (3,22) [-5,13; 7,71]	11,43 (4,20) [3,05; 19,80]; 0,0082
Woche 4	39/41 (95,1)	84,19 (21,19)	11,20 (3,06) [5,11; 17,29]	36/39 (92,3)	66,01 (27,22)	-6,40 (3,26) [-12,90; 0,10]	17,60 (4,27) [9,09; 26,12]; <0,0001
Woche 6	39/41 (95,1)	84,62 (19,45)	10,96 (2,97) [5,05; 16,86]	36/39 (92,3)	72,59 (23,72)	-0,41 (3,18) [-6,73; 5,92]	11,36 (4,14) [3,10; 19,62]; 0,0077
Woche 8	37/41 (90,2)	86,26 (18,13)	13,38 (2,71) [7,99; 18,78]	37/39 (94,9)	74,15 (22,28)	0,88 (2,88) [-4,85; 6,61]	12,50 (3,73) [5,08; 19,93]; 0,0013
Woche 12	37/41 (90,2)	82,43 (20,11)	10,09 (3,14) [3,84; 16,34]	37/39 (94,9)	72,01 (23,06)	-0,24 (3,28) [-6,77; 6,28]	10,33 (4,34) [1,68; 18,99]; 0,0199
Woche 16	36/41 (87,8)	79,63 (25,62)	6,31 (3,38) [-0,43; 13,05]	36/39 (92,3)	70,18 (23,86)	-2,66 (3,49) [-9,61; 4,29]	8,98 (4,68) [-0,36; 18,31]; 0,0592

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

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan			Eculizumab			Pegcetacoplan vs. Eculizumab
	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	ΔLS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI]; p-Wert ^c
Physische Funktion							
Baseline	41/41 (100,0)	71,38 (20,23)	/	38/39 (97,4)	72,11 (20,14)	/	/
Woche 2	40/41 (97,6)	87,83 (13,74)	16,24 (2,19) [11,88; 20,60]	37/39 (94,9)	76,84 (18,12)	5,16 (2,34) [0,50; 9,83]	11,08 (3,04) [5,02; 17,13]; 0,0005
Woche 4	39/41 (95,1)	84,27 (17,54)	12,94 (2,61) [7,74; 18,14]	36/39 (92,3)	68,96 (23,86)	-3,15 (2,77) [-8,67; 2,37]	16,09 (3,67) [8,78; 23,40]; <0,0001
Woche 6	39/41 (95,1)	84,79 (17,03)	13,55 (2,40) [8,77; 18,32]	38/39 (97,4)	73,85 (20,71)	1,83 (2,53) [-3,21; 6,86]	11,72 (3,33) [5,08; 18,35]; 0,0007
Woche 8	37/41 (90,2)	87,75 (15,03)	16,52 (2,30) [11,94; 21,10]	38/39 (97,4)	72,99 (21,41)	0,95 (2,40) [-3,82; 5,72]	15,57 (3,16) [9,28; 21,86]; <0,0001
Woche 12	37/41 (90,2)	87,21 (14,18)	16,37 (2,39) [11,61; 21,13]	37/39 (94,9)	74,74 (20,57)	2,30 (2,49) [-2,66; 7,27]	14,07 (3,29) [7,50; 20,64]; <0,0001
Woche 16	36/41 (87,8)	87,96 (14,93)	16,23 (2,34) [11,57; 20,88]	37/39 (94,9)	72,98 (21,08)	0,54 (2,44) [-4,32; 5,39]	15,69 (3,21) [9,28; 22,09]; <0,0001

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

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan			Eculizumab			Pegcetacoplan vs. Eculizumab
	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	ΔLS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI]; p-Wert ^c
Kognitive Funktion							
Baseline	41/41 (100,0)	76,02 (24,45)	/	37/39 (94,9)	75,23 (25,95)	/	/
Woche 2	40/41 (97,6)	86,25 (18,45)	8,59 (2,76) [3,10; 14,09]	36/39 (92,3)	75,88 (25,91)	-3,17 (2,98) [-9,10; 2,76]	11,76 (3,86) [4,06; 19,46]; 0,0032
Woche 4	39/41 (95,1)	82,48 (18,71)	5,03 (2,76) [-0,46; 10,52]	36/39 (92,3)	72,37 (25,78)	-7,25 (2,95) [-13,13; -1,38]	12,29 (3,83) [4,65; 19,93]; 0,0020
Woche 6	39/41 (95,1)	84,19 (20,57)	6,32 (2,92) [0,51; 12,13]	36/39 (92,3)	75,88 (27,32)	-3,77 (3,12) [-9,99; 2,45]	10,09 (4,09) [1,94; 18,24]; 0,0159
Woche 8	37/41 (90,2)	86,49 (17,50)	8,77 (2,90) [2,99; 14,55]	37/39 (94,9)	75,21 (27,00)	-3,87 (3,05) [-9,95; 2,20]	12,64 (4,02) [4,64; 20,65]; 0,0024
Woche 12	37/41 (90,2)	83,78 (18,63)	6,14 (3,04) [0,08; 12,20]	37/39 (94,9)	71,37 (27,02)	-7,03 (3,17) [-13,34; -0,71]	13,17 (4,21) [4,78; 21,56]; 0,0025
Woche 16	36/41 (87,8)	83,33 (22,89)	5,50 (3,20) [-0,88; 11,87]	36/39 (92,3)	71,05 (28,65)	-8,85 (3,33) [-15,48; -2,23]	14,35 (4,44) [5,49; 23,20]; 0,0019

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

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan			Eculizumab			Pegcetacoplan vs. Eculizumab
	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	ΔLS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI]; p-Wert ^c
Soziale Funktion							
Baseline	41/41 (100,0)	69,51 (28,84)	/	37/39 (94,9)	64,86 (32,82)	/	/
Woche 2	40/41 (97,6)	83,33 (22,33)	14,79 (3,40) [8,02; 21,56]	36/39 (92,3)	66,23 (31,36)	0,80 (3,66) [-6,48; 8,08]	13,99 (4,82) [4,39; 23,59]; 0,0049
Woche 4	39/41 (95,1)	80,77 (26,36)	12,65 (3,27) [6,13; 19,16]	36/39 (92,3)	59,21 (34,59)	-5,84 (3,48) [-12,77; 1,10]	18,48 (4,58) [9,35; 27,62]; 0,0001
Woche 6	39/41 (95,1)	82,48 (23,55)	13,07 (3,23) [6,65; 19,50]	36/39 (92,3)	63,60 (32,85)	-2,37 (3,46) [-9,25; 4,51]	15,44 (4,54) [6,39; 24,49]; 0,0011
Woche 8	37/41 (90,2)	83,33 (22,91)	15,41 (3,13) [9,16; 21,65]	37/39 (94,9)	64,53 (30,39)	-1,28 (3,31) [-7,88; 5,32]	16,69 (4,36) [7,99; 25,38]; 0,0003
Woche 12	37/41 (90,2)	84,23 (22,55)	16,98 (3,43) [10,16; 23,80]	37/39 (94,9)	65,38 (32,53)	1,42 (3,60) [-5,75; 8,59]	15,56 (4,78) [6,03; 25,10]; 0,0017
Woche 16	36/41 (87,8)	82,41 (24,54)	13,23 (3,41) [6,45; 20,01]	36/39 (92,3)	66,23 (31,60)	-0,14 (3,54) [-7,20; 6,92]	13,37 (4,73) [3,94; 22,81]; 0,0061

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

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan			Eculizumab			Pegcetacoplan vs. Eculizumab
	n^a/N^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI]^c	n^a/N^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI]^c	ΔLS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI]; p-Wert^c
a: Anzahl an auswertbaren Studienteilnehmern für die Analyse mittels MMRM. b: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. c: Analyse basiert auf dem MMRM. Das Modell enthält feste kategoriale Effekte für die Behandlungsgruppe, die Studienvisite, Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Transfusions-Vorgeschichte und der Thrombozytenzahl) und die Interaktion zwischen Studienvisite und Behandlungsgruppe sowie die kontinuierliche, feste Kovariate des Hb-Wertes zu Baseline. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Während der 4-wöchigen kombinierten *Run-In-Phase* traten keine signifikanten Unterschiede in der *Veränderung der EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores* zwischen den Behandlungsarmen auf. Effektunterschiede zu Beginn der RCP können somit ausgeschlossen werden (Anhang 4-G).

Zum Datenschnitt vom 24.02.2020 zeigte sich bei der Analyse des Endpunktes *Veränderung des EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand* von Baseline bis Woche 16 eine Veränderung von 15,44 Punkten ($\pm 3,04$ Punkten) im Pegcetacoplan-Arm und von -3,83 Punkten ($\pm 3,13$ Punkten) im Eculizumab-Arm. Unter Pegcetacoplan kam es im Vergleich zu Eculizumab zu einer statistisch signifikanten Erhöhung des *Allgemeinen Gesundheitszustandes* (Δ LS-Mean = 19,27 [10,81; 27,72]; $p < 0,0001$) (Tabelle 4-47).

Zum Datenschnitt vom 24.02.2020 zeigte sich bei der Analyse des Endpunktes *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Rollenfunktion* von Baseline bis Woche 16 eine Veränderung von 16,15 Punkten ($\pm 4,11$ Punkten) im Pegcetacoplan-Arm und von -6,93 Punkten ($\pm 4,25$ Punkten) im Eculizumab-Arm. Unter Pegcetacoplan kam es im Vergleich zu Eculizumab zu einer statistisch signifikanten Erhöhung der *Rollenfunktion* (Δ LS-Mean = 23,08 [11,72; 34,44]; $p = 0,0001$) (Tabelle 4-47).

Zum Datenschnitt vom 24.02.2020 zeigte sich bei der Analyse des Endpunktes *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Physische Funktion* von Baseline bis Woche 16 eine Veränderung von 16,20 Punkten ($\pm 2,34$ Punkten) im Pegcetacoplan-Arm und von 0,53 Punkten ($\pm 2,44$ Punkten) im Eculizumab-Arm. Unter Pegcetacoplan kam es im Vergleich zu Eculizumab zu einer statistisch signifikanten Erhöhung der *Physischen Funktion* (Δ LS-Mean = 15,67 [9,27; 22,08]; $p < 0,0001$) (Tabelle 4-47).

Zum Datenschnitt vom 24.02.2020 zeigte sich bei der Analyse des Endpunktes *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Kognitive Funktion* von Baseline bis Woche 16 eine Veränderung von 5,37 Punkten ($\pm 3,21$ Punkten) im Pegcetacoplan-Arm und von -8,87 Punkten ($\pm 3,34$ Punkten) im Eculizumab-Arm. Unter Pegcetacoplan kam es im Vergleich zu Eculizumab zu einer statistisch signifikanten Erhöhung der *Kognitiven Funktion* (Δ LS-Mean = 14,24 [5,36; 23,11]; $p = 0,0020$) (Tabelle 4-47).

Zum Datenschnitt vom 24.02.2020 zeigte sich bei der Analyse des Endpunktes *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Soziale Funktion* von Baseline bis Woche 16 eine Veränderung von 13,18 Punkten ($\pm 3,40$ Punkten) im Pegcetacoplan-Arm und von -0,16 Punkten ($\pm 3,54$ Punkten) im Eculizumab-Arm. Unter Pegcetacoplan kam es im Vergleich zu Eculizumab zu einer statistisch signifikanten Erhöhung der *Sozialen Funktion* (Δ LS-Mean = 13,34 [3,91; 22,77]; $p = 0,0062$) (Tabelle 4-47).

Zum Datenschnitt vom 06.11.2020 zeigte sich bei der Analyse des Endpunktes *Veränderung des EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand* von Baseline bis Woche 16 eine Veränderung von 15,63 Punkten ($\pm 3,05$ Punkten) im Pegcetacoplan-Arm und von -3,84 Punkten ($\pm 3,14$ Punkten) im Eculizumab-Arm. Unter Pegcetacoplan kam es im Vergleich zu Eculizumab zu einer statistisch signifikanten Erhöhung des *Allgemeinen Gesundheitszustandes* (Δ LS-Mean = 19,47 [10,99; 27,94]; $p < 0,0001$) (Tabelle 4-47).

Zum Datenschnitt vom 06.11.2020 zeigte sich bei der Analyse des Endpunktes *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Rollenfunktion* von Baseline bis Woche 16 eine Veränderung von 16,22 Punkten ($\pm 4,11$ Punkten) im Pegcetacoplan-Arm und von -6,89 Punkten ($\pm 4,25$ Punkten) im Eculizumab-Arm. Unter Pegcetacoplan kam es im Vergleich zu Eculizumab zu einer statistisch signifikanten Erhöhung der *Rollenfunktion* (Δ LS-Mean = 23,11 [11,74; 34,47]; $p < 0,0001$) (Tabelle 4-47).

Zum Datenschnitt vom 06.11.2020 zeigte sich bei der Analyse des Endpunktes *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Physische Funktion* von Baseline bis Woche 16 eine Veränderung von 16,23 Punkten ($\pm 2,34$ Punkten) im Pegcetacoplan-Arm und von 0,54 Punkten ($\pm 2,44$ Punkten) im Eculizumab-Arm. Unter Pegcetacoplan kam es im Vergleich zu Eculizumab zu einer statistisch signifikanten Erhöhung der *Physischen Funktion* (Δ LS-Mean = 15,69 [9,28; 22,09]; $p < 0,0001$) (Tabelle 4-47).

Zum Datenschnitt vom 06.11.2020 zeigte sich bei der Analyse des Endpunktes *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Kognitive Funktion* von Baseline bis Woche 16 eine Veränderung von 5,50 Punkten ($\pm 3,20$ Punkten) im Pegcetacoplan-Arm und von -8,85 Punkten ($\pm 3,33$ Punkten) im Eculizumab-Arm. Unter Pegcetacoplan kam es im Vergleich zu Eculizumab zu einer statistisch signifikanten Erhöhung der *Kognitiven Funktion* (Δ LS-Mean = 14,35 [5,49; 23,20]; $p = 0,0019$) (Tabelle 4-47).

Zum Datenschnitt vom 06.11.2020 zeigte sich bei der Analyse des Endpunktes *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Soziale Funktion* von Baseline bis Woche 16 eine Veränderung von 13,23 Punkten ($\pm 3,41$ Punkten) im Pegcetacoplan-Arm und von -0,14 Punkten ($\pm 3,54$ Punkten) im Eculizumab-Arm. Unter Pegcetacoplan kam es im Vergleich zu Eculizumab zu einer statistisch signifikanten Erhöhung der *Sozialen Funktion* (Δ LS-Mean = 13,37 [3,94; 22,81]; $p = 0,0061$) (Tabelle 4-47).

Verlaufsanalysen zu den EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores

Im folgenden Abschnitt wird die langfristige Wirksamkeit von Pegcetacoplan auf die *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores* dargestellt. Dafür werden die Ergebnisse der Patienten herangezogen, die bereits in der *RCP* auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, und in der *OLP* ihre Monotherapie mit Pegcetacoplan fortsetzten. Zudem werden Informationen zur Wirksamkeit der Pegcetacoplan-Behandlung auf die *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores* in der Kohorte der Patienten, die zunächst Eculizumab erhalten hatten, und in der anschließenden *OLP* auf die Behandlung mit Pegcetacoplan umgestellt wurden, gezeigt.

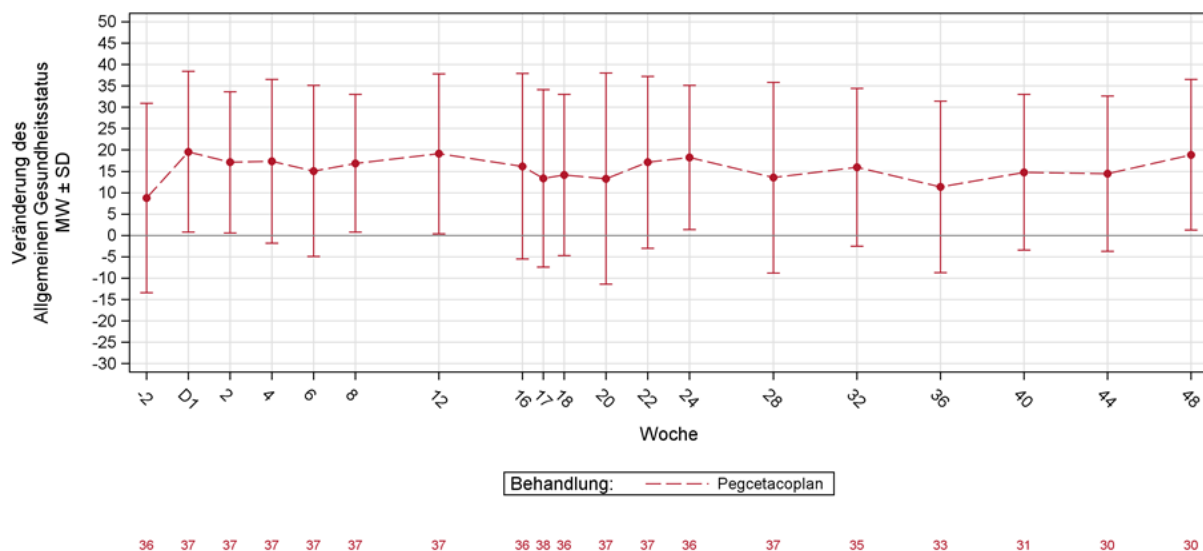


Abbildung 4-27: Veränderung des EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand von Patienten, die in der *RCP* auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, während des gesamten Studienverlaufs

Analysepopulation: Completer-Population.

Die Darstellung erfolgt über den gesamten Studienzeitraum bis Woche 48 im Vergleich zu Baseline (Abbildung 4-1).

Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei Patienten, die bereits in der *RCP* auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, trat während der *RCP* eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline gezeigt anhand der *Veränderung der EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand* auf. Während der anschließenden *OLP*, in der die Patienten weiterhin mit Pegcetacoplan behandelt wurden, blieb die zuvor gezeigte Verbesserung weiterhin stabil (Woche 16: $16,20 \pm 21,73$ Punkte vs. Woche 48: $18,89 \pm 17,63$ Punkte) (Abbildung 4-27). Die tabellarische Darstellung findet sich in Anhang 4-G.

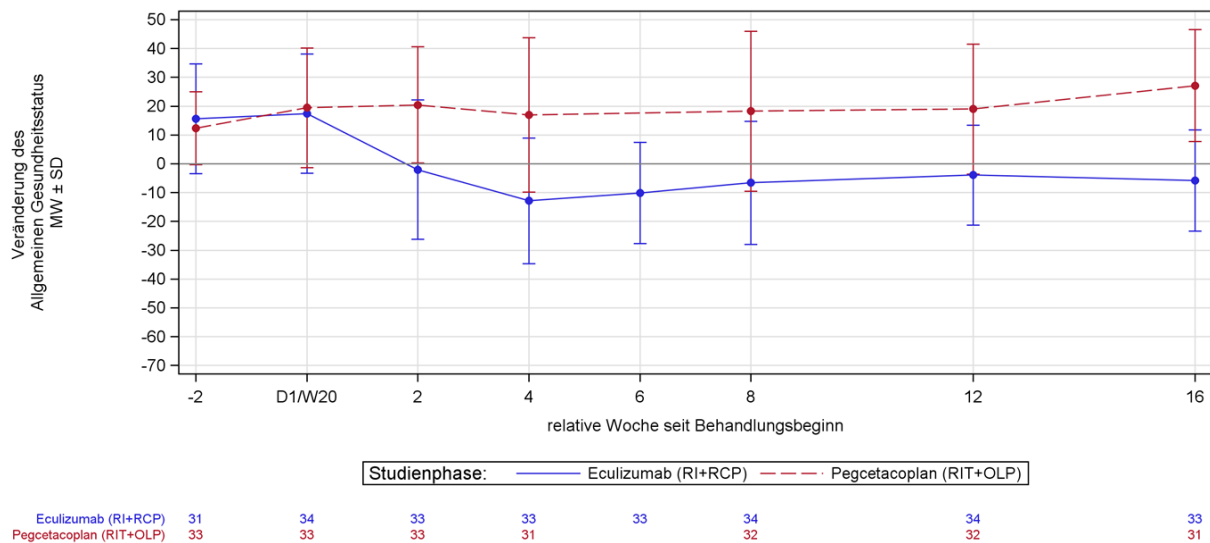


Abbildung 4-28: *Veränderung der EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand* von Patienten, die in der RCP auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, von Studienbeginn bis Woche 16 der OLP

Analysepopulation: Completer-Population.

Die Darstellung erfolgt getrennt nach Behandlung mit Eculizumab während der *Run-In-Phase* (RI 4 Wochen [BL - D1]) + RCP (16 Wochen) im Vergleich zu Baseline und nach Behandlung mit Pegcetacoplan während der OLP *Run-In-Time* (RIT, 4 Wochen [W17 - W20]) + OLP (16 Wochen) im Vergleich zu Woche 17 der PEGASUS-Studie (Abbildung 4-1).

Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei Patienten, die in der RCP auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, trat während der RCP unter Eculizumab-Monotherapie eine Verschlechterung im Vergleich zu Baseline gezeigt anhand der *Veränderung des EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand* auf. Während der anschließenden OLP, in der die Patienten mit Pegcetacoplan behandelt wurden, trat eine Verbesserung im Vergleich zu Woche 17 gezeigt anhand der *Veränderung des EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand* auf ($16,20 \pm 21,73$ Punkte) (Abbildung 4-28). Die tabellarische Darstellung findet sich in Anhang 4-G.

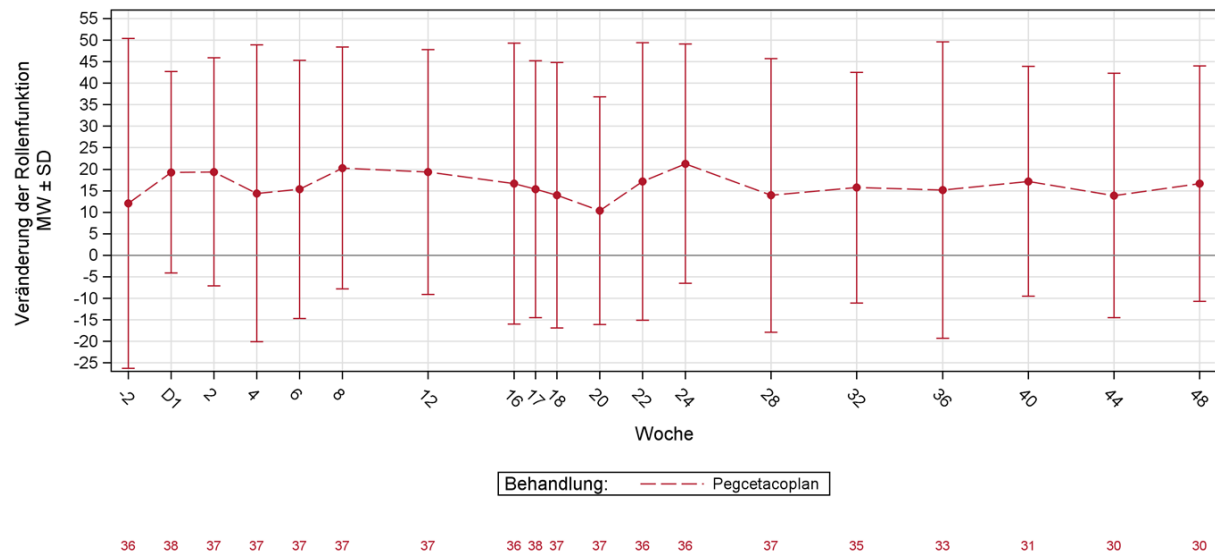


Abbildung 4-29: *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen*

Scores – Rollenfunktion von Patienten, die in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, während des gesamten Studienverlaufs

Analysepopulation: Completer-Population.

Die Darstellung erfolgt über den gesamten Studienzeitraum bis Woche 48 im Vergleich zu Baseline (Abbildung 4-1).

Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei Patienten, die bereits in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, trat während der RCP eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline gezeigt anhand der *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Rollenfunktion* auf. Während der anschließenden OLP, in der die Patienten ihre Behandlung mit Pegcetacoplan fortsetzten, blieb die zuvor gezeigte Verbesserung weiterhin stabil (Woche 16: $16,67 \pm 32,61$ Punkte vs. Woche 48: $16,67 \pm 27,33$ Punkte) (Abbildung 4-29). Die tabellarische Darstellung findet sich in Anhang 4-G.

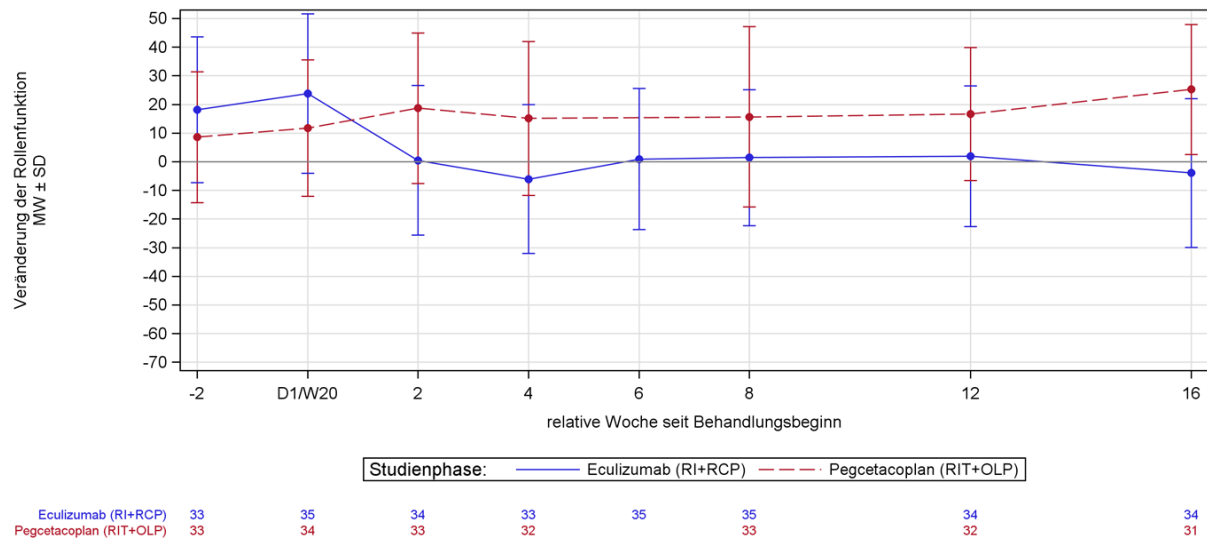


Abbildung 4-30: *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen*

Scores – Rollenfunktion von Patienten, die in der RCP auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, von Studienbeginn bis Woche 16 der OLP

Analysepopulation: Completer-Population.

Die Darstellung erfolgt getrennt nach Behandlung mit Eculizumab während der *Run-In-Phase* (RI 4 Wochen [BL - D1]) + RCP (16 Wochen) im Vergleich zu Baseline und nach Behandlung mit Pegcetacoplan während der *OLP Run-In-Time* (RIT, 4 Wochen [W17 - W20]) + OLP (16 Wochen) im Vergleich zu Woche 17 der PEGASUS-Studie (Abbildung 4-1).

Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei Patienten, die in der RCP auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, trat während der RCP unter Eculizumab-Monotherapie weder eine Verschlechterung noch eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline gezeigt anhand der *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Rollenfunktion* auf. Während der anschließenden OLP, in der die Patienten mit Pegcetacoplan behandelt wurden, trat eine Verbesserung im Vergleich zu Woche 17 gezeigt anhand der *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Rollenfunktion* auf ($16,67 \pm 32,61$ Punkte) (Abbildung 4-30). Die tabellarische Darstellung findet sich in Anhang 4-G.

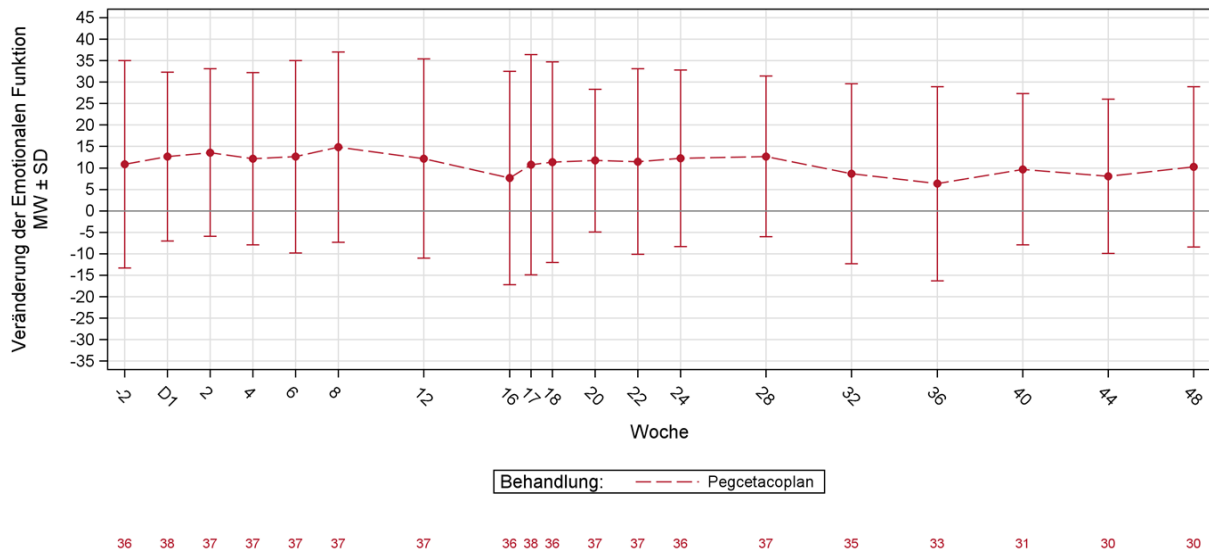


Abbildung 4-31: *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Emotionale Funktion* von Patienten, die in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, während des gesamten Studienverlaufs

Analysepopulation: Completer-Population.

Die Darstellung erfolgt über den gesamten Studienzeitraum bis Woche 48 im Vergleich zu Baseline (Abbildung 4-1).

Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei Patienten, die bereits in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, trat während der RCP eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline gezeigt anhand der *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Emotionale Funktion* im Vergleich zu Baseline auf. Während der anschließenden OLP, in der die Patienten ihre Behandlung mit Pegcetacoplan fortsetzten, blieb die zuvor gezeigte Verbesserung weiterhin stabil (Woche 16: $7,64 \pm 24,83$ Punkte vs. Woche 48: $10,28 \pm 18,66$ Punkte (Abbildung 4-31). Die tabellarische Darstellung findet sich in Anhang 4-G.

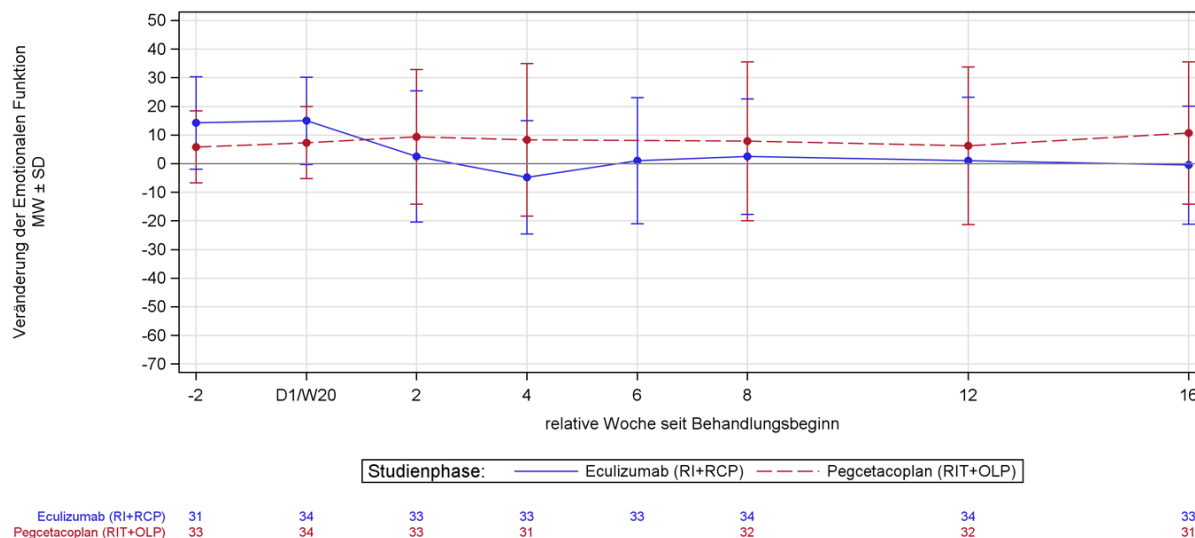


Abbildung 4-32: *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Emotionale Funktion* von Patienten, die in der RCP auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, von Studienbeginn bis Woche 16 der OLP

Analysepopulation: Completer-Population.

Die Darstellung erfolgt getrennt nach Behandlung mit Eculizumab während der *Run-In-Phase* (RI 4 Wochen [BL - D1]) + RCP (16 Wochen) im Vergleich zu Baseline und nach Behandlung mit Pegcetacoplan während der OLP *Run-In-Time* (RIT, 4 Wochen [W17 - W20]) + OLP (16 Wochen) im Vergleich zu Woche 17 der PEGASUS-Studie (Abbildung 4-1).

Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei Patienten, die in der RCP auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, trat während der RCP unter Eculizumab-Monotherapie weder eine Verschlechterung noch eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline gezeigt anhand der *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Emotionale Funktion* auf. Während der anschließenden OLP, in der die Patienten mit Pegcetacoplan behandelt wurden, trat eine Verbesserung im Vergleich zu Woche 17 gezeigt anhand der *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen-Scores – Emotionale Funktion* auf ($10,75 \pm 24,83$ Punkte) (Abbildung 4-32). Die tabellarische Darstellung findet sich in Anhang 4-G.

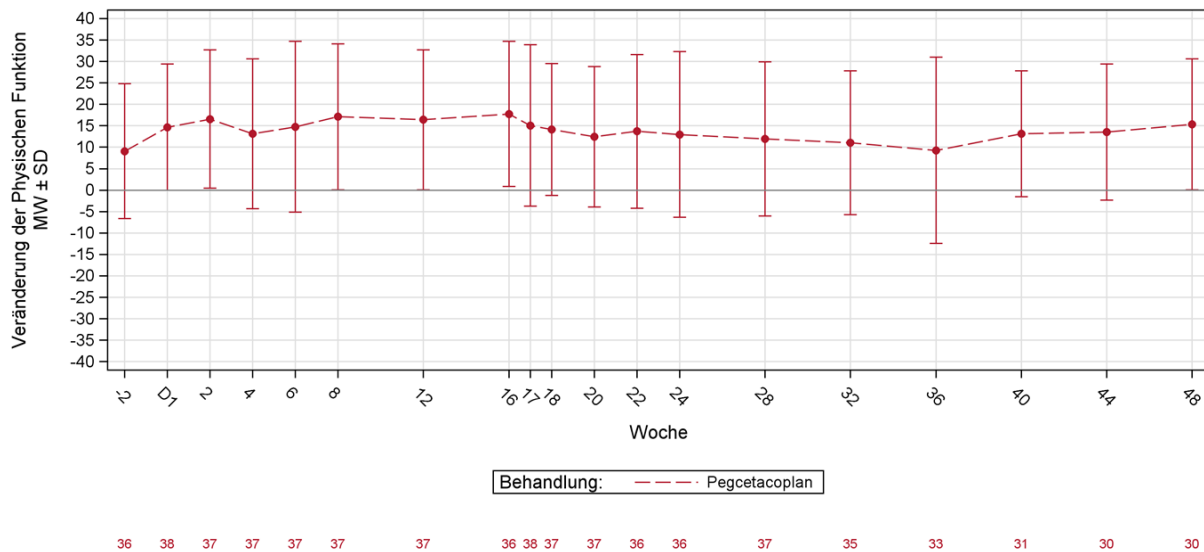


Abbildung 4-33: *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Physische Funktion* von Patienten, die in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, während des gesamten Studienverlaufs

Analysepopulation: Completer-Population.

Die Darstellung erfolgt über den gesamten Studienzeitraum bis Woche 48 im Vergleich zu Baseline (Abbildung 4-1).

Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei Patienten, die bereits in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, trat während der RCP eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline gezeigt anhand der *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Physische Funktion* auf. Während der anschließenden OLP, in der die Patienten ihre Behandlung mit Pegcetacoplan fortsetzten, blieb die zuvor gezeigte Verbesserung weiterhin stabil (Woche 16: $15,33 \pm 15,28$ Punkte vs. Woche 48: $17,78 \pm 16,94$ Punkte) (Abbildung 4-33). Die tabellarische Darstellung findet sich in Anhang 4-G.

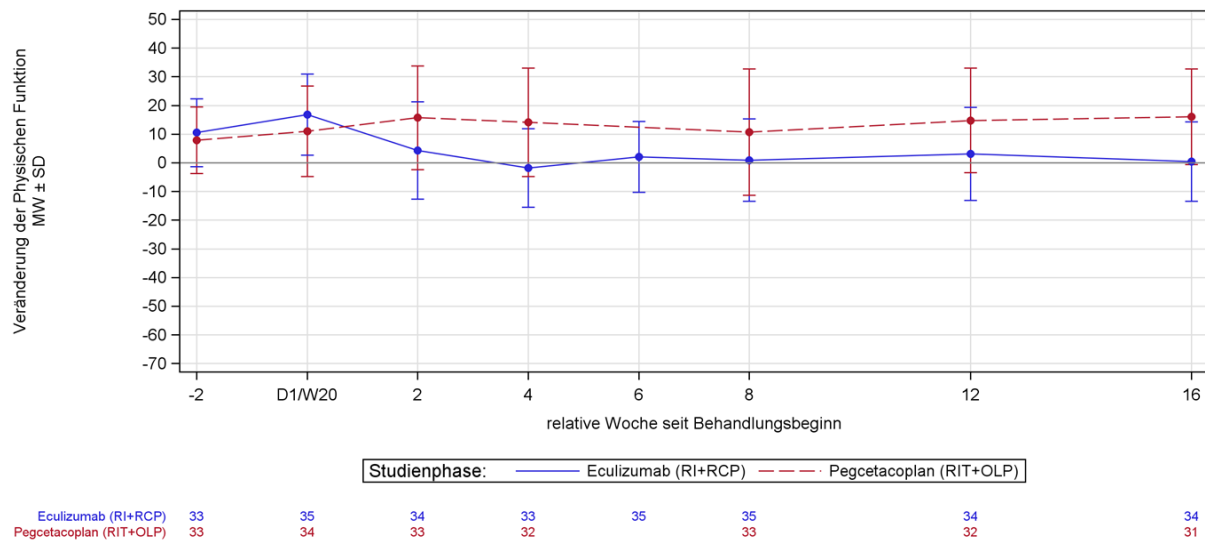


Abbildung 4-34: *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Physische Funktion* von Patienten, die in der RCP auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, von Studienbeginn bis Woche 16 der OLP

Analysepopulation: Completer-Population.

Die Darstellung erfolgt getrennt nach Behandlung mit Eculizumab während der *Run-In-Phase* (RI 4 Wochen [BL - D1]) + RCP (16 Wochen) im Vergleich zu Baseline und nach Behandlung mit Pegcetacoplan während der *OLP Run-In-Time* (RIT, 4 Wochen [W17 - W20]) + OLP (16 Wochen) im Vergleich zu Woche 17 der PEGASUS-Studie (Abbildung 4-1).

Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei Patienten, die in der RCP auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, trat während der RCP unter Eculizumab-Monotherapie weder eine Verschlechterung noch eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline gezeigt anhand der *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Physische Funktion* auf. Während der anschließenden OLP, in der die Patienten mit Pegcetacoplan behandelt wurden, trat eine Verbesserung im Vergleich zu Woche 17 gezeigt anhand der *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Physische Funktion* auf ($16,13 \pm 16,67$ Punkte) (Abbildung 4-34). Die tabellarische Darstellung findet sich in Anhang 4-G.

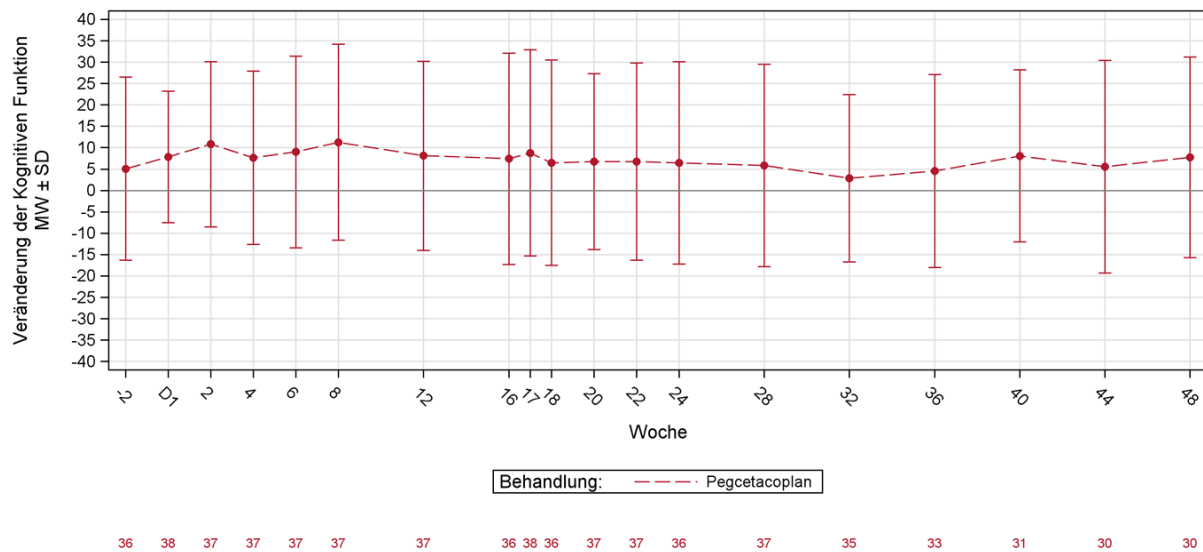


Abbildung 4-35: *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Kognitive Funktion* von Patienten, die in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, während des gesamten Studienverlaufs

Analysepopulation: Completer-Population.

Die Darstellung erfolgt über den gesamten Studienzeitraum bis Woche 48 im Vergleich zu Baseline (Abbildung 4-1).

Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei Patienten, die bereits in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, trat während der RCP eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline gezeigt anhand der *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Kognitive Funktion* auf. Während der anschließenden OLP, in der die Patienten ihre Behandlung mit Pegcetacoplan fortsetzten, trat weder eine Verschlechterung noch eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline gezeigt anhand der *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Kognitive Funktion* auf (Abbildung 4-35). Die tabellarische Darstellung findet sich in Anhang 4-G.

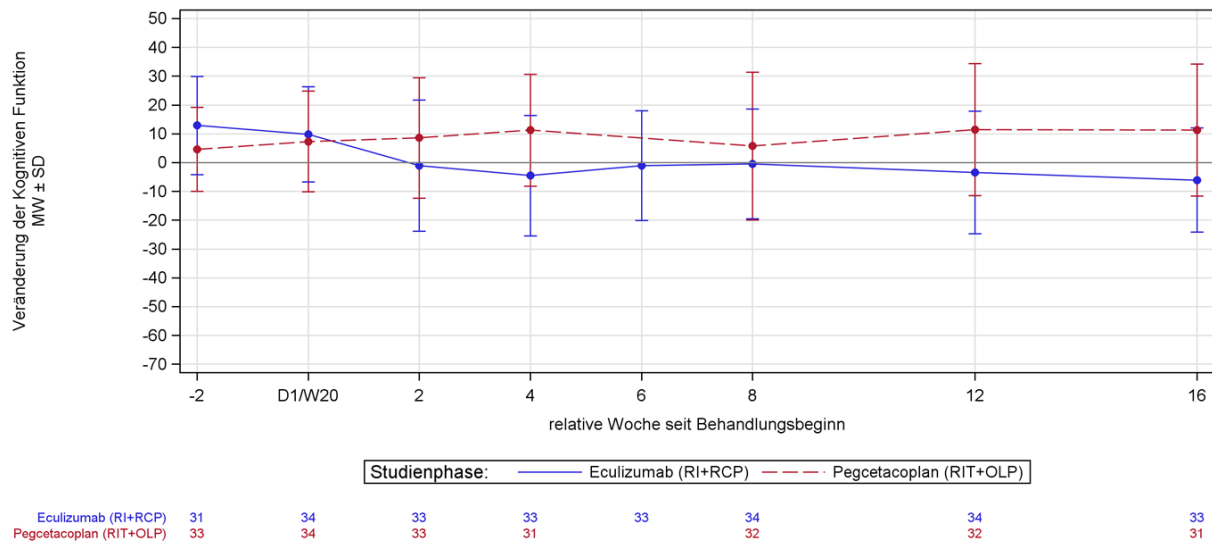


Abbildung 4-36: *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Kognitive Funktion* von Patienten, die in der RCP auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, von Studienbeginn bis Woche 16 der OLP

Analysepopulation: Completer-Population.

Die Darstellung erfolgt getrennt nach Behandlung mit Eculizumab während der *Run-In-Phase* (RI 4 Wochen [BL - D1]) + RCP (16 Wochen) im Vergleich zu Baseline und nach Behandlung mit Pegcetacoplan während der OLP *Run-In-Time* (RIT, 4 Wochen [W17 - W20]) + OLP (16 Wochen) im Vergleich zu Woche 17 der PEGASUS-Studie (Abbildung 4-1).

Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei Patienten, die in der RCP auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, trat während der RCP unter Eculizumab-Monotherapie weder eine Verschlechterung noch eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline gezeigt anhand der *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Kognitive Funktion* auf. Während der anschließenden OLP, in der die Patienten mit Pegcetacoplan behandelt wurden, trat eine Verbesserung im Vergleich zu Woche 17 gezeigt anhand der *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Kognitive Funktion* auf ($11,29 \pm 22,93$ Punkte) (Abbildung 4-36). Die tabellarische Darstellung findet sich in Anhang 4-G.

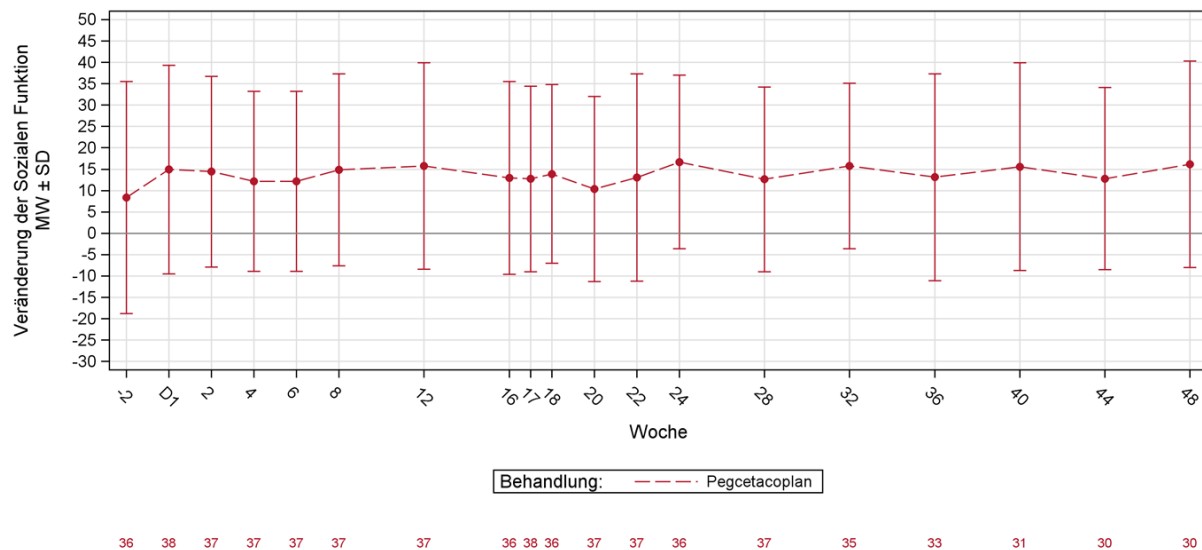


Abbildung 4-37: *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Soziale Funktion* von Patienten, die in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, während des gesamten Studienverlaufs

Analysepopulation: Completer-Population.

Die Darstellung erfolgt über den gesamten Studienzeitraum bis Woche 48 im Vergleich zu Baseline (Abbildung 4-1).

Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei Patienten, die bereits in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, trat während der RCP eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline gezeigt anhand der *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Soziale Funktion* auf. Während der anschließenden OLP, in der die Patienten ihre Behandlung mit Pegcetacoplan fortsetzten, blieb die zuvor gezeigte Verbesserung weiterhin stabil (Woche 16: $16,11 \pm 24,17$ Punkte vs. Woche 48: $12,96 \pm 22,58$ Punkte) (Abbildung 4-37). Die tabellarische Darstellung findet sich in Anhang 4-G.

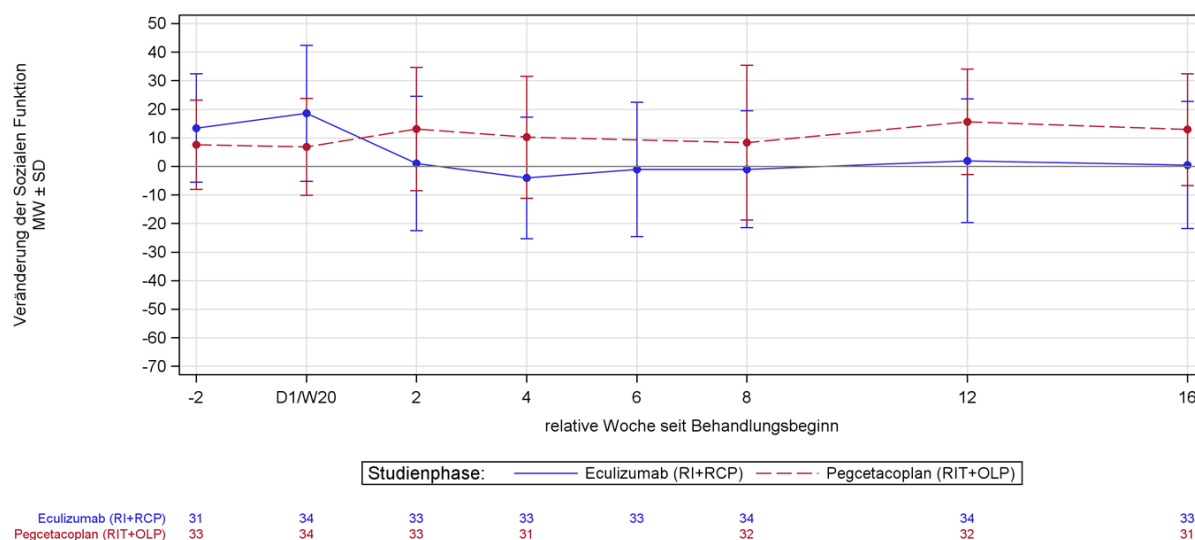


Abbildung 4-38: *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Soziale Funktion* von Patienten, die in der RCP auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, von Studienbeginn bis Woche 16 der OLP

Analysepopulation: Completer-Population.

Die Darstellung erfolgt getrennt nach Behandlung mit Eculizumab während der *Run-In-Phase* (RI 4 Wochen [BL - D1]) + RCP (16 Wochen) im Vergleich zu Baseline und nach Behandlung mit Pegcetacoplan während der OLP *Run-In-Time* (RIT, 4 Wochen [W17 - W20]) + OLP (16 Wochen) im Vergleich zu Woche 17 der PEGASUS-Studie (Abbildung 4-1).

Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei Patienten, die in der RCP auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, trat während der RCP unter Eculizumab-Monotherapie weder eine Verschlechterung noch eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline gezeigt anhand der *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Soziale Funktion* auf. Während der anschließenden OLP, in der die Patienten mit Pegcetacoplan behandelt wurden, trat eine Verbesserung im Vergleich zu Woche 17 gezeigt anhand der *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Soziale Funktion* auf ($12,90 \pm 19,58$ Punkte) (Abbildung 4-38). Die tabellarische Darstellung findet sich in Anhang 4-G.

4.3.1.3.1.2 Verbesserung/Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt *Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores* um eine MCID von ≥ 10 Punkten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Ecucizumab	Pegcetacoplan vs. Ecucizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a [95 %-KI]		OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p- Wert ^b
Datenschnitt 24.02.2020						
Allgemeiner Gesundheitszustand						
Woche 16	23/41 (56,1) [39,7; 71,5]	5/39 (12,8) [4,3; 27,4]	8,69 [2,83; 26,72]	4,38 [1,85; 10,36]	43,3 [22,3; 64,2]	<0,0001
Rollenfunktion						
Woche 16	19/41 (46,3) [30,7; 62,6]	9/39 (23,1) [11,1; 39,3]	2,88 [1,10; 7,56]	2,01 [1,04; 3,89]	23,3 [0,6; 46,0]	0,0364
Emotionale Funktion						
Woche 16	14/41 (34,1) [20,1; 50,6]	11/39 (28,2) [15,0; 44,9]	1,32 [0,51; 3,41]	1,21 [0,63; 2,33]	5,9 [-16,8; 28,7]	0,6338
Physische Funktion						
Woche 16	24/41 (58,5) [42,1; 73,7]	7/39 (17,9) [7,5; 33,5]	6,45 [2,31; 18,02]	3,26 [1,59; 6,69]	40,6 [18,8; 62,4]	0,0002
Kognitive Funktion						
Woche 16	14/41 (34,1) [20,1; 50,6]	6/39 (15,4) [5,9; 30,5]	2,85 [0,97; 8,42]	2,22 [0,95; 5,19]	18,8 [-2,1; 39,7]	0,0715
Soziale Funktion						
Woche 16	18/41 (43,9) [28,5; 60,3]	13/39 (33,3) [19,1; 50,2]	1,57 [0,63; 3,88]	1,32 [0,75; 2,31]	10,6 [-13,1; 34,3]	0,3663
Datenschnitt 06.11.2020						
Allgemeiner Gesundheitszustand						
Woche 16	23/41 (56,1) [39,7; 71,5]	5/39 (12,8) [4,3; 27,4]	8,69 [2,83; 26,72]	4,38 [1,85; 10,36]	43,3 [22,3; 64,2]	<0,0001
Rollenfunktion						
Woche 16	19/41 (46,3) [30,7; 62,6]	9/39 (23,1) [11,1; 39,3]	2,88 [1,10; 7,56]	2,01 [1,04; 3,89]	23,3 [0,6; 46]	0,0364
Emotionale Funktion						
Woche 16	14/41 (34,1) [20,1; 50,6]	11/39 (28,2) [15,0; 44,9]	1,32 [0,51; 3,41]	1,21 [0,63; 2,33]	5,9 [-16,8; 28,7]	0,6338
Physische Funktion						
Woche 16	24/41 (58,5) [42,1; 73,7]	7/39 (17,9) [7,5; 33,5]	6,45 [2,31; 18,02]	3,26 [1,59; 6,69]	40,6 [18,8; 62,4]	0,0002

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Ecilizumab	Pegcetacoplan vs. Ecilizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a [95 %-KI]		OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p- Wert ^b
Kognitive Funktion						
Woche 16	14/41 (34,1) [20,1; 50,6]	6/39 (15,4) [5,9; 30,5]	2,85 [0,97; 8,42]	2,22 [0,95; 5,19]	18,8 [-2,1; 39,7]	0,0715
Soziale Funktion						
Woche 16	18/41 (43,9) [28,5; 60,3]	13/39 (33,3) [19,1; 50,2]	1,57 [0,63; 3,88]	1,32 [0,75; 2,31]	10,6 [-13,1; 34,3]	0,3663
a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test, Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Zum Datenschnitt vom 24.02.2020 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Verbesserung des EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand* um eine MCID von ≥ 10 Punkten im Pegcetacoplan-Arm 23 Ereignisse (56,1 %) und im Ecilizumab-Arm fünf Ereignisse (12,8 %). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Relative Risiko ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR = 4,38 [1,85; 10,36]; $p < 0,0001$) (Tabelle 4-48).

Zum Datenschnitt vom 24.02.2020 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Rollenfunktion* um eine MCID von ≥ 10 Punkten im Pegcetacoplan-Arm 19 Ereignisse (46,3 %) und im Ecilizumab-Arm neun Ereignisse (23,1 %). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Relative Risiko ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR = 2,01 [1,04; 3,89]; $p = 0,0364$) (Tabelle 4-48).

Zum Datenschnitt vom 24.02.2020 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Physische Funktion* um eine MCID von ≥ 10 Punkten im Pegcetacoplan-Arm 24 Ereignisse (58,5 %) und im Ecilizumab-Arm sieben Ereignisse (17,9 %). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Relative Risiko ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR = 3,26 [1,59; 6,69]; $p = 0,0002$) (Tabelle 4-48).

Zum Datenschnitt vom 06.11.2020 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Verbesserung des EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand* um eine MCID von ≥ 10 Punkten im Pegcetacoplan-Arm 23 Ereignisse (56,1 %) und im Ecilizumab-Arm fünf Ereignisse (12,8 %). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Relative Risiko ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR = 4,38 [1,85; 10,36]; $p < 0,0001$) (Tabelle 4-48).

Zum Datenschnitt vom 06.11.2020 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Rollenfunktion* um eine MCID von ≥ 10 Punkten im Pegcetacoplan-Arm 19 Ereignisse (46,3 %) und im Eculizumab-Arm neun Ereignisse (23,1 %). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Relative Risiko ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR = 2,01 [1,04; 3,89]; p = 0,0364) (Tabelle 4-48).

Zum Datenschnitt vom 06.11.2020 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Physische Funktion* um eine MCID von ≥ 10 Punkten im Pegcetacoplan-Arm 24 Ereignisse (58,5 %) und im Eculizumab-Arm sieben Ereignisse (17,9 %). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Relative Risiko ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR = 3,26 [1,59; 6,69]; p = 0,0002) (Tabelle 4-48).

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt *Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores* um eine MCID von ≥ 10 Punkten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a [95 %-KI]		OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p- Wert ^b
Datenschnitt 24.02.2020						
Allgemeiner Gesundheitszustand						
Woche 16	4/41 (9,8) [2,7; 23,1]	13/39 (33,3) [19,1; 50,2]	0,22 [0,06; 0,74]	0,29 [0,10; 0,82]	-23,6 [-43,4; -3,7]	0,0136
Rollenfunktion						
Woche 16	5/41 (12,2) [4,1; 26,2]	14/39 (35,9) [21,2; 52,8]	0,25 [0,08; 0,78]	0,34 [0,14; 0,85]	-23,7 [-44,3; -3,1]	0,0178
Emotionale Funktion						
Woche 16	6/41 (14,6) [5,6; 29,2]	10/39 (25,6) [13,0; 42,1]	0,50 [0,16; 1,53]	0,57 [0,23; 1,42]	-11,0 [-31,0; 9,0]	0,2696
Physische Funktion						
Woche 16	1/41 (2,4) [0,1; 12,9]	6/39 (15,4) [5,9; 30,5]	0,14 [0,02; 1,20]	0,16 [0,02; 1,26]	-12,9 [-27,7; 1,8]	0,0540
Kognitive Funktion						
Woche 16	5/41 (12,2) [4,1; 26,2]	12/36 (30,8) [17,0; 47,6]	0,31 [0,10; 0,99]	0,40 [0,15; 1,02]	-18,6 [-38,7; 1,5]	0,0567
Soziale Funktion						
Woche 16	2/41 (4,9) [0,6; 16,5]	8/39 (20,5) [9,3; 36,5]	0,20 [0,04; 1,00]	0,24 [0,05; 1,05]	-15,6 [-32,4; 1,2]	0,0453

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Ecilizumab	Pegcetacoplan vs. Ecilizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a [95 %-KI]		OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p- Wert ^b
Datenschnitt 06.11.2020						
Allgemeiner Gesundheitszustand						
Woche 16	4/41 (9,8) [2,7; 23,1]	13/39 (33,3) [19,1; 50,2]	0,22 [0,06; 0,74]	0,29 [0,10; 0,82]	-23,6 [-43,4; -3,7]	0,0136
Rollenfunktion						
Woche 16	5/41 (12,2) [4,1; 26,2]	14/39 (35,9) [21,2; 52,8]	0,25 [0,08; 0,78]	0,34 [0,14; 0,85]	-23,7 [-44,3; -3,1]	0,0178
Emotionale Funktion						
Woche 16	6/41 (14,6) [5,6; 29,2]	10/39 (25,6) [13,0; 42,1]	0,50 [0,16; 1,53]	0,57 [0,23; 1,42]	-11,0 [-31,0; 9,0]	0,2696
Physische Funktion						
Woche 16	1/41 (2,4) [0,1; 12,9]	6/39 (15,4) [5,9; 30,5]	0,14 [0,02; 1,20]	0,16 [0,02; 1,26]	-12,9 [-27,7; 1,8]	0,0540
Kognitive Funktion						
Woche 16	5/41 (12,2) [4,1; 26,2]	12/39 (30,8) [17,0; 47,6]	0,31 [0,10; 0,99]	0,40 [0,15; 1,02]	-18,6 [-38,7; 1,5]	0,0567
Soziale Funktion						
Woche 16	2/41 (4,9) [0,6; 16,5]	8/39 (20,5) [9,3; 36,5]	0,20 [0,04; 1,00]	0,24 [0,05; 1,05]	-15,6 [-32,4; 1,2]	0,0453
a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test, Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Zum Datenschnitt vom 24.02.2020 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand* um eine MCID von ≥ 10 Punkten im Pegcetacoplan-Arm vier Ereignisse (9,8 %) und im Ecilizumab-Arm 13 Ereignisse (33,3 %). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Relative Risiko ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR = 0,29 [0,10; 0,82]; p = 0,0136) (Tabelle 4-49).

Zum Datenschnitt vom 24.02.2020 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Rollenfunktion* um eine MCID von ≥ 10 Punkten im Pegcetacoplan-Arm fünf Ereignisse (12,2 %) und im Ecilizumab-Arm 14 Ereignisse (35,9 %). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Relative Risiko ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR = 0,34 [0,14; 0,85]; p = 0,0178) (Tabelle 4-49).

Zum Datenschnitt vom 24.02.2020 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Soziale Funktion* um eine MCID von ≥ 10 Punkten im Pegcetacoplan-Arm zwei Ereignisse (4,9 %) und im Eculizumab-Arm acht Ereignisse (20,5 %). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Relative Risiko ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR = 0,24 [0,05; 1,05]; p = 0,0453) (Tabelle 4-49).

Zum Datenschnitt vom 06.11.2020 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand* um eine MCID von ≥ 10 Punkten im Pegcetacoplan-Arm vier Ereignisse (9,8 %) und im Eculizumab-Arm 13 Ereignisse (33,3 %). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Relative Risiko ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR = 0,29 [0,10; 0,82]; p = 0,0136) (Tabelle 4-49).

Zum Datenschnitt vom 06.11.2020 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Rollenfunktion* um eine MCID von ≥ 10 Punkten im Pegcetacoplan-Arm fünf Ereignisse (12,2 %) und im Eculizumab-Arm 14 Ereignisse (35,9 %). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Relative Risiko ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR = 0,34 [0,14; 0,85]; p = 0,0178) (Tabelle 4-49).

Zum Datenschnitt vom 06.11.2020 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Soziale Funktion* um eine MCID von ≥ 10 Punkten im Pegcetacoplan-Arm zwei Ereignisse (4,9 %) und im Eculizumab-Arm acht Ereignisse (20,5 %). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Relative Risiko ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR = 0,24 [0,05; 1,05]; p = 0,0453) (Tabelle 4-49).

Ergänzende Analysen zu den EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt *Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores* um ≥ 15 % der Skalenspannweite (≥ 15 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a [95 %-KI]		OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p- Wert ^b
Datenschnitt 24.02.2020						
<i>Allgemeiner Gesundheitszustand</i>						
Woche 16	23/41 (56,1) [39,7; 71,5]	5/39 (12,8) [4,3; 27,4]	8,69 [2,83; 26,72]	4,38 [1,85; 10,36]	43,3 [22,3; 64,2]	<0,0001
<i>Rollenfunktion</i>						
Woche 16	19/41 (46,3) [30,7; 62,6]	9/39 (23,1) [11,1; 39,3]	2,88 [1,10; 7,56]	2,01 [1,04; 3,89]	23,3 [0,6; 46,0]	0,0364
<i>Emotionale Funktion</i>						
Woche 16	14/41 (34,1) [20,1; 50,6]	11/39 (28,2) [15,0; 44,9]	1,32 [0,51; 3,41]	1,21 [0,63; 2,33]	5,9 [-16,8; 28,7]	0,6338
<i>Physische Funktion</i>						
Woche 16	15/41 (36,6) [22,1; 53,1]	6/39 (15,4) [5,9; 30,5]	3,17 [1,08; 9,32]	2,38 [1,03; 5,50]	21,2 [0,1; 42,3]	0,0424
<i>Kognitive Funktion</i>						
Woche 16	14/41 (34,1) [20,1; 50,6]	6/39 (15,4) [5,9; 30,5]	2,85 [0,97; 8,42]	2,22 [0,95; 5,19]	18,8 [-2,1; 39,7]	0,0715
<i>Soziale Funktion</i>						
Woche 16	18/41 (43,9) [28,5; 60,3]	13/39 (33,3) [19,1; 50,2]	1,57 [0,63; 3,88]	1,32 [0,75; 2,31]	10,6 [-13,1; 34,3]	0,3663
Datenschnitt 06.11.2020						
<i>Allgemeiner Gesundheitszustand</i>						
Woche 16	23/41 (56,1) [39,7; 71,5]	5/39 (12,8) [4,3; 27,4]	8,69 [2,83; 26,72]	4,38 [1,85; 10,36]	43,3 [22,3; 64,2]	<0,0001
<i>Rollenfunktion</i>						
Woche 16	19/41 (46,3) [30,7; 62,6]	9/39 (23,1) [11,1; 39,3]	2,88 [1,10; 7,56]	2,01 [1,04; 3,89]	23,3 [0,6; 46]	0,0364
<i>Emotionale Funktion</i>						
Woche 16	14/41 (34,1) [20,1; 50,6]	11/39 (28,2) [15,0; 44,9]	1,32 [0,51; 3,41]	1,21 [0,63; 2,33]	5,9 [-16,8; 28,7]	0,6338
<i>Physische Funktion</i>						
Woche 16	15/41 (36,6) [22,1; 53,1]	6/39 (15,4) [5,9; 30,5]	3,17 [1,08; 9,32]	2,38 [1,03; 5,50]	21,2 [0,1; 42,3]	0,0424

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Ecilizumab	Pegcetacoplan vs. Ecilizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a [95 %-KI]		OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p- Wert ^b
Kognitive Funktion						
Woche 16	14/41 (34,1) [20,1; 50,6]	6/39 (15,4) [5,9; 30,5]	2,85 [0,97; 8,42]	2,22 [0,95; 5,19]	18,8 [-2,1; 39,7]	0,0715
Soziale Funktion						
Woche 16	18/41 (43,9) [28,5; 60,3]	13/39 (33,3) [19,1; 50,2]	1,57 [0,63; 3,88]	1,32 [0,75; 2,31]	10,6 [-13,1; 34,3]	0,3663
a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test, Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Zum Datenschnitt vom 24.02.2020 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Verbesserung des EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand* um ≥ 15 % der Skalenspannweite (≥ 15 Punkte) im Pegcetacoplan-Arm 23 Ereignisse (56,1 %) und im Ecilizumab-Arm fünf Ereignisse (12,8 %). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Relative Risiko ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR = 4,38 [1,85; 10,36]; $p < 0,0001$) (Tabelle 4-50).

Zum Datenschnitt vom 24.02.2020 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Verbesserung Veränderung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Rollenfunktion* um ≥ 15 % der Skalenspannweite (≥ 15 Punkte) im Pegcetacoplan-Arm 19 Ereignisse (46,3 %) und im Ecilizumab-Arm neun Ereignisse (23,1 %). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Relative Risiko ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR = 2,01 [1,04; 3,89]; $p = 0,0364$) (Tabelle 4-50).

Zum Datenschnitt vom 24.02.2020 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Score – Physische Funktion* um ≥ 15 % der Skalenspannweite (≥ 15 Punkte) im Pegcetacoplan-Arm 15 Ereignisse (36,6 %) und im Ecilizumab-Arm sechs Ereignisse (15,4 %). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Relative Risiko ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR = 2,38 [1,03; 5,50]; $p = 0,0424$) (Tabelle 4-50).

Zum Datenschnitt vom 06.11.2020 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Verbesserung des EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand* um ≥ 15 % der Skalenspannweite (≥ 15 Punkte) im Pegcetacoplan-Arm 23 Ereignisse (56,1 %) und im Ecilizumab-Arm fünf Ereignisse (12,8 %). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Relative Risiko ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR = 4,38 [1,85; 10,36]; $p < 0,0001$) (Tabelle 4-50).

Zum Datenschnitt vom 06.11.2020 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Verbesserung Veränderung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Rollenfunktion* um ≥ 15 % der Skalenspannweite (≥ 15 Punkte) im Pegcetacoplan-Arm 19 Ereignisse (46,3 %) und im Eculizumab-Arm neun Ereignisse (23,1 %). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Relative Risiko ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR = 2,01 [1,04; 3,89]; p = 0,0364) (Tabelle 4-50).

Zum Datenschnitt vom 06.11.2020 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Physische Funktion* um ≥ 15 % der Skalenspannweite (≥ 15 Punkte) im Pegcetacoplan-Arm 15 Ereignisse (36,6 %) und im Eculizumab-Arm sechs Ereignisse (15,4 %). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Relative Risiko ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR = 2,38 [1,03; 5,50]; p = 0,0424) (Tabelle 4-50).

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt *Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores* um ≥ 15 % der Skalenspannweite (≥ 15 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a [95 %-KI]		OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p- Wert ^b
Datenschnitt 24.02.2020						
Allgemeiner Gesundheitszustand						
Woche 16	4/41 (9,8) [2,7; 23,1]	13/39 (33,3) [19,1; 50,2]	0,22 [0,06; 0,74]	0,29 [0,10; 0,82]	-23,6 [-43,4; -3,7]	0,0136
Rollenfunktion						
Woche 16	5/41 (12,2) [4,1; 26,2]	14/39 (35,9) [21,2; 52,8]	0,25 [0,08; 0,78]	0,34 [0,14; 0,85]	-23,7 [-44,3; -3,1]	0,0178
Emotionale Funktion						
Woche 16	6/41 (14,6) [5,6; 29,2]	10/39 (25,6) [13,0; 42,1]	0,50 [0,16; 1,53]	0,57 [0,23; 1,42]	-11,0 [-31,0; 9,0]	0,2696
Physische Funktion						
Woche 16	1/41 (2,4) [0,1; 12,9]	5/39 (12,8) [4,3; 27,4]	0,17 [0,02; 1,53]	0,19 [0,02; 1,56]	-10,4 [-24,4; 3,6]	0,1044
Kognitive Funktion						
Woche 16	5/41 (12,2) [4,1; 26,2]	12/39 (30,8) [17,0; 47,6]	0,31 [0,10; 0,99]	0,40 [0,15; 1,02]	-18,6 [-38,7; 1,5]	0,0567
Soziale Funktion						
Woche 16	2/41 (4,9) [0,6; 16,5]	8/39 (20,5) [9,3; 36,5]	0,20 [0,04; 1,00]	0,24 [0,05; 1,05]	-15,6 [-32,4; 1,2]	0,0453

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Ecilizumab	Pegcetacoplan vs. Ecilizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a [95 %-KI]		OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p- Wert ^b
Datenschnitt 06.11.2020						
Allgemeiner Gesundheitszustand						
Woche 16	4/41 (9,8) [2,7; 23,1]	13/39 (33,3) [19,1; 50,2]	0,22 [0,06; 0,74]	0,29 [0,10; 0,82]	-23,6 [-43,4; -3,7]	0,0136
Rollenfunktion						
Woche 16	5/41 (12,2) [4,1; 26,2]	14/39 (35,9) [21,2; 52,8]	0,25 [0,08; 0,78]	0,34 [0,14; 0,85]	-23,7 [-44,3; -3,1]	0,0178
Emotionale Funktion						
Woche 16	6/41 (14,6) [5,6; 29,2]	10/39 (25,6) [13,0; 42,1]	0,50 [0,16; 1,53]	0,57 [0,23; 1,42]	-11,0 [-31,0; 9,0]	0,2696
Physische Funktion						
Woche 16	1/41 (2,4) [0,1; 12,9]	5/39 (12,8) [4,3; 27,4]	0,17 [0,02; 1,53]	0,19 [0,02; 1,56]	-10,4 [-24,4; 3,6]	0,1044
Kognitive Funktion						
Woche 16	5/41 (12,2) [4,1; 26,2]	12/39 (30,8) [17,0; 47,6]	0,31 [0,10; 0,99]	0,40 [0,15; 1,02]	-18,6 [-38,7; 1,5]	0,0567
Soziale Funktion						
Woche 16	2/41 (4,9) [0,6; 16,5]	8/39 (20,5) [9,3; 36,5]	0,20 [0,04; 1,00]	0,24 [0,05; 1,05]	-15,6 [-32,4; 1,2]	0,0453
a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test, Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Zum Datenschnitt vom 24.02.2020 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand* um ≥ 15 % der Skalenspannweite (≥ 15 Punkte) im Pegcetacoplan-Arm vier Ereignisse (9,8 %) und im Ecilizumab-Arm 13 Ereignisse (33,3 %). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Relative Risiko ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR = 0,29 [0,10; 0,82]; p = 0,0136) (Tabelle 4-51).

Zum Datenschnitt vom 24.02.2020 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Rollenfunktion* um ≥ 15 % der Skalenspannweite (≥ 15 Punkte) im Pegcetacoplan-Arm fünf Ereignisse (12,2 %) und im Ecilizumab-Arm 14 Ereignisse (35,9 %). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Relative Risiko ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR = 0,34 [0,14; 0,85]; p = 0,0178) (Tabelle 4-51).

Zum Datenschnitt vom 24.02.2020 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Soziale Funktion* um ≥ 15 % der Skalenspannweite (≥ 15 Punkte) im Pegcetacoplan-Arm zwei Ereignisse (4,9 %) und im Eculizumab-Arm 8 Ereignisse (20,5 %). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Relative Risiko ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR = 0,24 [0,05; 1,05]; p = 0,0453) (Tabelle 4-51).

Zum Datenschnitt vom 06.11.2020 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand* um ≥ 15 % der Skalenspannweite (≥ 15 Punkte) im Pegcetacoplan-Arm vier Ereignisse (9,8 %) und im Eculizumab-Arm 13 Ereignisse (33,3 %). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Relative Risiko ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR = 0,29 [0,10; 0,82]; p = 0,0136) (Tabelle 4-51).

Zum Datenschnitt vom 06.11.2020 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Rollenfunktion* um ≥ 15 % der Skalenspannweite (≥ 15 Punkte) im Pegcetacoplan-Arm fünf Ereignisse (12,2 %) und im Eculizumab-Arm 14 Ereignisse (35,9 %). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Relative Risiko ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR = 0,34 [0,14; 0,85]; p = 0,0178) (Tabelle 4-51).

Zum Datenschnitt vom 06.11.2020 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Soziale Funktion* um ≥ 15 % der Skalenspannweite (≥ 15 Punkte) im Pegcetacoplan-Arm zwei Ereignisse (4,9 %) und im Eculizumab-Arm 8 Ereignisse (20,5 %). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Relative Risiko ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR = 0,24 [0,05; 1,05]; p = 0,0453) (Tabelle 4-51).

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.

Der Bewertung liegt nur eine RCT (PEGASUS-Studie) zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar. Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.2.2 LASA-Skala – RCTTabelle 4-52: Operationalisierung der *LASA-Skala*

Studie	Operationalisierung
PEGASUS (APL2-302)	Die Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte durch den Patienten rückblickend für die letzte Woche anhand der LASA-Skala. Die LASA-Skala wurde zu allen Studienvisiten (mit Ausnahme der Screening-Visite und der Visite zu Woche -3) erhoben (Tabelle 4-99). Die LASA-Skala beinhaltet die drei Items <i>Aktivitätslevel</i>, <i>Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen</i> sowie die <i>Generelle Lebensqualität</i>. Die Bewertung dieser drei Items erfolgt jeweils auf einer Skala von 0 bis 100, wobei ein höherer Wert ein höheres wahrgenommenes Funktionsniveau widerspiegelt. Im vorliegenden Dossier wird für den Endpunkt <i>LASA-Skala</i> für den <i>Gesamtscore</i> und jede Subskala die folgende Auswertung dargestellt: • <i>Veränderung des LASA-Scores</i> von Baseline bis Woche 16 • <i>Verbesserung/Verschlechterung des LASA-Scores</i> um ≥ 15 % der Skalenspannweite (<i>Gesamtscore</i>: ≥ 45 Punkte, Subskala: ≥ 15 Punkte) während der RCP (Tag 1 bis Woche 16) <u>Datenanalyse der RCP</u> Alle Auswertungen für die RCP erfolgen auf Basis der ITT-Population. Die Ergebnisse werden für zwei Datenschnitte dargestellt: • Datenschnitt: 24.02.2020 • Datenschnitt: 06.11.2020 Die Auswertung erfolgt unzensiert, d. h. es wird keine Zensierung der Daten von Studienteilnehmern vorgenommen, nachdem sie eine Transfusion erhalten haben. Für die <i>Veränderung des LASA-Scores</i> werden zu Baseline und Woche 16 folgende Maße dargestellt: • n/N (%) • MW (SD) Zudem wird die <i>Veränderung des LASA-Scores</i> von Baseline bis Woche 16 mittels MMRM modelliert und anhand der folgenden statistischen Maße dargestellt: • Veränderung des LS-Mean (SE) inkl. 95 %-KI • Differenz der LS-Mean-Veränderung (SE) (Pegcetacoplan vs. Eculizumab) inkl. 95 %-KI und p-Wert, Hedges'g inkl. 95 %-KI Für die Analyse der dichotomen Endpunkte <i>Verbesserung/Verschlechterung des LASA-Scores</i> um ≥ 15 % der Skalenspannweite (<i>Gesamtscore</i>: ≥ 45 Punkte, Subskalen: ≥ 15 Punkte) werden zu Woche 16 die folgenden statistischen Maße herangezogen, die mittels exaktem Test nach Fisher berechnet wurden: • n/N (%) • OR inkl. 95 %-KI • RR inkl. 95 %-KI • RD inkl. 95 %-KI • p-Wert Nähere Angaben zu den verwendeten Modellen und statistischen Maßen sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen. <u>Weitere Analysen</u> Für die Bewertung der Aussagekraft der Analysen wurden die Rücklaufquoten des Fragebogens bestimmt. Die Rücklaufquote wurde aus der Anzahl der Patienten mit komplett ausgefüllter <i>LASA-Skala</i>, geteilt durch die Gesamtzahl der ITT-Population berechnet.

Studie	Operationalisierung
	Ergänzend werden die <i>Veränderungen des LASA-Scores</i> während der <i>Run-In-Phase</i> (Tag -28 bis Tag 1) dargestellt, um zu untersuchen, ob eventuelle Effektunterschiede bereits vor der Randomisierung (an Tag 1) auftraten. Die Analyse basiert ebenfalls auf der ITT-Population und erfolgt auf Basis des Datenschnittes vom 24.02.2020. Die verwendeten Modelle und statistischen Maße sind konsistent mit der Datenanalyse der <i>RCP</i>. Nähere Angaben zu den verwendeten Modellen und statistischen Maßen sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen. Zudem werden die Analysen für die <i>Veränderung des LASA-Scores</i> zur <i>OLP</i> durchgeführt, um die langfristige Wirksamkeit von Pegcetacoplan zu untersuchen. Diese Analysen werden für den Datenschnitt vom 06.11.2020 dargestellt und basieren auf der Completer-Population. Die Analyse und Darstellung der Ergebnisse erfolgt nicht komparativ und wird für Patienten, die in der <i>RCP</i> auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden (Pegcetacoplan-Arm) und für Patienten, die in der <i>RCP</i> auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden (Eculizumab-Arm), getrennt dargestellt. Für Patienten aus dem Eculizumab-Arm werden die Ergebnisse der <i>RCP</i> den Ergebnissen der <i>OLP</i> gegenübergestellt. Die Analysezeiträume für die beiden Behandlungsarme sind wie folgt: • Pegcetacoplan-Arm ^a: ○ Baseline bis Woche 48 (52 Wochen) • Eculizumab-Arm ^b: ○ Baseline bis Tag 1 (4 Wochen, Kombinationstherapie Pegcetacoplan + Eculizumab) ^c ○ Tag 1 bis Woche 16 (16 Wochen, Monotherapie Eculizumab) ^d ○ Woche 17 bis Woche 20 (4 Wochen, Kombinationstherapie Pegcetacoplan + Eculizumab) ^e ○ Woche 21 bis Woche 36 (16 Wochen, Monotherapie Pegcetacoplan) ^f Nähere Angaben zu den verwendeten Modellen und statistischen Maßen sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen. Detaillierte Angaben zu den weiteren Analysen sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen.
a: Randomisierter Pegcetacoplan-Arm: Der 52-wöchige Behandlungszeitraum umfasst eine 4-wöchige <i>Run-In-Phase</i>, eine 16-wöchige <i>RCP</i> und eine anschließende 32-wöchige <i>OLP</i> (Abbildung 4-1). b: Randomisierter Eculizumab-Arm: Der 20-wöchige Zeitraum von Woche 17 bis Woche 36 der <i>OLP</i> wird betrachtet und mit dem Zeitraum der 4-wöchigen <i>Run-In-Phase</i> und 16-wöchigen <i>RCP</i> verglichen (Abbildung 4-1). c: Der Zeitraum von Baseline bis Tag 1 beschreibt die <i>Run-In-Phase</i>. d: Der Zeitraum von Tag 1 bis Woche 16 beschreibt die <i>RCP</i>. e: Der Zeitraum von Woche 17 bis Woche 20 beschreibt die <i>OLP Run-In-Time</i>. f: Der Zeitraum von Woche 21 bis Woche 36 beschreibt einen Abschnitt der <i>OLP</i>. Quelle: Studienprotokoll 2019 [5]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die *LASA-Skala* 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
PEGASUS (APL2-302)	hoch	nein	ja	ja	ja	hoch
Quelle: Studienprotokoll 2019 [5], Statistischer Analyseplan 2019 [6], Studienbericht 2020 [7], Studienbericht 2021 [8], Statistische Nachberechnungen 2021 [9], ClinicalTrials.gov 2020 [10], EU Clinical Trials Register 2020 [11], WHO 2020 [12], WHO 2020 [13], Hillmen et al. 2021 [14]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der 16-wöchigen *RCP* der PEGASUS-Studie, die zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Pegcetacoplan herangezogen wird, handelt es sich um eine randomisierte (1:1), zweiarmige, aktiv-kontrollierte Studienphase. Ein Abgleich des Studienprotokolls mit dem Studienbericht, dem SAP, den statistischen Nachberechnungen, den Einträgen in Datenbanken zu klinischen Studien und den Veröffentlichungen zur PEGASUS-Studie, ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung [5-14]. Im Studienbericht sind der Patientenfluss und die Methodik transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden adäquate statistische Verfahren verwendet und die Analysen des Endpunkts *LASA-Skala* wurde innerhalb der ITT-Population durchgeführt, die sämtliche randomisierte Studienteilnehmer umfasst. Das ITT-Prinzip wurde für den Endpunkt somit adäquat umgesetzt. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert. Die Rücklaufquoten bezogen auf die ITT-Population liegen bis Woche 16 über den vom G-BA geforderten 70 % und sind damit ausreichend hoch, um eine valide Bewertung der Ergebnisse des Fragebogens zu ermöglichen (Tabelle 4-54). Zusammenfassend ist das Verzerrungspotenzial des Endpunkts *LASA-Skala* aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit der Patienten als *hoch* zu bewerten.

Die Daten aus der anschließenden 32-wöchigen, einarmigen *OLP* der PEGASUS-Studie sind aufgrund des offenen und nicht-kontrollierten Designs als potenziell *hoch* verzerrt anzusehen und werden im vorliegenden Dossier supportiv dargestellt.

Tabelle 4-54: Rücklaufquoten des Erhebungsinstrumentes *LASA-Skala* für die Population unter Behandlung und die ITT-Population, PEGASUS-Studie, Datenschnitt vom 06.11.2020

PEGASUS (APL2-302)				
Zeitpunkt	Rücklaufquoten ITT-Population			
	Pegcetacoplan		Eculizumab	
	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N)			
	Anzahl Fragebögen			
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
Baseline	41	40 (97,6)	39	38 (97,4)
<i>Run-In-Phase</i> Woche -2	41	38 (92,7)	39	36 (92,3)
Tag 1	41	40 (97,6)	39	37 (94,9)
<i>RCP</i> Woche 2	41	39 (95,1)	39	38 (97,4)
<i>RCP</i> Woche 4	41	38 (92,7)	39	38 (97,4)
<i>RCP</i> Woche 6	41	38 (92,7)	39	39 (100,0)
<i>RCP</i> Woche 8	41	37 (90,2)	39	38 (97,4)
<i>RCP</i> Woche 12	41	37 (90,2)	39	39 (100,0)
<i>RCP</i> Woche 16	41	36 (87,8)	39	38 (97,4)
<i>OLP</i> Woche 17	41	38 (92,7)	39	36 (92,3)
<i>OLP</i> Woche 18	41	36 (87,8)	39	38 (97,4)
<i>OLP</i> Woche 20	41	37 (90,2)	39	39 (100,0)
<i>OLP</i> Woche 22	41	37 (90,2)	39	38 (97,4)
<i>OLP</i> Woche 24	41	36 (87,8)	39	37 (94,9)
<i>OLP</i> Woche 28	41	35 (85,4)	39	36 (92,3)
<i>OLP</i> Woche 32	41	35 (85,4)	39	37 (94,9)

PEGASUS (APL2-302)				
Zeitpunkt	Rücklaufquoten ITT-Population			
	Pegcetacoplan		Eculizumab	
	Anzahl Studienteilnehmer in der Analyse-Population (N)			
	Anzahl Fragebögen			
	Erwartet n	Erhalten n (%)	Erwartet n	Erhalten n (%)
OLP Woche 36	41	34 (82,9)	39	36 (92,3)
OLP Woche 40	41	31 (75,6)	39	31 (79,5)
OLP Woche 44	41	29 (70,7)	39	32 (82,1)
OLP Woche 48	41	30 (73,2)	39	29 (74,4)
Rücklaufquote ITT-Population: Die Rücklaufquote der Fragebögen ist definiert als der Prozentsatz erhaltener zu erwarteter Fragebögen. Fragebögen werden erwartet von allen Studienteilnehmern der ITT-Population abzüglich der zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt verstorbenen Studienteilnehmer. Prozentangaben sind mit der Anzahl der erwarteten Fragebögen als Nenner berechnet. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

In der ITT-Population ist zum Datenschnitt vom 06.11.2020 die Rücklaufquote für die Erhebung des Instrumentes *LASA-Skala* zu Baseline in beiden Behandlungsarmen oberhalb 90 % (97,6 % im Pegcetacoplan-Arm, 97,4 % im Eculizumab-Arm) (Tabelle 4-54).

Zu Woche 16 sind im Pegcetacoplan-Arm für 36 Studienteilnehmer (87,8 %) Angaben für das Instrument *LASA-Skala* vorhanden, für den Eculizumab-Arm ist dieses für 38 Studienteilnehmer (97,4%) der Fall. Somit sind insgesamt Daten von über 85 % der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen.

Zu Woche 48 sind im Pegcetacoplan-Arm für 30 Studienteilnehmer (73,2 %) Angaben für das Instrument *LASA-Skala* vorhanden, für den Eculizumab-Arm ist dieses für 29 Studienteilnehmer (74,4 %) der Fall. Somit sind insgesamt Daten von über 70 % der Studienteilnehmer in die Analyse eingegangen. Allerdings waren zu diesem Zeitpunkt auch nur noch 38 von 41 eingeschlossenen Patienten im Pegcetacoplan-Arm und 36 von 39 eingeschlossenen Patienten im Eculizumab-Arm in der Studie (Anhang 4-G).

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

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

4.3.1.3.1.2.2.1 Veränderung des LASA-ScoresTabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung des LASA-Scores* von Baseline bis Woche 16 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan			Eculizumab			Pegcetacoplan vs. Eculizumab
	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	ΔLS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI]; p-Wert ^c
Datenschnitt 24.02.2020							
Gesamtscore							
Baseline	40/41 (97,6)	161,00 (67,99)	/	38/39 (97,4)	156,66 (61,27)	/	/
Woche 2	39/41 (95,1)	221,41 (54,60)	59,43 (8,58) [42,34; 76,53]	37/39 (94,9)	162,29 (61,91)	4,14 (9,06) [-13,91; 22,18]	55,29 (11,94) [31,49; 79,10]; <0,0001
Woche 4	38/41 (92,7)	218,39 (71,25)	57,47 (9,46) [38,64; 76,30]	37/39 (94,9)	119,58 (67,62)	-37,77 (9,86) [-57,39; -18,15]	95,24 (13,15) [69,04; 121,43]; <0,0001
Woche 6	37/41 (90,2)	211,11 (74,46)	49,75 (9,03) [31,78; 67,73]	38/39 (97,4)	146,67 (64,13)	-13,37 (9,32) [-31,93; 5,19]	63,13 (12,45) [38,31; 87,94]; <0,0001
Woche 8	37/41 (90,2)	214,53 (63,84)	55,78 (8,98) [37,89; 73,66]	37/39 (94,9)	154,74 (66,65)	-6,70 (9,32) [-25,25; 11,86]	62,47 (12,40) [37,76; 87,18]; <0,0001
Woche 12	36/41 (87,8)	221,19 (60,99)	63,16 (8,93) [45,39; 80,93]	38/39 (97,4)	151,26 (64,41)	-3,40 (9,12) [-21,55; 14,75]	66,56 (12,20) [42,24; 90,88]; <0,0001
Woche 16	35/41 (85,4)	213,33 (68,36)	52,70 (8,92) [34,93; 70,47]	37/39 (94,9)	148,71 (64,47)	-10,72 (9,14) [-28,94; 7,50]	63,42 (12,22) [39,06; 87,79]; <0,0001

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

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan			Eculizumab			Pegcetacoplan vs. Eculizumab
	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	ΔLS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI]; p-Wert ^c
Aktivitätslevel							
Baseline	40/41 (97,6)	50,68 (23,48)	/	38/39 (97,4)	46,87 (21,56)	/	/
Woche 2	39/41 (95,1)	72,77 (18,68)	22,80 (2,91) [17,00; 28,60]	37/39 (94,9)	53,18 (20,32)	5,55 (3,07) [-0,56; 11,67]	17,25 (4,07) [9,14; 25,36]; <0,0001
Woche 4	38/41 (92,7)	71,92 (24,30)	22,06 (3,17) [15,74; 28,38]	37/39 (94,9)	37,29 (21,06)	-10,08 (3,31) [-16,67; -3,50]	32,15 (4,43) [23,32; 40,97]; <0,0001
Woche 6	37/41 (90,2)	68,21 (25,10)	18,62 (3,05) [12,55; 24,69]	38/39 (97,4)	48,00 (21,19)	-0,10 (3,13) [-6,33; 6,14]	18,72 (4,21) [10,33; 27,11]; <0,0001
Woche 8	37/41 (90,2)	70,34 (21,13)	20,86 (3,05) [14,79; 26,93]	37/39 (94,9)	49,39 (22,68)	0,70 (3,15) [-5,57; 6,98]	20,15 (4,21) [11,76; 28,55]; <0,0001
Woche 12	36/41 (87,8)	72,78 (20,64)	23,85 (2,96) [17,95; 29,75]	38/39 (97,4)	46,97 (20,47)	0,43 (3,02) [-5,58; 6,44]	23,42 (4,05) [15,35; 31,49]; <0,0001
Woche 16	35/41 (85,4)	70,25 (23,75)	20,23 (3,13) [13,99; 26,47]	37/39 (94,9)	46,55 (21,47)	-1,69 (3,19) [-8,06; 4,67]	21,92 (4,30) [13,33; 30,51]; <0,0001

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

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan			Eculizumab			Pegcetacoplan vs. Eculizumab
	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	ΔLS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI]; p-Wert ^c
Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen							
Baseline	40/41 (97,6)	54,95 (24,06)	/	38/39 (97,4)	54,61 (21,88)	/	/
Woche 2	39/41 (95,1)	74,46 (18,85)	18,80 (3,14) [12,55; 25,05]	37/39 (94,9)	53,89 (21,86)	-1,48 (3,32) [-8,09; 5,14]	20,27 (4,35) [11,60; 28,95]; <0,0001
Woche 4	38/41 (92,7)	73,03 (24,65)	17,80 (3,45) [10,93; 24,67]	37/39 (94,9)	41,76 (23,40)	-13,09 (3,61) [-20,28; -5,90]	30,89 (4,79) [21,35; 40,43]; <0,0001
Woche 6	37/41 (90,2)	70,61 (26,51)	15,03 (3,51) [8,03; 22,02]	38/39 (97,4)	49,51 (21,80)	-6,21 (3,63) [-13,44; 1,03]	21,23 (4,85) [11,56; 30,91]; <0,0001
Woche 8	37/41 (90,2)	71,45 (21,35)	17,08 (3,36) [10,38; 23,77]	37/39 (94,9)	52,55 (22,53)	-3,47 (3,50) [-10,43; 3,50]	20,54 (4,64) [11,31; 29,78] <0,0001
Woche 12	36/41 (87,8)	73,41 (21,21)	18,96 (3,31) [12,38; 25,54]	38/39 (97,4)	51,85 (21,52)	-2,23 (3,39) [-8,99; 4,52]	21,20 (4,51) [12,20; 30,19]; <0,0001
Woche 16	35/41 (85,4)	71,58 (22,49)	16,41 (3,25) [9,93; 22,89]	37/39 (94,9)	49,87 (23,05)	-4,96 (3,36) [-11,65; 1,73]	21,37 (4,45) [12,49; 30,25]; <0,0001

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

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan			Eculizumab			Pegcetacoplan vs. Eculizumab
	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	ΔLS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI]; p-Wert ^c
Generelle Lebensqualität							
Baseline	40/41 (97,6)	55,38 (25,16)	/	38/39 (97,4)	55,18 (23,22)	/	/
Woche 2	39/41 (95,1)	74,18 (18,15)	18,10 (2,95) [12,23; 23,97]	37/39 (94,9)	55,21 (22,19)	-0,01 (3,11) [-6,20; 6,19]	18,11 (4,11) [9,92; 26,29]; <0,0001
Woche 4	38/41 (92,7)	73,45 (23,39)	17,84 (3,34) [11,20; 24,47]	37/39 (94,9)	40,53 (25,22)	-14,50 (3,47) [-21,40; -7,60]	32,33 (4,64) [23,08; 41,58]; <0,0001
Woche 6	37/41 (90,2)	72,29 (23,89)	16,31 (3,12) [10,11; 22,52]	38/39 (97,4)	49,15 (23,73)	-6,94 (3,22) [-13,35; -0,53]	23,25 (4,31) [14,67; 31,84]; <0,0001;
Woche 8	37/41 (90,2)	72,74 (22,11)	17,94 (3,06) [11,85; 24,03]	37/39 (94,9)	52,79 (23,44)	-3,72 (3,18) [-10,04; 2,60]	21,66 (4,23) [13,24; 30,08]; <0,0001
Woche 12	36/41 (87,8)	75,00 (20,40)	20,50 (3,04) [14,44; 26,56]	38/39 (97,4)	52,44 (24,52)	-1,47 (3,11) [-7,65; 4,72]	21,97 (4,16) [13,67; 30,27]; <0,0001
Woche 16	35/41 (85,4)	71,50 (23,07)	16,27 (3,13) [10,03; 22,51]	37/39 (94,9)	52,29 (23,30)	-3,90 (3,22) [-10,30; 2,50]	20,17 (4,31) [11,59; 28,76]; <0,0001

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

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan			Eculizumab			Pegcetacoplan vs. Eculizumab
	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	ΔLS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI]; p-Wert ^c
Datenschnitt 06.11.2020							
Gesamtscore							
Baseline	40/41 (97,6)	161,00 (67,99)	/	38/39 (97,4)	156,66 (61,27)	/	/
Woche 2	39/41 (95,1)	221,41 (54,60)	59,43 (8,58) [42,32; 76,53]	37/39 (94,9)	162,29 (61,91)	4,17 (9,07) [-13,89; 22,23]	55,26 (11,94) [31,44; 79,07]; <0,0001
Woche 4	38/41 (92,7)	218,39 (71,25)	57,47 (9,45) [38,65; 76,29]	37/39 (94,9)	119,58 (67,62)	-37,74 (9,85) [-57,35; -18,13]	95,21 (13,14) [69,03; 121,38]; <0,0001
Woche 6	37/41 (90,2)	211,11 (74,46)	49,73 (9,01) [31,77; 67,68]	38/39 (97,4)	146,67 (64,13)	-13,34 (9,31) [-31,88; 5,20]	63,07 (12,43) [38,29; 87,84]; <0,0001
Woche 8	36/41 (87,8)	214,00 (64,64)	57,39 (9,05) [39,37; 75,41]	37/39 (94,9)	154,74 (66,65)	-6,67 (9,33) [-25,24; 11,90]	64,06 (12,45) [39,24; 88,88]; <0,0001
Woche 12	36/41 (87,8)	221,19 (60,99)	64,07 (8,96) [46,23; 81,91]	38/39 (97,4)	151,26 (64,41)	-3,37 (9,13) [-21,55; 14,82]	67,43 (12,24) [43,04; 91,83]; <0,0001
Woche 16	35/41 (85,4)	213,33 (68,36)	53,22 (8,92) [35,44; 71,00]	37/39 (94,9)	148,71 (64,47)	-10,69 (9,15) [-28,91; 7,53]	63,91 (12,22) [39,54; 88,29]; <0,0001

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

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan			Eculizumab			Pegcetacoplan vs. Eculizumab
	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	ΔLS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI]; p-Wert ^c
Aktivitätslevel							
Baseline	40/41 (97,6)	50,68 (23,48)	/	38/39 (97,4)	46,87 (21,56)	/	/
Woche 2	39/41 (95,1)	72,77 (18,68)	22,79 (2,91) [16,99; 28,60]	37/39 (94,9)	53,18 (20,32)	5,57 (3,07) [-0,55; 11,69]	17,22 (4,07) [9,11; 25,33]; <0,0001
Woche 4	38/41 (92,7)	71,92 (24,30)	22,05 (3,17) [15,74; 28,37]	37/39 (94,9)	37,29 (21,06)	-10,06 (3,31) [-16,65; -3,48]	32,12 (4,42) [23,30; 40,93]; <0,0001
Woche 6	37/41 (90,2)	68,21 (25,10)	18,60 (3,04) [12,54; 24,67]	38/39 (97,4)	48,00 (21,19)	-0,08 (3,13) [-6,31; 6,15]	18,68 (4,20) [10,31; 27,06]; <0,0001
Woche 8	36/41 (87,8)	70,35 (21,43)	21,56 (3,07) [15,46; 27,67]	37/39 (94,9)	49,39 (22,68)	0,72 (3,15) [-5,55; 6,98]	20,85 (4,22) [12,43; 29,27]; <0,0001
Woche 12	36/41 (87,8)	72,78 (20,64)	24,17 (2,97) [18,25; 30,09]	38/39 (97,4)	46,97 (20,47)	0,45 (3,02) [-5,57; 6,47]	23,72 (4,06) [15,62; 31,82]; <0,0001
Woche 16	35/41 (85,4)	70,25 (23,75)	20,46 (3,13) [14,21; 26,70]	37/39 (94,9)	46,55 (21,47)	-1,67 (3,19) [-8,04; 4,69]	22,13 (4,31) [13,53; 30,72]; <0,0001

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

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan			Eculizumab			Pegcetacoplan vs. Eculizumab
	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	ΔLS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI]; p-Wert ^c
Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen							
Baseline	40/41 (97,6)	54,95 (24,06)	/	38/39 (97,4)	54,61 (21,88)	/	/
Woche 2	39/41 (95,1)	74,46 (18,85)	18,81 (3,14) [12,55; 25,06]	37/39 (94,9)	53,89 (21,86)	-1,46 (3,33) [-8,08; 5,16]	20,27 (4,35) [11,60; 28,94]; <0,0001
Woche 4	38/41 (92,7)	73,03 (24,65)	17,81 (3,45) [10,94; 24,68]	37/39 (94,9)	41,76 (23,40)	-13,07 (3,61) [-20,26; -5,88]	30,88 (4,78) [21,35; 40,41]; <0,0001
Woche 6	37/41 (90,2)	70,61 (26,51)	15,03 (3,51) [8,04; 22,02]	38/39 (97,4)	49,51 (21,80)	-6,19 (3,63) [-13,42; 1,04]	21,22 (4,85) [11,56; 30,88]; <0,0001
Woche 8	36/41 (87,8)	71,22 (21,60)	17,55 (3,40) [10,78; 24,31]	37/39 (94,9)	52,55 (22,53)	-3,46 (3,51) [-10,45; 3,54]	21,01 (4,67) [11,69; 30,32]; <0,0001
Woche 12	36/41 (87,8)	73,41 (21,21)	19,26 (3,32) [12,64; 25,87]	38/39 (97,4)	51,85 (21,52)	-2,22 (3,40) [-8,99; 4,56]	21,48 (4,53) [12,44; 30,51]; <0,0001
Woche 16	35/41 (85,4)	71,58 (22,49)	16,57 (3,26) [10,08; 23,05]	37/39 (94,9)	49,87 (23,05)	-4,94 (3,36) [-11,64; 1,75]	21,51 (4,45) [12,62; 30,39]; <0,0001

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

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan			Eculizumab			Pegcetacoplan vs. Eculizumab
	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	ΔLS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI]; p-Wert ^c
Generelle Lebensqualität							
Baseline	40/41 (97,6)	55,38 (25,16)	/	38/39 (97,4)	55,18 (23,22)	/	/
Woche 2	39/41 (95,1)	74,18 (18,15)	18,12 (2,95) [12,25; 23,99]	37/39 (94,9)	55,21 (22,19)	0,02 (3,11) [-6,18; 6,22]	18,10 (4,11) [9,91; 26,29]; <0,0001
Woche 4	38/41 (92,7)	73,45 (23,39)	17,85 (3,34) [11,22; 24,49]	37/39 (94,9)	40,53 (25,22)	-14,47 (3,47) [-21,37; -7,57]	32,33 (4,64) [23,08; 41,58]; <0,0001
Woche 6	37/41 (90,2)	72,29 (23,89)	16,32 (3,11) [10,12; 22,52]	38/39 (97,4)	49,15 (23,73)	-6,92 (3,22) [-13,32; -0,51]	23,24 (4,30) [14,66; 31,81]; <0,0001
Woche 8	36/41 (87,8)	72,43 (22,34)	18,33 (3,09) [12,18; 24,48]	37/39 (94,9)	52,79 (23,44)	-3,70 (3,18) [-10,04; 2,64]	22,03 (4,25) [13,55; 30,51]; <0,0001
Woche 12	36/41 (87,8)	75,00 (20,40)	20,71 (3,05) [14,63; 26,78]	38/39 (97,4)	52,44 (24,52)	-1,44 (3,11) [-7,64; 4,75]	22,15 (4,17) [13,83; 30,47]; <0,0001
Woche 16	35/41 (85,4)	71,50 (23,07)	16,41 (3,14) [10,17; 22,66]	37/39 (94,9)	52,29 (23,30)	-3,87 (3,22) [-10,28; 2,53]	20,29 (4,31) [11,70; 28,88]; <0,0001

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

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan			Eculizumab			Pegcetacoplan vs. Eculizumab
	n^a/N^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI]^c	n^a/N^b (%)	MW (SD) (Punkte)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI]^c	ΔLS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI]; p-Wert^c
a: Anzahl an auswertbaren Studienteilnehmern für die Analyse mittels MMRM. b: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. c: Analyse basiert auf dem MMRM. Das Modell enthält feste kategoriale Effekte für die Behandlungsgruppe, die Studienvisite, Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Transfusions-Vorgeschichte und der Thrombozytenzahl) und die Interaktion zwischen Studienvisite und Behandlungsgruppe sowie die kontinuierliche, feste Kovariate des Hb-Wertes zu Baseline. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.							

Während der 4-wöchigen kombinierten *Run-In-Phase* traten keine signifikanten Unterschiede in der *Veränderung des LASA-Scores – Gesamtscore*, *Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen* und *Generelle Lebensqualität* zwischen den Behandlungsarmen auf. Effektunterschiede zu Beginn der RCP können somit für den *Gesamtscore* und diese Subskalen ausgeschlossen werden (Anhang 4-G).

Zum Datenschnitt vom 24.02.2020 zeigte sich bei der Analyse des Endpunktes *Veränderung des LASA-Scores – Gesamtscore* von Baseline bis Woche 16 eine Veränderung von 52,70 Punkten ($\pm 8,92$ Punkten) im Pegcetacoplan-Arm und von -10,72 Punkten ($\pm 9,14$ Punkten) im Eculizumab-Arm. Unter Pegcetacoplan kam es im Vergleich zu Eculizumab zu einer statistisch signifikanten Erhöhung des *Gesamtscores* (Δ LS-Mean = 63,42 Punkte [39,06; 87,79]; $p < 0,0001$) (Tabelle 4-55).

Zum Datenschnitt vom 24.02.2020 zeigte sich bei der Analyse des Endpunktes *Veränderung des LASA-Scores – Aktivitätslevel* von Baseline bis Woche 16 eine Veränderung von 20,23 Punkten ($\pm 3,13$ Punkten) im Pegcetacoplan-Arm und von -1,69 Punkten ($\pm 3,19$ Punkten) im Eculizumab-Arm. Unter Pegcetacoplan kam es im Vergleich zu Eculizumab zu einer statistisch signifikanten Erhöhung des *Aktivitätslevels* (Δ LS-Mean = 21,92 [13,33; 30,51]; $p < 0,0001$) (Tabelle 4-55).

Zum Datenschnitt vom 24.02.2020 zeigte sich bei der Analyse des Endpunktes *Veränderung des LASA-Scores – Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen* von Baseline bis Woche 16 eine Veränderung von 16,41 Punkten ($\pm 3,25$ Punkten) im Pegcetacoplan-Arm und von -4,96 Punkten ($\pm 3,36$ Punkten) im Eculizumab-Arm. Unter Pegcetacoplan kam es im Vergleich zu Eculizumab zu einer statistisch signifikanten Erhöhung der *Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen* (Δ LS-Mean = 21,37 [12,49; 30,25]; $p < 0,0001$) (Tabelle 4-55).

Zum Datenschnitt vom 24.02.2020 zeigte sich bei der Analyse des Endpunktes *Veränderung des LASA-Scores – Generelle Lebensqualität* von Baseline bis Woche 16 eine Veränderung von 16,27 Punkten ($\pm 3,13$ Punkten) im Pegcetacoplan-Arm und von -3,90 Punkten ($\pm 3,22$ Punkten) im Eculizumab-Arm. Unter Pegcetacoplan kam es im Vergleich zu Eculizumab zu einer statistisch signifikanten Erhöhung der *Generellen Lebensqualität* (Δ LS-Mean = 20,17 [11,59; 28,76]; $p < 0,0001$) (Tabelle 4-55).

Zum Datenschnitt vom 06.11.2020 zeigte sich bei der Analyse des Endpunktes *Veränderung des LASA-Scores – Gesamtscore* von Baseline bis Woche 16 eine Veränderung von 53,22 Punkten ($\pm 8,92$ Punkten) im Pegcetacoplan-Arm und von -10,69 Punkten ($\pm 9,15$ Punkten) im Eculizumab-Arm. Unter Pegcetacoplan kam es im Vergleich zu Eculizumab zu einer statistisch signifikanten Erhöhung des *Gesamtscores* (Δ LS-Mean = 63,91 Punkte [39,54; 88,29]; $p < 0,0001$) (Tabelle 4-55).

Zum Datenschnitt vom 06.11.2020 zeigte sich bei der Analyse des Endpunktes *Veränderung des LASA-Scores – Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen* von Baseline bis Woche 16 eine Veränderung von 16,57 Punkten ($\pm 3,26$ Punkten) im Pegcetacoplan-Arm und von -4,94 Punkten ($\pm 3,36$ Punkten) im Eculizumab-Arm. Unter Pegcetacoplan kam es im Vergleich zu Eculizumab zu einer statistisch signifikanten Erhöhung der *Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen* (Δ LS-Mean = 21,51 [12,62; 30,39]; $p < 0,0001$) (Tabelle 4-55).

Verlaufsanalysen zum LASA-Score

Im folgenden Abschnitt wird die langfristige Wirksamkeit von Pegcetacoplan auf die *LASA-Scores* dargestellt. Dafür werden die Ergebnisse der Patienten herangezogen, die bereits in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, und in der OLP ihre Monotherapie mit Pegcetacoplan fortsetzten. Zudem werden Informationen zur Wirksamkeit der Pegcetacoplan-Behandlung auf die *LASA-Scores* in der Kohorte der Patienten, die zunächst Eculizumab erhalten hatten, und in der anschließenden OLP auf die Behandlung mit Pegcetacoplan umgestellt wurden, gezeigt.

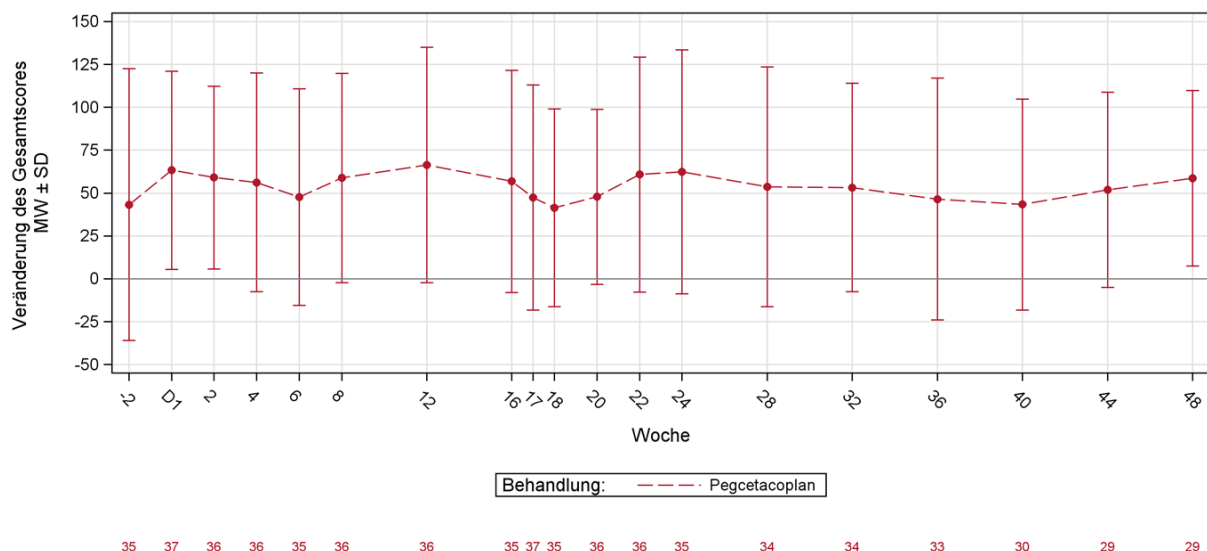


Abbildung 4-39: *Veränderung des LASA-Scores – Gesamtscore* von Patienten, die in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, während des gesamten Studienverlaufs

Analysepopulation: Completer-Population.

Die Darstellung erfolgt über den gesamten Studienzeitraum bis Woche 48 im Vergleich zu Baseline (Abbildung 4-1).

Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei Patienten, die bereits in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, trat während der RCP eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline gezeigt anhand der *Veränderung des LASA-Scores – Gesamtscore* auf. Während der anschließenden OLP, in der die Patienten ihre Behandlung mit Pegcetacoplan fortsetzten, blieb die zuvor gezeigte Verbesserung weiterhin stabil (Woche 16: $56,83 \pm 64,70$ Punkte vs. Woche 48: $58,66 \pm 51,15$ Punkte) (Abbildung 4-39). Die tabellarische Darstellung findet sich in Anhang 4-G.

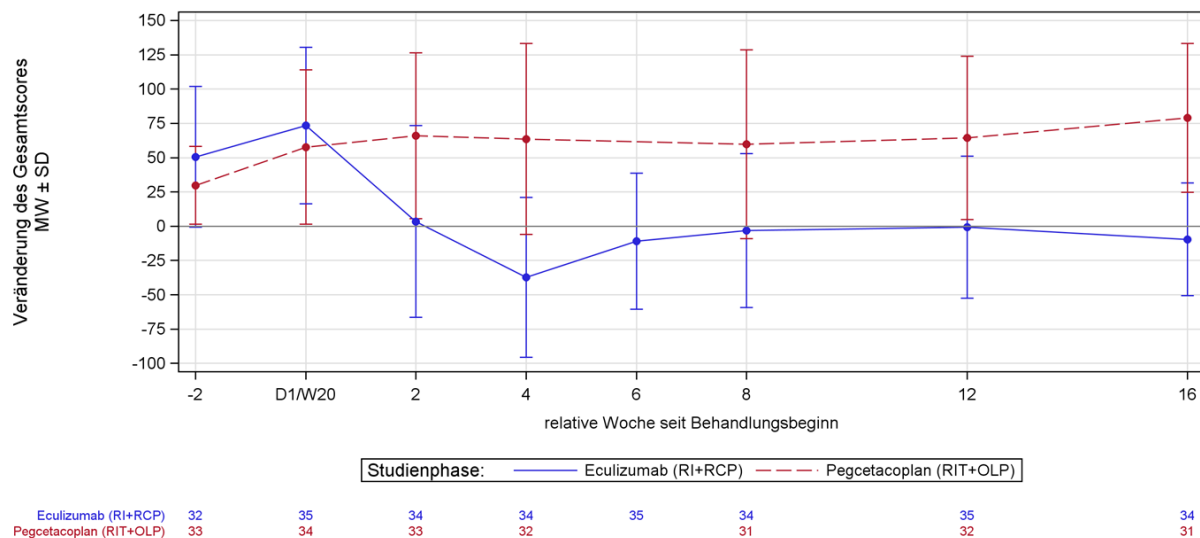


Abbildung 4-40: *Veränderung des LASA-Scores – Gesamtscore* von Patienten, die in der RCP auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, von Studienbeginn bis Woche 16 der OLP

Analysepopulation: Completer-Population.

Die Darstellung erfolgt getrennt nach Behandlung mit Eculizumab während der *Run-In-Phase* (RI 4 Wochen [BL - D1]) + RCP (16 Wochen) im Vergleich zu Baseline und nach Behandlung mit Pegcetacoplan während der *OLP Run-In-Time* (RIT, 4 Wochen [W17 - W20]) + OLP (16 Wochen) im Vergleich zu Woche 17 der PEGASUS-Studie (Abbildung 4-1).

Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei Patienten, die in der RCP auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, trat während der RCP unter Eculizumab-Monotherapie weder eine Verschlechterung noch eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline gezeigt anhand der *Veränderung des LASA-Scores – Gesamtscore* auf. Während der anschließenden OLP, in der die Patienten mit Pegcetacoplan behandelt wurden, trat eine Verbesserung im Vergleich zu Woche 17 gezeigt anhand der *Veränderung des LASA-Scores – Gesamtscore* (Abbildung 4-40). Die tabellarische Darstellung findet sich in Anhang 4-G.

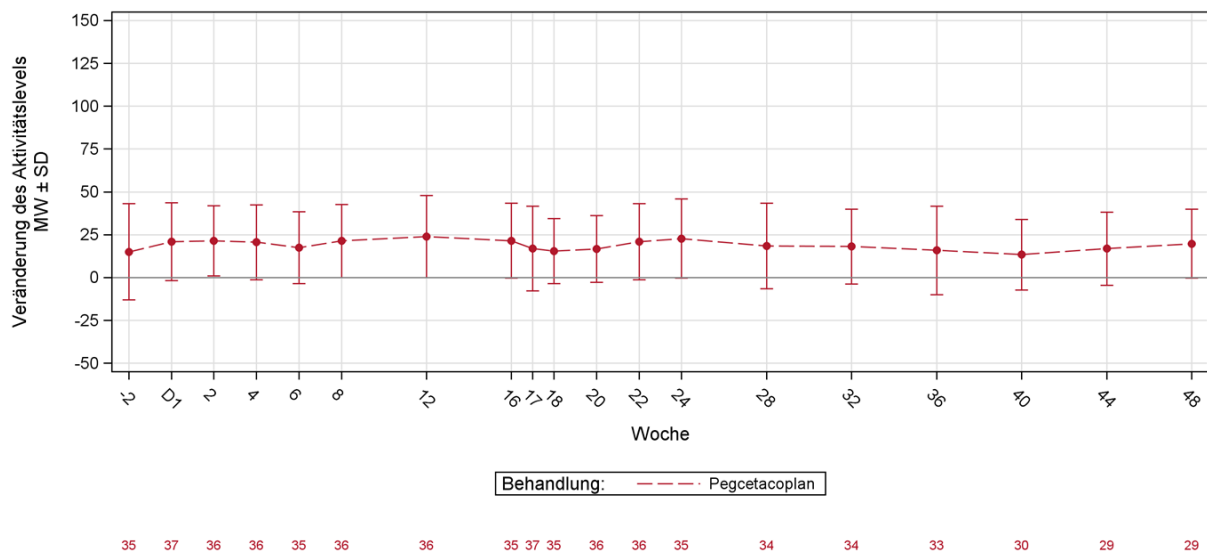


Abbildung 4-41: *Veränderung des LASA-Scores – Aktivitätslevel* von Patienten, die in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, während des gesamten Studienverlaufs

Analysepopulation: Completer-Population.

Die Darstellung erfolgt über den gesamten Studienzeitraum bis Woche 48 im Vergleich zu Baseline (Abbildung 4-1).

Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei Patienten, die bereits in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, trat während der RCP eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline gezeigt anhand der *Veränderung des LASA-Scores – Aktivitätslevel* im Vergleich zu Baseline auf. Während der anschließenden OLP, in der die Patienten ihre Behandlung mit Pegcetacoplan fortsetzten, blieb die zuvor gezeigte Verbesserung weiterhin stabil (Woche 16: $21,54 \pm 21,81$ Punkte vs. Woche 48: $19,79 \pm 20,15$ Punkte) (Abbildung 4-41). Die tabellarische Darstellung findet sich in Anhang 4-G.

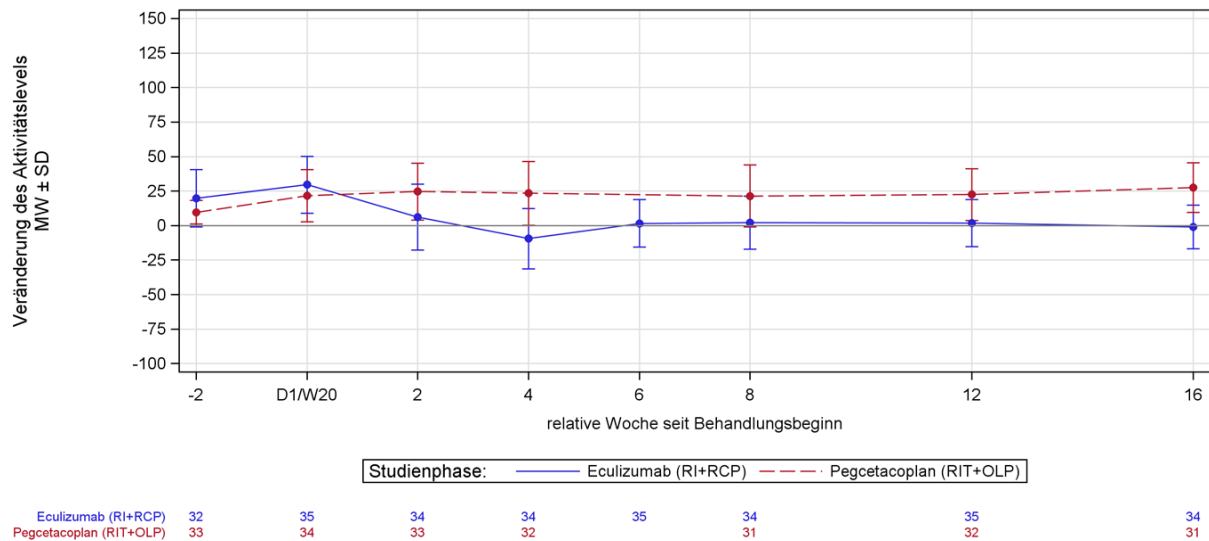


Abbildung 4-42: *Veränderung des LASA-Scores – Aktivitätslevel* von Patienten, die in der RCP auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, von Studienbeginn bis Woche 16 der OLP

Analysepopulation: Completer-Population.

Die Darstellung erfolgt getrennt nach Behandlung mit Eculizumab während der *Run-In-Phase* (RI 4 Wochen [BL - D1]) + RCP (16 Wochen) im Vergleich zu Baseline und nach Behandlung mit Pegcetacoplan während der OLP *Run-In-Time* (RIT, 4 Wochen [W17 - W20]) + OLP (16 Wochen) im Vergleich zu Woche 17 der PEGASUS-Studie (Abbildung 4-1).

Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei Patienten, die in der RCP auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, trat während der RCP unter Eculizumab-Monotherapie weder eine Verschlechterung noch eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline gezeigt anhand der *Veränderung des LASA-Scores – Aktivitätslevel* auf. Während der anschließenden OLP, in der die Patienten mit Pegcetacoplan behandelt wurden, trat eine Verbesserung im Vergleich zu Woche 17 gezeigt anhand der *Veränderung des LASA-Scores – Aktivitätslevel* auf ($27,45 \pm 18,07$ Punkte) (Abbildung 4-42). Die tabellarische Darstellung findet sich in Anhang 4-G.

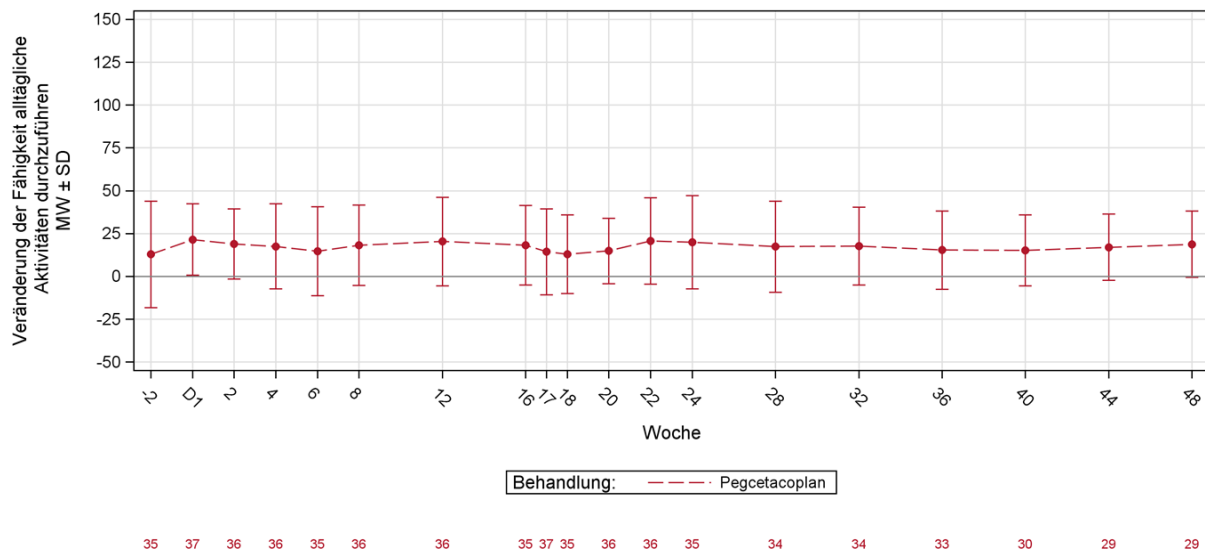


Abbildung 4-43: *Veränderung des LASA-Scores – Fähigkeit alltägliche Tätigkeiten durchzuführen* von Patienten, die in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, während des gesamten Studienverlaufs

Analysepopulation: Completer-Population.

Die Darstellung erfolgt über den gesamten Studienzeitraum bis Woche 48 im Vergleich zu Baseline (Abbildung 4-1).

Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei Patienten, die bereits in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, trat während der RCP eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline gezeigt anhand der *Veränderung des LASA-Scores – Fähigkeit alltägliche Tätigkeiten durchzuführen* im Vergleich zu Baseline auf. Während der anschließenden OLP, in der die Patienten ihre Behandlung mit Pegcetacoplan fortsetzten, blieb die zuvor gezeigte Verbesserung weiterhin stabil (Woche 16: $18,20 \pm 23,29$ Punkte vs. Woche 48: $18,76 \pm 19,34$ Punkte) (Abbildung 4-43). Die tabellarische Darstellung findet sich in Anhang 4-G.

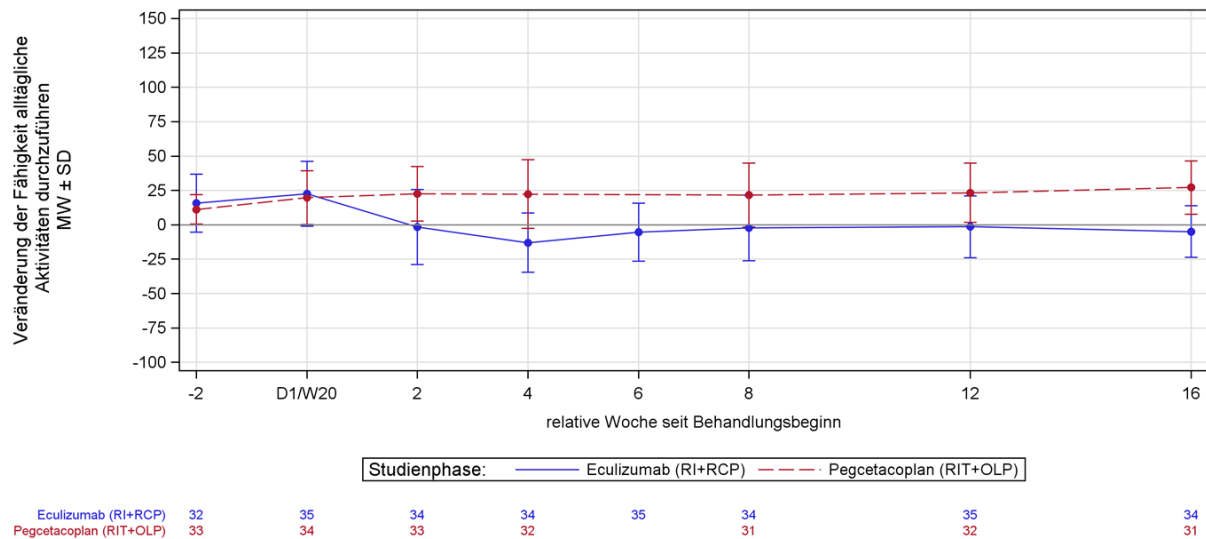


Abbildung 4-44: *Veränderung des LASA-Scores – Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen* von Patienten, die in der RCP auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, von Studienbeginn bis Woche 16 der OLP

Analysepopulation: Completer-Population.

Die Darstellung erfolgt getrennt nach Behandlung mit Eculizumab während der *Run-In-Phase* (RI 4 Wochen [BL - D1]) + RCP (16 Wochen) im Vergleich zu Baseline und nach Behandlung mit Pegcetacoplan während der *OLP Run-In-Time* (RIT, 4 Wochen [W17 - W20]) + OLP (16 Wochen) im Vergleich zu Woche 17 der PEGASUS-Studie (Abbildung 4-1).

Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei Patienten, die in der RCP auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, trat während der RCP unter Eculizumab-Monotherapie weder eine Verschlechterung noch eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline gezeigt anhand der *Veränderung des LASA-Scores – Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen* auf. Während der anschließenden OLP, in der die Patienten mit Pegcetacoplan behandelt wurden, trat eine Verbesserung im Vergleich zu Woche 17 gezeigt anhand der *Veränderung des LASA-Scores – Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen* auf ($27,06 \pm 19,51$ Punkte) (Abbildung 4-44). Die tabellarische Darstellung findet sich in Anhang 4-G.

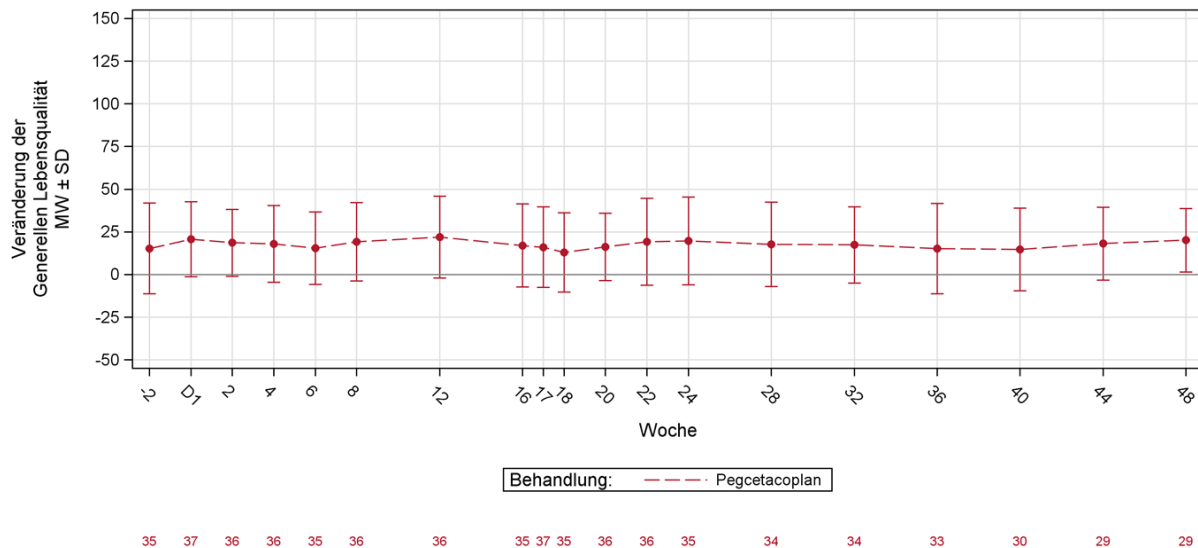


Abbildung 4-45: *Veränderung des LASA-Scores – Generelle Lebensqualität* von Patienten, die in der *RCP* auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, während des gesamten Studienverlaufs

Analysepopulation: Completer-Population.

Die Darstellung erfolgt über den gesamten Studienzeitraum bis Woche 48 im Vergleich zu Baseline (Abbildung 4-1).

Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei Patienten, die bereits in der *RCP* auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, trat während der *RCP* eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline gezeigt anhand der *Veränderung des LASA-Scores – Generelle Lebensqualität* auf. Während der anschließenden *OLP*, in der die Patienten ihre Behandlung mit Pegcetacoplan fortsetzten, blieb die zuvor gezeigte Verbesserung weiterhin stabil (Woche 16: $17,09 \pm 24,44$ Punkte vs. Woche 48: $20,10 \pm 18,54$ Punkte) (Abbildung 4-45). Die tabellarische Darstellung findet sich in Anhang 4-G.

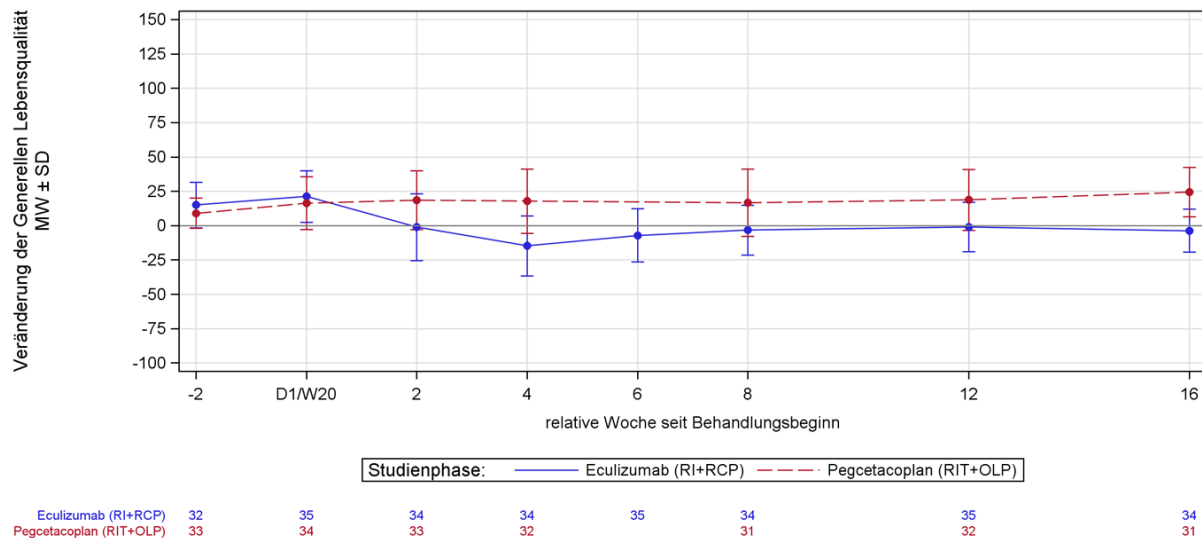


Abbildung 4-46: *Veränderung des LASA-Scores – Generelle Lebensqualität* von Patienten, die in der *RCP* auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, von Studienbeginn bis Woche 16 der *OLP*

Analysepopulation: Completer-Population.

Die Darstellung erfolgt getrennt nach Behandlung mit Eculizumab während der *Run-In-Phase* (RI 4 Wochen [BL - D1]) + *RCP* (16 Wochen) im Vergleich zu Baseline und nach Behandlung mit Pegcetacoplan während der *OLP Run-In-Time* (RIT, 4 Wochen [W17 - W20]) + *OLP* (16 Wochen) im Vergleich zu Woche 17 der PEGASUS-Studie (Abbildung 4-1).

Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei Patienten, die in der *RCP* auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, trat während der *RCP* unter Eculizumab-Monotherapie weder eine Verschlechterung noch eine Verbesserung im Vergleich zu Baseline gezeigt anhand der *Veränderung des LASA-Scores – Generelle Lebensqualität* auf. Während der anschließenden *OLP*, in der die Patienten mit Pegcetacoplan behandelt wurden, trat eine Verbesserung im Vergleich zu Woche 17 gezeigt anhand der *Veränderung des LASA-Scores – Generelle Lebensqualität* auf ($24,35 \pm 17,98$ Punkte) (Abbildung 4-46). Die tabellarische Darstellung findet sich in Anhang 4-G.

4.3.1.3.1.2.2 Verbesserung/Verschlechterung des LASA-Scores

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt *Verbesserung des LASA-Scores* um ≥ 15 % der Skalenspannweite (*Gesamtscore*: ≥ 45 Punkte, Subskala: ≥ 15 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a [95 %-KI]		OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p- Wert ^b
Datenschnitt 24.02.2020						
Gesamtscore						
Woche 16	20/41 (48,8) [32,9; 64,9]	5/39 (12,8) [4,3; 27,4]	6,48 [2,11; 19,87]	3,80 [1,58; 9,14]	36,0 [14,9; 57,0]	0,0007
Aktivitätslevel						
Woche 16	21/41 (51,2) [35,1; 67,1]	6/39 (15,4) [5,9; 30,5]	5,78 [1,99; 16,73]	3,33 [1,50; 7,37]	35,8 [14,3; 57,4]	0,0009
Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen						
Woche 16	20/41 (48,8) [32,9; 64,9]	7/39 (17,9) [7,5; 33,5]	4,35 [1,57; 12,09]	2,72 [1,30; 5,70]	30,8 [8,9; 52,8]	0,0046
Generelle Lebensqualität						
Woche 16	19/41 (46,3) [30,7; 62,6]	4/39 (10,3) [2,9; 24,2]	7,56 [2,27; 25,16]	4,52 [1,69; 12,10]	36,1 [15,6; 56,6]	0,0004
Datenschnitt 06.11.2020						
Gesamtscore						
Woche 16	20/41 (48,8) [32,9; 64,9]	5/39 (12,8) [4,3; 27,4]	6,48 [2,11; 19,87]	3,80 [1,58; 9,14]	36 [14,9; 57]	0,0007
Aktivitätslevel						
Woche 16	21/41 (51,2) [35,1; 67,1]	6/39 (15,4) [5,9; 30,5]	5,78 [1,99; 16,73]	3,33 [1,50; 7,37]	35,8 [14,3; 57,4]	0,0009
Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen						
Woche 16	20/41 (48,8) [32,9; 64,9]	7/39 (17,9) [7,5; 33,5]	4,35 [1,57; 12,09]	2,72 [1,30; 5,70]	30,8 [8,9; 52,8]	0,0046
Generelle Lebensqualität						
Woche 16	19/41 (46,3) [30,7; 62,6]	4/39 (10,3) [2,9; 24,2]	7,56 [2,27; 25,16]	4,52 [1,69; 12,10]	36,1 [15,6; 56,6]	0,0004
a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Zum Datenschnitt vom 24.02.2020 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Verbesserung des LASA-Scores – Gesamtscore* um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite (45 Punkte) im Pegcetacoplan-Arm 20 Ereignisse (48,8 %) und im Eculizumab-Arm fünf Ereignisse (12,8 %). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Relative Risiko ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR = 3,80 [1,58; 9,14]; p = 0,0007) (Tabelle 4-56).

Zum Datenschnitt vom 24.02.2020 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Verbesserung des LASA-Scores – Aktivitätslevel* um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite (15 Punkte) im Pegcetacoplan-Arm 21 Ereignisse (51,2 %) und im Eculizumab-Arm sechs Ereignisse (15,4 %). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Relative Risiko ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR = 3,33 [1,50; 7,37]; p = 0,0009) (Tabelle 4-56).

Zum Datenschnitt vom 24.02.2020 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Verbesserung des LASA-Scores – Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen* um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite (15 Punkte) im Pegcetacoplan-Arm 20 Ereignisse (48,8 %) und im Eculizumab-Arm sieben Ereignisse (17,9 %). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Relative Risiko ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR = 2,72 [1,30; 5,70]; p = 0,0046) (Tabelle 4-56).

Zum Datenschnitt vom 24.02.2020 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Verbesserung des LASA-Scores – Generelle Lebensqualität* um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite (15 Punkte) im Pegcetacoplan-Arm 19 Ereignisse (46,3 %) und im Eculizumab-Arm vier Ereignisse (10,3 %). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Relative Risiko ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR = 4,52 [1,69; 12,10]; p = 0,0004) (Tabelle 4-56).

Zum Datenschnitt vom 06.11.2020 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Verbesserung des LASA-Scores – Gesamtscore* um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite (45 Punkte) im Pegcetacoplan-Arm 20 Ereignisse (48,8 %) und im Eculizumab-Arm fünf Ereignisse (12,8 %). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Relative Risiko ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR = 3,80 [1,58; 9,14]; p = 0,0007) (Tabelle 4-56).

Zum Datenschnitt vom 06.11.2020 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Verbesserung des LASA-Scores – Aktivitätslevel* um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite (15 Punkte) im Pegcetacoplan-Arm 21 Ereignisse (51,2 %) und im Eculizumab-Arm sechs Ereignisse (15,4 %). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Relative Risiko ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR = 3,33 [1,50; 7,37]; p = 0,0009) (Tabelle 4-56).

Zum Datenschnitt vom 06.11.2020 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Verbesserung des LASA-Scores – Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen* um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite (15 Punkte) im Pegcetacoplan-Arm 20 Ereignisse (48,8 %) und im Eculizumab-Arm sieben Ereignisse (17,9 %). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Relative Risiko ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR = 2,72 [1,30; 5,70]; p = 0,0046) (Tabelle 4-56).

Zum Datenschnitt vom 06.11.2020 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Verbesserung des LASA-Scores – Generelle Lebensqualität* um ≥ 15 % der Skalenspannweite (15 Punkte) im Pegcetacoplan-Arm 19 Ereignisse (46,3 %) und im Eculizumab-Arm vier Ereignisse (10,3 %). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Relative Risiko ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR = 4,52 [1,69; 12,10]; p = 0,0004) (Tabelle 4-56).

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt *Verschlechterung des LASA-Scores* um ≥ 15 % der Skalenspannweite (*Gesamtscore*: ≥ 45 Punkte, Subskala: ≥ 15 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a [95 %-KI]		OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p- Wert ^b
Datenschnitt 24.02.2020						
Gesamtscore						
Woche 16	2/41 (4,9) [0,6; 16,5]	7/39 (17,9) [7,5; 33,5]	0,23 [0,05; 1,21]	0,27 [0,06; 1,23]	-13,1 [-29,3; 3,2]	0,0838
Aktivitätslevel						
Woche 16	1/41 (2,4) [0,1; 12,9]	6/39 (15,4) [5,9; 30,5]	0,14 [0,02; 1,20]	0,16 [0,02; 1,26]	-12,9 [-27,7; 1,8]	0,0540
Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen						
Woche 16	2/41 (4,9) [0,6; 16,5]	10/39 (25,6) [13,0; 42,1]	0,15 [0,03; 0,73]	0,19 [0,04; 0,81]	-20,8 [-38,5; -3,1]	0,0120
Generelle Lebensqualität						
Woche 16	4/41 (9,8) [2,7; 23,1]	6/39 (15,4) [5,9; 30,5]	0,59 [0,15; 2,29]	0,63 [0,19; 2,08]	-5,6 [-22,6; 11,4]	0,5133
Datenschnitt 06.11.2020						
Gesamtscore						
Woche 16	2/41 (4,9) [0,6; 16,5]	7/39 (17,9) [7,5; 33,5]	0,23 [0,05; 1,21]	0,27 [0,06; 1,23]	-13,1 [-29,3; 3,2]	0,0838
Aktivitätslevel						
Woche 16	1/41 (2,4) [0,1; 12,9]	6/39 (15,4) [5,9; 30,5]	0,14 [0,02; 1,20]	0,16 [0,02; 1,26]	-12,9 [-27,7; 1,8]	0,0540
Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen						
Woche 16	2/41 (4,9) [0,6; 16,5]	10/39 (25,6) [13,0; 42,1]	0,15 [0,03; 0,73]	0,19 [0,04; 0,81]	-20,8 [-38,5; -3,1]	0,0120
Generelle Lebensqualität						
Woche 16	4/41 (9,8) [2,7; 23,1]	6/39 (15,4) [5,9; 30,5]	0,59 [0,15; 2,29]	0,63 [0,19; 2,08]	-5,6 [-22,6; 11,4]	0,5133

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Ecilizumab	Pegcetacoplan vs. Ecilizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a [95 %-KI]		OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p- Wert ^b
a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Zum Datenschnitt vom 24.02.2020 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Verschlechterung des LASA-Scores – Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen* um ≥ 15 % der Skalenspannweite (15 Punkte) im Pegcetacoplan-Arm zwei Ereignisse (4,9 %) und im Ecilizumab-Arm zehn Ereignisse (25,6 %). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Relative Risiko ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR = 0,19 [0,04; 0,81]; p = 0,0120) (Tabelle 4-57).

Zum Datenschnitt vom 06.11.2020 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Verschlechterung des LASA-Scores – Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen* um ≥ 15 % der Skalenspannweite (15 Punkte) im Pegcetacoplan-Arm zwei Ereignisse (4,9 %) und im Ecilizumab-Arm zwei Ereignisse (25,6 %). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Relative Risiko ein signifikanter Unterschied zugunsten von Pegcetacoplan (RR = 0,19 [0,04; 0,81]; p = 0,0120) (Tabelle 4-57).

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.

Der Bewertung liegt nur eine RCT (PEGASUS-Studie) zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar. Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.1.3 Sicherheit – RCT

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

Tabelle 4-58: Operationalisierung von Sicherheit – *Unerwünschte Ereignissen*

Studie	Operationalisierung
PEGASUS (APL2-302)	Die <i>Unerwünschten Ereignisse</i> wurden in der PEGASUS-Studie nach der ersten Dosis der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Verabreichung erfasst (Tabelle 4-99). Die <i>Unerwünschten Ereignisse</i> wurden durch den Patienten berichtet oder während der Studienvisiten durch den Prüfarzt abgefragt. Anschließend wurden die <i>Unerwünschten Ereignisse</i> durch den Prüfarzt kodiert und im eCRF dokumentiert. Die Kodierung erfolgte gemäß MedDRA (Version 20.0) in <i>SOC</i> und <i>PT</i>. Als <i>Unerwünschte Ereignisse</i> wird das Auftreten von jeglichen unerwünschten medizinischen Ereignissen definiert, die bei einer klinischen Prüfung nach Verabreichung eines Arzneimittels auftreten, aber nicht unbedingt durch die Behandlung induziert werden (TEAE). Eine Einschränkung auf <i>Unerwünschte Ereignisse</i>, die in kausalem Zusammenhang mit dem Prüfpräparat steht, wird im Rahmen dieses Dossiers nicht vorgenommen, da es sich dabei um eine subjektive und somit potenziell verzerrte Einschätzung der behandelnden Person handelt. Darüber hinaus wurden die <i>Unerwünschten Ereignisse</i> nach ihrem Schweregrad in <i>Mild</i>, <i>Moderat</i> und <i>Schwer</i> eingeteilt. Die Klassifikation der Schweregrade erfolgte anhand der folgenden Kriterien: • <i>Mild</i>: asymptomatisch oder nur milde Symptome, oder nur klinische oder diagnostische Beobachtungen oder Intervention nicht indiziert • <i>Moderat</i>: minimale, lokale oder nicht-invasive Behandlung nötig; oder Einschränkung der altersgerechten Aktivitäten des täglichen Lebens • <i>Schwer</i>: medizinisch signifikant, aber nicht lebensbedrohlich oder Hospitalisierung oder Verlängerung einer Hospitalisierung erforderlich oder behindernd oder Begrenzung der selbstversorgenden Aktivitäten des täglichen Lebens <i>SUE</i> wurden gemäß Studienprotokoll der PEGASUS-Studie als Ereignisse definiert, die tödlich oder lebensbedrohlich sind, eine stationäre Behandlung oder Verlängerung der stationären Behandlung erforderlich machen, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führen, einer kongenitalen Anomalie bzw. einem Geburtsfehler entsprechen oder zu anderen medizinisch wichtigen <i>SUE</i> gehören. <i>UE</i>, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, wurden als <i>Unerwünschte Ereignisse</i> definiert, aufgrund derer Patienten die Studienmedikation absetzten. Die <i>Unerwünschten Ereignisse</i> werden für die Safety-Population berichtet. Die Safety-Population entspricht allen randomisierten Studienteilnehmern, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation als Monotherapie erhielten. <u>Gesamtraten der UE</u> Im vorliegenden Dossier werden die Gesamtraten für die folgenden <i>Unerwünschten Ereignisse</i> dargestellt: • <i>Jegliche UE</i> • <i>Milde, Moderate und Schwere UE</i> • <i>SUE</i> • <i>UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten</i> • <i>UE, die zum Tod führten</i> <u>Gesamtraten ohne krankheitsbezogene UE</u> In einer Zusatzanalyse wurden Gesamtraten der <i>Unerwünschten Ereignisse</i> berichtet, in die <i>Krankheitsbezogene UE</i> nicht eingegangen sind:

Studie	Operationalisierung
	• <i>Jegliche UE</i> • <i>Schwere UE</i> • <i>SUE</i> Eine vollständige Liste der <i>Krankheitsbezogenen UE</i> der PEGASUS-Studie, die für die Analyse ausgeschlossen wurden, ist in Abschnitt 4.2.5.2 dargestellt. <u>Detaildarstellung der UE nach SOC und PT</u> Ergänzend erfolgt für die folgenden UE eine detaillierte Darstellung der <i>SOC</i> und der zugehörigen <i>PT</i> gemäß MedDRA. Dabei werden folgende Schwellenwerte für die Häufigkeit in mindestens einer der beiden Behandlungsgruppen verwendet: • <i>Jegliche UE nach SOC und PT mit einer Inzidenz von $\geq 10\%$ in mindestens einem Studienarm</i> • <i>Schwere UE nach SOC und PT mit einer Inzidenz von $\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm</i> • <i>SUE nach SOC und PT mit einer Inzidenz von $\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm</i> • <i>UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten nach SOC und PT (keine Einschränkung)</i> • <i>UE, die zum Tod führten nach SOC und PT (keine Einschränkung)</i> <u>UE von besonderem Interesse</u> Im Studienprotokoll der PEGASUS-Studie wurden für die folgenden <i>Unerwünschten Ereignisse</i> eine gesonderte Auswertung prädefiniert, sodass sie im Rahmen des vorliegenden Dossiers als <i>UE von besonderem Interesse</i> dargestellt werden: • <i>Reaktionen an der Injektionsstelle</i> • <i>Infektionen und parasitäre Infektionen</i> • <i>Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion</i> Die Darstellung der <i>Unerwünschten Ereignisse</i> erfolgt in Form von Gesamtraten für: • <i>Jegliche UE von besonderem Interesse</i> • <i>Milde, Moderate, Schwere UE von besonderem Interesse</i> • <i>Schwerwiegende UE von besonderem Interesse</i> <u>Anzahl thrombotischer und kardiovaskulärer Ereignisse</u> Ergänzend wird im vorliegenden Dossier die <i>Anzahl an thrombotischen und kardiovaskulären Ereignissen</i> dargestellt. Die <i>Anzahl an thrombotischen Ereignissen</i> wurde in der PEGASUS-Studie im Rahmen der Sicherheitsanalysen erhoben [5]. Dafür wurden <i>Unerwünschte Ereignisse</i>, die eine Kodierung des HLT Embolie und Thrombose gemäß MedDRA hatten, ausgewertet. Die <i>Anzahl an kardiovaskulären Ereignissen</i> wurde in der PEGASUS-Studie <i>post-hoc</i> anhand der Sicherheitsanalysen ausgewertet [5]. Dafür wurde die Anzahl an kardiovaskulären Ereignissen anhand des Kombinationsendpunktes MACE-3 bewertet. Der Kombinationsendpunkt umfasst Todesfälle aufgrund von kardiovaskulären Ereignissen (inkl. Todesfälle unbekannter Ursache), nicht-tödliche Myokardinfarkte (einschließlich stiller Myokardinfarkte) sowie nicht-tödliche Schlaganfälle. <u>Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen</u> Zusätzlich wird die <i>Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen</i> dargestellt. Die <i>Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen</i> wurde in der PEGASUS-Studie <i>post-hoc</i> anhand der Sicherheitsanalysen ausgewertet [5]. Die Hospitalisierung oder Verlängerung der Hospitalisierung ist ein Charakteristikum der <i>Schweren UE</i>, das bei der Erhebung der <i>Unerwünschten Ereignisse</i> für jeden Patienten im eCRF erfasst wurde.

Studie	Operationalisierung
	<u>Datenanalyse der RCP</u> Alle oben genannten Auswertungen für die RCP erfolgen auf Basis der Safety-Population. Die Ergebnisse werden für zwei Datenschnitte dargestellt: • Datenschnitt: 24.02.2020 • Datenschnitt: 06.11.2020 Für die <i>Unerwünschten Ereignisse</i> werden zu Woche 16 die folgenden statistischen Maße herangezogen, die mittels exaktem Test nach Fisher berechnet wurden: • n/N (%) • OR inkl. 95 %-KI • RR inkl. 95 %-KI • RD inkl. 95 %-KI • p-Wert Nähere Angaben zu den verwendeten Modellen und statistischen Maßen sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen. <u>Weitere Analysen</u> Ergänzend werden die <i>Unerwünschten Ereignisse</i> während der <i>Run-In-Phase</i> (Tag -28 bis Tag 1) dargestellt, um zu untersuchen, ob eventuelle Effektunterschiede bereits vor der Randomisierung (an Tag 1) auftraten. Die Analyse basiert ebenfalls auf der Safety-Population und erfolgt auf Basis des Datenschnittes vom 24.02.2020. Die verwendeten Modelle und statistischen Maße sind konsistent mit der Datenanalyse der RCP. Nähere Angaben zu den verwendeten Modellen und statistischen Maßen sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen. Zudem werden Analysen für die <i>Unerwünschten Ereignisse</i> zur OLP durchgeführt, um langfristige Informationen zur Sicherheit und Wirksamkeit zu untersuchen. Diese Analysen werden für den Datenschnitt vom 06.11.2020 dargestellt und basieren auf der Completer-Population. Die Analyse und Darstellung der Ergebnisse erfolgt nicht komparativ und wird für Patienten, die in der RCP auf den Pegcetacoplan- bzw. auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, getrennt dargestellt. Die Analysezeiträume für die beiden Behandlungsarme sind wie folgt: • Pegcetacoplan-Arm: Woche 17 bis Woche 48 ^a • Eculizumab-Arm ^b: ○ Baseline bis Tag 1 (4 Wochen) Kombinationstherapie ^c ○ Tag 1 bis Woche 16 (16 Wochen) Monotherapie Eculizumab ^d ○ Woche 17 bis Woche 20 (4 Wochen) Kombinationstherapie ^c ○ Woche 21 bis Woche 36 (16 Wochen) Monotherapie Pegcetacoplan ^f Die Beschreibung der <i>Unerwünschten Ereignisse</i> während der OLP erfolgt deskriptiv unter Angabe von n/N (%). Detaillierte Angaben zu den weiteren Analysen sind Abschnitt 4.2.5.2 zu entnehmen.
	a: Randomisierter Pegcetacoplan-Arm: Der 32-wöchige Zeitraum der OLP von Woche 17 bis Woche 48 wird betrachtet und umfasst die Monotherapie mit Pegcetacoplan (Abbildung 4-1). b: Randomisierter Eculizumab-Arm: Der 20-wöchige Zeitraum von Woche 17 bis Woche 36 der OLP wird betrachtet und mit dem Zeitraum der 4-wöchigen <i>Run-In-Phase</i> und 16-wöchigen RCP verglichen (Abbildung 4-1). c: Der Zeitraum von Baseline bis Tag 1 beschreibt die <i>Run-In-Phase</i>. d: Der Zeitraum von Tag 1 bis Woche 16 beschreibt die RCP. e: Der Zeitraum von Woche 17 bis Woche 20 beschreibt die OLP <i>Run-In-Time</i>. f: Der Zeitraum von Woche 21 bis Woche 36 beschreibt einen Abschnitt der OLP. Quelle: Studienprotokoll 2019 [5]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für *Unerwünschte Ereignisse* 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
PEGASUS (APL2-302)						
Jegliche UE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Milde UE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Moderate UE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Schwere UE	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
SUE	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
UE, die zum Tod führten	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Anzahl an thrombotischen und kardiovaskulären Ereignissen	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Anzahl an Patienten mit Hospitalisierung	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Quelle: Studienprotokoll 2019 [5], Statistischer Analyseplan 2019 [6], Studienbericht 2020 [7], Studienbericht 2021 [8], Statistische Nachberechnungen 2021 [9], ClinicalTrials.gov 2020 [10], EU Clinical Trials Register 2020 [11], WHO 2020 [12], WHO 2020 [13], Hillmen et al. 2021 [14]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die *Unerwünschten Ereignisse* wurden in der PEGASUS-Studie nach der ersten Dosis der Studienmedikation bis 30 Tage nach der letzten Verabreichung erfasst. Die *Unerwünschten Ereignisse* wurden durch den Patienten berichtet oder während der Studienvisiten durch den Prüfarzt abgefragt. Anschließend wurden die *Unerwünschten Ereignisse* durch den Prüfarzt kodiert und im eCRF dokumentiert.

Bei der 16-wöchigen *RCP* der PEGASUS-Studie, die zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Pegcetacoplan herangezogen wird, handelt es sich um eine randomisierte (1:1), zweiarmige, aktiv-kontrollierte Studienphase. Ein Abgleich des Studienprotokolls mit dem Studienbericht, dem SAP, den statistischen Nachberechnungen, den Einträgen in Datenbanken zu klinischen Studien und den Veröffentlichungen zur PEGASUS-Studie, ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung [5-14]. Im Studienbericht sind der Patientenfluss und die Methodik transparent und nachvollziehbar dargestellt. Es wurden adäquate statistische Verfahren verwendet und die Analysen zu den *Unerwünschten Ereignissen* wurden innerhalb der Safety-Population durchgeführt, die alle randomisierten Studienteilnehmer umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation als Monotherapie erhielten. Alle Patienten der ITT-Population waren in der Safety-Population enthalten. Das ITT-Prinzip wurde für den Endpunkt somit adäquat umgesetzt. Es wurden keine sonstigen verzerrenden Effekte identifiziert.

Ungeachtet dessen ist das Verzerrungspotenzial für die verschiedenen Endpunkte der *Unerwünschten Ereignisse* unterschiedlich, was der fehlenden Verblindung bei subjektiver Erhebung der Endpunkte zu den *Unerwünschten Ereignissen* geschuldet ist. Für *Jegliche, Milde* und *Moderate UE* und für *UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten*, kann eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung nicht ausgeschlossen werden. Für die *Schweren UE, SUE* und *UE, die zum Tod führten*, kann aufgrund des Vorliegens definierter Regeln bzw. objektiver Kriterien eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung ausgeschlossen werden. Auch die Erhebung der *Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen* und der *Anzahl an thrombotischen und kardiovaskulären Ereignissen* basiert auf objektiven Kriterien.

In der Gesamtschau ergab sich demzufolge für die *RCP* der PEGASUS-Studie für die Endpunkte *Jegliche, Milde* und *Moderate UE* sowie für *UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten* infolge der fehlenden Verblindung ein hohes Verzerrungspotenzial und für die Endpunkte *Schwere UE, SUE, UE, die zum Tod führten, Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen* und *Anzahl an thrombotischen und kardiovaskulären Ereignissen* ein niedriges Verzerrungspotenzial.

Die Daten aus der anschließenden 32-wöchigen, einarmigen *OLP* der PEGASUS-Studie sind aufgrund des offenen und nicht-kontrollierten Designs als potenziell *hoch* verzerrt anzusehen und werden im vorliegenden Dossier supportiv dargestellt.

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

.

4.3.1.3.1.1 Gesamtraten der UE – RCTTabelle 4-60: Ergebnisse für *Unerwünschte Ereignisse* – *Gesamtraten der UE* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a [95 %-KI]		OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p-Wert ^b
Datenschnitt 24.02.2020						
Jegliche UE	36/41 (87,8) [73,8; 95,9]	34/39 (87,2) [72,6; 95,7]	1,06 [0,28; 3,98]	1,01 [0,85; 1,19]	0,6 [-16,4; 17,6]	1,0000
Milde UE	33/41 (80,5) [65,1; 91,2]	27/39 (69,2) [52,4; 83,0]	1,83 [0,66; 5,13]	1,16 [0,90; 1,50]	11,3 [-10,1; 32,7]	0,3055
Moderate UE	15/41 (36,6) [22,1; 53,1]	20/39 (51,3) [34,8; 67,6]	0,55 [0,22; 1,34]	0,71 [0,43; 1,18]	-14,7 [-38,7; 9,3]	0,2597
Schwere UE	8/41 (19,5) [8,8; 34,9]	5/39 (12,8) [4,3; 27,4]	1,65 [0,49; 5,56]	1,52 [0,54; 4,25]	6,7 [-11,8; 25,2]	0,5478
SUE	7/41 (17,1) [7,2; 32,1]	6/39 (15,4) [5,9; 30,5]	1,13 [0,34; 3,73]	1,11 [0,41; 3,01]	1,7 [-17,0; 20,3]	1,0000
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten	3/41 (7,3) [1,5; 19,9]	0/39 (0,0) [0,0; 9,0]	7,18 [0,36; 143,71]	6,67 [0,36; 125,02]	7,3 [-3,2; 17,8]	0,2410
UE, die zum Tod führten	Während der RCP traten keine UE auf, die zum Tod führten.					
Datenschnitt 06.11.2020						
Jegliche UE	36/41 (87,8) [73,8; 95,9]	36/39 (92,3) [79,1; 98,4]	0,60 [0,13; 2,70]	0,95 [0,82; 1,10]	-4,5 [-20,1; 11,0]	0,7127
Milde UE	34/41 (82,9) [67,9; 92,8]	29/39 (74,4) [57,9; 87,0]	1,67 [0,57; 4,96]	1,12 [0,89; 1,40]	8,6 [-11,8; 29,0]	0,4182
Moderate UE	16/41 (39,0) [24,2; 55,5]	21/39 (53,8) [37,2; 69,9]	0,55 [0,23; 1,33]	0,72 [0,45; 1,17]	-14,8 [-39,0; 9,3]	0,2620
Schwere UE	8/41 (19,5) [8,8; 34,9]	4/39 (10,3) [2,9; 24,2]	2,12 [0,58; 7,71]	1,90 [0,62; 5,81]	9,3 [-8,7; 27,2]	0,3503

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

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a [95 %-KI]		OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p-Wert ^b
<i>SUE</i>	7/41 (17,1) [7,2; 32,1]	5/39 (12,8) [4,3; 27,4]	1,40 [0,40; 4,85]	1,33 [0,46; 3,85]	4,3 [-13,8; 22,3]	0,7565
<i>UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten</i>	3/41 (7,3) [1,5; 19,9]	0/39 (0,0) [0,0; 9,0]	7,18 [0,36; 143,71]	6,67 [0,36; 125,02]	7,3 [-3,2; 17,8]	0,2410
<i>UE, die zum Tod führten</i>	Während der RCP traten keine UE auf, die zum Tod führten.					
a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher’s Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Während der 4-wöchigen kombinierten *Run-In-Phase* traten keine signifikanten Unterschiede in den *Gesamtraten der UE* zwischen den Behandlungsarmen auf. Effektunterschiede zu Beginn der *RCP* können somit ausgeschlossen werden (Anhang 4-G).

Zu den Datenschnitten vom 24.02.2020 und 06.11.2020 zeigten sich bei der Analyse der *Gesamtraten der UE* keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Pegcetacoplan-Arm und dem Eculizumab-Arm (Tabelle 4-60).

Die Ergebnisse zu UE aus der *OLP* werden im Rahmen der *Detaildarstellung nach SOC und PT* in Abschnitt 4.3.1.3.1.3.3 aufgeführt.

.

4.3.1.3.1.3.2 Gesamtraten ohne krankheitsbezogene UE – RCT

Tabelle 4-61: Ergebnisse für *Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten ohne krankheitsbezogene UE* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a [95 %-KI]		OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p-Wert ^b
Datenschnitt 24.02.2020						
<i>Jegliche UE</i>	28/41 (68,3) [51,9; 81,9]	14/39 (35,9) [21,2; 52,8]	3,85 [1,52; 9,73]	1,90 [1,19; 3,04]	32,4 [9,2; 55,6]	0,0068
<i>Schwere UE</i>	2/41 (4,9) [0,6; 16,5]	1/39 (2,6) [0,1; 13,5]	1,95 [0,17; 22,40]	1,90 [0,18; 20,15]	2,3 [-8,4; 13,1]	1,0000
<i>SUE</i>	4/41 (9,8) [2,7; 23,1]	2/39 (5,1) [0,6; 17,3]	2,00 [0,34; 11,60]	1,90 [0,37; 9,81]	4,6 [-9,3; 18,5]	0,6758
Datenschnitt 06.11.2020						
<i>Jegliche UE</i>	28/41 (68,3) [51,9; 81,9]	17/39 (43,6) [27,8; 60,4]	2,79 [1,12; 6,94]	1,57 [1,04; 2,37]	24,7 [1,1; 48,3]	0,0418
<i>Schwere UE</i>	2/41 (4,9) [0,6; 16,5]	0/39 (0,0) [0,0; 9,0]	5,00 [0,23; 107,52]	4,76 [0,24; 96,16]	4,9 [-4,2; 14,0]	0,4940
<i>SUE</i>	4/41 (9,8) [2,7; 23,1]	1/39 (2,6) [0,1; 13,5]	4,11 [0,44; 38,50]	3,80 [0,44; 32,57]	7,2 [-5,7; 20,0]	0,3597
Die <i>Krankheitsbezogenen UE</i> sind in Abschnitt 4.2.5.2 aufgelistet. a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Während der 4-wöchigen kombinierten *Run-In-Phase* traten keine signifikanten Unterschiede in den *Gesamtraten ohne krankheitsbezogene UE* zwischen den Behandlungsarmen auf. Effektunterschiede zu Beginn der *RCP* können somit ausgeschlossen werden (Anhang 4-G).

Zum Datenschnitt vom 24.02.2020 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtrate ohne krankheitsbezogene UE – Jegliche UE* im Pegcetacoplan-Arm 28 Ereignisse (68,3 %) und im Eculizumab-Arm 14 Ereignisse (35,9 %). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Relative Risiko ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Pegcetacoplan-Arms ($RR = 1,90 [1,19; 3,04]$; $p = 0,0068$) (Tabelle 4-61). Dabei ist zu beachten, dass ein Großteil der nicht krankheitsbezogenen UE im Pegcetacoplan-Arm auf Ereignisse im Zusammenhang mit einer Injektion und somit auf die Applikation von Pegcetacoplan zurückzuführen sind. Dabei handelt es sich meist um *Milde UE*, deren Häufigkeit im weiteren Studienverlauf abnimmt (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.3.4).

Zum Datenschnitt vom 06.11.2020 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Gesamtrate ohne krankheitsbezogene UE – Jegliche UE* im Pegcetacoplan-Arm 28 Ereignisse (68,3 %) und im Eculizumab-Arm 17 Ereignisse (43,6 %). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Relative Risiko ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Pegcetacoplan-Arms ($RR = 1,57 [1,04; 2,37]$; $p = 0,0418$) (Tabelle 4-61). Auch für den Datenschnitt vom 06.11.2020 ist ein Großteil der nicht krankheitsbezogenen UE auf *Reaktionen an der Injektionsstelle* zurückzuführen (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.3.4).

.

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

4.3.1.3.1.3.3 Detaildarstellung der UE nach SOC und PT – RCT

Tabelle 4-62: Ergebnisse für *Unerwünschte Ereignisse – Jegliche UE nach SOC und PT mit einer Inzidenz ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel*

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a [95 %-KI]		OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p-Wert ^b
Datenschnitt 24.02.2020						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
<i>Jegliche UE</i>	7/41 (17,1) [7,2; 32,1]	16/39 (41,0) [25,6; 57,9]	0,30 [0,11; 0,83]	0,42 [0,19; 0,90]	-24,0 [-45,7; -2,2]	0,0258
<i>Anämie</i>	0/41 (0,0) [0,0; 8,6]	5/39 (12,8) [4,3; 27,4]	0,08 [0,00; 1,42]	0,09 [0,00; 1,52]	-12,8 [-25,8; 0,2]	0,0239
<i>Hämolyse</i>	4/41 (9,8) [2,7; 23,1]	9/39 (23,1) [11,1; 39,3]	0,36 [0,10; 1,29]	0,42 [0,14; 1,26]	-13,3 [-31,9; 5,2]	0,1355
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
<i>Jegliche UE</i>	15/41 (36,6) [22,1; 53,1]	9/39 (23,1) [11,1; 39,3]	1,92 [0,72; 5,12]	1,59 [0,79; 3,19]	13,5 [-8,8; 35,8]	0,2271
<i>Abdominalschmerz</i>	5/41 (12,2) [4,1; 26,2]	4/39 (10,3) [2,9; 24,2]	1,22 [0,30; 4,90]	1,19 [0,34; 4,11]	1,9 [-14,4; 18,3]	1,0000
<i>Diarrhö</i>	9/41 (22,0) [10,6; 37,6]	1/39 (2,6) [0,1; 13,5]	10,69 [1,28; 88,93]	8,56 [1,14; 64,47]	19,4 [3,3; 35,5]	0,0146
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
<i>Jegliche UE</i>	22/41 (53,7) [37,4; 69,3]	14/39 (35,9) [21,2; 52,8]	2,07 [0,84; 5,07]	1,49 [0,90; 2,48]	17,8 [-6,2; 41,7]	0,1225
<i>Fatigue</i>	2/41 (4,9) [0,6; 16,5]	6/39 (15,4) [5,9; 30,5]	0,28 [0,05; 1,49]	0,32 [0,07; 1,48]	-10,5 [-26,1; 5,1]	0,1497

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

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)^a [95 %-KI]		OR [95 %-KI]^b	RR [95 %-KI]^b	RD [95 %-KI]^b	p-Wert^b
<i>Erythem an der Injektionsstelle</i>	7/41 (17,1) [7,2; 32,1]	0/39 (0,0) [0,0; 9,0]	17,17 [0,95; 311,78]	14,29 [0,84; 242,02]	17,1 [3,1; 31,1]	0,0119
<i>Reaktionen an der Injektionsstelle</i>	5/41 (12,2) [4,1; 26,2]	0/39 (0,0) [0,0; 9,0]	11,90 [0,64; 222,90]	10,48 [0,60; 183,39]	12,2 [-0,3; 24,7]	0,0551
Leber- und Gallenerkrankungen						
<i>Jegliche UE</i>	2/41 (4,9) [0,6; 16,5]	4/39 (10,3) [2,9; 24,2]	0,45 [0,08; 2,60]	0,48 [0,09; 2,45]	-5,4 [-19,5; 8,7]	0,4261
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
<i>Jegliche UE</i>	12/41 (29,3) [16,1; 45,5]	10/39 (25,6) [13,0; 42,1]	1,20 [0,45; 3,21]	1,14 [0,56; 2,33]	3,6 [-18,4; 25,7]	0,8045
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
<i>Jegliche UE</i>	6/41 (14,6) [5,6; 29,2]	1/39 (2,6) [0,1; 13,5]	6,51 [0,75; 56,84]	5,71 [0,72; 45,28]	12,1 [-2,3; 26,5]	0,1092
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
<i>Jegliche UE</i>	3/41 (7,3) [1,5; 19,9]	4/39 (10,3) [2,9; 24,2]	0,69 [0,14; 3,31]	0,71 [0,17; 2,99]	-2,9 [-17,9; 12,0]	0,7087
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen						
<i>Jegliche UE</i>	16/41 (39,0) [24,2; 55,5]	7/39 (17,9) [7,5; 33,5]	2,93 [1,04; 8,20]	2,17 [1,00; 4,71]	21,1 [-0,6; 42,8]	0,0491
<i>Rückenschmerzen</i>	3/41 (7,3) [1,5; 19,9]	4/39 (10,3) [2,9; 24,2]	0,69 [0,14; 3,31]	0,71 [0,17; 2,99]	-2,9 [-17,9; 12,0]	0,7087

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

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Ecilizumab	Pegcetacoplan vs. Ecilizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a [95 %-KI]		OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p-Wert ^b
Erkrankungen des Nervensystems						
<i>Jegliche UE</i>	6/41 (14,6) [5,6; 29,2]	12/39 (30,8) [17,0; 47,6]	0,39 [0,13; 1,16]	0,48 [0,20; 1,14]	-16,1 [-36,7; 4,4]	0,1104
<i>Schwindelgefühl</i>	1/41 (2,4) [0,1; 12,9]	4/39 (10,3) [2,9; 24,2]	0,22 [0,02; 2,05]	0,24 [0,03; 2,04]	-7,8 [-20,9; 5,3]	0,1954
<i>Kopfschmerzen</i>	3/41 (7,3) [1,5; 19,9]	9/39 (23,1) [11,1; 39,3]	0,26 [0,07; 1,06]	0,32 [0,09; 1,09]	-15,8 [-33,7; 2,2]	0,0633
Psychiatrische Erkrankungen						
<i>Jegliche UE</i>	2/41 (4,9) [0,6; 16,5]	5/39 (12,8) [4,3; 27,4]	0,35 [0,06; 1,91]	0,38 [0,08; 1,85]	-7,9 [-22,8; 7,0]	0,2578
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
<i>Jegliche UE</i>	1/41 (2,4) [0,1; 12,9]	7/39 (17,9) [7,5; 33,5]	0,11 [0,01; 0,98]	0,14 [0,02; 1,05]	-15,5 [-30,9; -0,1]	0,0272
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
<i>Jegliche UE</i>	3/41 (7,3) [1,5; 19,9]	6/39 (15,4) [5,9; 30,5]	0,43 [0,10; 1,87]	0,48 [0,13; 1,77]	-8,1 [-24,4; 8,3]	0,3056
Gefäßerkrankungen						
<i>Jegliche UE</i>	5/41 (12,2) [4,1; 26,2]	2/39 (5,1) [0,6; 17,3]	2,57 [0,47; 14,10]	2,38 [0,49; 11,55]	7,1 [-7,6; 21,7]	0,4327

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

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Ecilizumab	Pegcetacoplan vs. Ecilizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a [95 %-KI]		OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p-Wert ^b
Datenschnitt 06.11.2020						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Jegliche UE	8/41 (19,5) [8,8; 34,9]	19/39 (48,7) [32,4; 65,2]	0,26 [0,09; 0,69]	0,40 [0,20; 0,81]	-29,2 [-51,5; -6,9]	0,0089
Anämie	0/41 (0,0) [0,0; 8,6]	6/39 (15,4) [5,9; 30,5]	0,06 [0,00; 1,14]	0,07 [0,00; 1,26]	-15,4 [-29,2; -1,6]	0,0109
Hämolyse	5/41 (12,2) [4,1; 26,2]	10/39 (25,6) [13,0; 42,1]	0,40 [0,12; 1,31]	0,48 [0,18; 1,27]	-13,4 [-32,9; 6,0]	0,1570
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Jegliche UE	15/41 (36,6) [22,1; 53,1]	13/39 (33,3) [19,1; 50,2]	1,15 [0,46; 2,90]	1,10 [0,60; 2,00]	3,3 [-20,1; 26,6]	0,8173
Abdominalschmerz	4/41 (9,8) [2,7; 23,1]	4/39 (10,3) [2,9; 24,2]	0,95 [0,22; 4,08]	0,95 [0,26; 3,54]	-0,5 [-16,2; 15,2]	1,0000
Diarrhö	9/41 (22,0) [10,6; 37,6]	2/39 (5,1) [0,6; 17,3]	5,20 [1,05; 25,86]	4,28 [0,99; 18,58]	16,8 [-0,1; 33,8]	0,0485
Erbrechen	0/41 (0,0) [0,0; 8,6]	4/39 (10,3) [2,9; 24,2]	0,10 [0,00; 1,83]	0,11 [0,01; 1,90]	-10,3 [-22,3; 1,8]	0,0520
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Jegliche UE	22/41 (53,7) [37,4; 69,3]	14/39 (35,9) [21,2; 52,8]	2,07 [0,84; 5,07]	1,49 [0,90; 2,48]	17,8 [-6,2; 41,7]	0,1225
Asthenie	3/41 (7,3) [1,5; 19,9]	5/39 (12,8) [4,3; 27,4]	0,54 [0,12; 2,42]	0,57 [0,15; 2,23]	-5,5 [-21,2; 10,2]	0,4764

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

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Ecilizumab	Pegcetacoplan vs. Ecilizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a [95 %-KI]		OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p-Wert ^b
<i>Fatigue</i>	2/41 (4,9) [0,6; 16,5]	6/39 (15,4) [5,9; 30,5]	0,28 [0,05; 1,49]	0,32 [0,07; 1,48]	-10,5 [-26,1; 5,1]	0,1497
<i>Erythem an der Injektionsstelle</i>	7/41 (17,1) [7,2; 32,1]	0/39 (0,0) [0,0; 9,0]	17,17 [0,95; 311,78]	14,29 [0,84; 242,02]	17,1 [3,1; 31,1]	0,0119
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>						
<i>Jegliche UE</i>	12/41 (29,3) [16,1; 45,5]	11/39 (28,2) [15,0; 44,9]	1,05 [0,40; 2,78]	1,04 [0,52; 2,07]	1,1 [-21,3; 23,4]	1,0000
<i>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i>						
<i>Jegliche UE</i>	8/41 (19,5) [8,8; 34,9]	1/39 (2,6) [0,1; 13,5]	9,21 [1,09; 77,56]	7,61 [1,00; 58,06]	16,9 [1,3; 32,6]	0,0294
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>						
<i>Jegliche UE</i>	3/41 (7,3) [1,5; 19,9]	5/39 (12,8) [4,3; 27,4]	0,54 [0,12; 2,42]	0,57 [0,15; 2,23]	-5,5 [-21,2; 10,2]	0,4764
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>						
<i>Jegliche UE</i>	15/41 (36,6) [22,1; 53,1]	9/39 (23,1) [11,1; 39,3]	1,92 [0,72; 5,12]	1,59 [0,79; 3,19]	13,5 [-8,8; 35,8]	0,2271
<i>Rückenschmerzen</i>	3/41 (7,3) [1,5; 19,9]	4/39 (10,3) [2,9; 24,2]	0,69 [0,14; 3,31]	0,71 [0,17; 2,99]	-2,9 [-17,9; 12,0]	0,7087

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

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Ecilizumab	Pegcetacoplan vs. Ecilizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a [95 %-KI]		OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p-Wert ^b
Erkrankungen des Nervensystems						
<i>Jegliche UE</i>	7/41 (17,1) [7,2; 32,1]	14/39 (35,9) [21,2; 52,8]	0,37 [0,13; 1,04]	0,48 [0,21; 1,05]	-18,8 [-40,3; 2,6]	0,0759
<i>Schwindelgefühl</i>	1/41 (2,4) [0,1; 12,9]	5/39 (12,8) [4,3; 27,4]	0,17 [0,02; 1,53]	0,19 [0,02; 1,56]	-10,4 [-24,4; 3,6]	0,1044
<i>Kopfschmerzen</i>	2/41 (4,9) [0,6; 16,5]	9/39 (23,1) [11,1; 39,3]	0,17 [0,03; 0,85]	0,21 [0,05; 0,92]	-18,2 [-35,5; -0,9]	0,0237
Psychiatrische Erkrankungen						
<i>Jegliche UE</i>	2/41 (4,9) [0,6; 16,5]	5/39 (12,8) [4,3; 27,4]	0,35 [0,06; 1,91]	0,38 [0,08; 1,85]	-7,9 [-22,8; 7,0]	0,2578
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
<i>Jegliche UE</i>	1/41 (2,4) [0,1; 12,9]	8/39 (20,5) [9,3; 36,5]	0,10 [0,01; 0,82]	0,12 [0,02; 0,91]	-18,1 [-34,1; -2,0]	0,0133
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
<i>Jegliche UE</i>	2/41 (4,9) [0,6; 16,5]	8/39 (20,5) [9,3; 36,5]	0,20 [0,04; 1,00]	0,24 [0,05; 1,05]	-15,6 [-32,4; 1,2]	0,0453
a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Während der 4-wöchigen kombinierten *Run-In-Phase* traten keine signifikanten Unterschiede in den *Jeglichen UE nach SOC und PT* zwischen den Behandlungsarmen auf. Effektunterschiede zu Beginn der *RCP* können somit ausgeschlossen werden (Anhang 4-G).

Zum Datenschnitt vom 24.02.2020 zeigte sich für die folgenden *Jeglichen UE nach SOC und PT* ein signifikanter Behandlungsvorteil von Pegcetacoplan gegenüber Eculizumab: *SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* (RR = 0,42 [0,19; 0,90]; p = 0,0258), *PT Anämie* aus der *SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* (RR = 0,09 [0,00; 1,52]; p = 0,0239) und *SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege* (RR = 0,14 [0,02; 1,05]; p = 0,0272) (Tabelle 4-62).

Demgegenüber traten zum Datenschnitt vom 24.02.2020 in den folgenden *Jeglichen UE nach SOC und PT* signifikant mehr *Unerwünschte Ereignisse* unter Behandlung mit Pegcetacoplan als unter Behandlung mit Eculizumab auf: *PT Diarrhö* aus der *SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* (RR = 8,56 [1,14; 64,47]; p = 0,0146), *PT Erythem an der Injektionsstelle* aus der *SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* (RR = 14,29 [0,84; 242,02]; p = 0,0119) und *SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen* (RR = 2,17 [1,00; 4,71]; p = 0,0491) (Tabelle 4-62). Bei den *Jeglichen UE* der *PT Diarrhö* und *PT Erythem an der Injektionsstelle* handelte es sich ausschließlich um *Milde UE* [7]. Auch für die *SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen* wurden nur *Milde UE* oder *Moderate UE* berichtet. Somit handelt es sich bei den *Jeglichen UE*, die häufiger unter Behandlung mit Pegcetacoplan aufgetreten sind, um nicht schwerwiegende und gut behandelbare Ereignisse.

Zum Datenschnitt vom 06.11.2020 zeigte sich für die folgenden *Jeglichen UE nach SOC und PT* ein signifikanter Behandlungsvorteil von Pegcetacoplan gegenüber Eculizumab: *SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* (RR = 0,40 [0,20; 0,81]; p = 0,0089), *PT Anämie* aus der *SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* (RR = 0,07 [0,00; 1,26]; p = 0,0109), *PT Kopfschmerzen* aus der *SOC Erkrankungen des Nervensystems* (RR = 0,21 [0,05; 0,92]; p = 0,0237), *SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege* (RR = 0,12 [0,02; 0,91]; p = 0,0133) und *SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* (RR = 0,24 [0,05; 1,05]; p = 0,0453) (Tabelle 4-62). Demgegenüber traten zum Datenschnitt vom 06.11.2020 in den folgenden *Jeglichen UE nach SOC und PT* signifikant mehr *Unerwünschte Ereignisse* unter Behandlung mit Pegcetacoplan als unter Behandlung mit Eculizumab auf: *PT Diarrhö* aus der *SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* (RR = 4,28 [0,99; 18,58]; p = 0,0485), *PT Erythem an der Injektionsstelle* aus der *SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* (RR = 14,29 [0,84; 242,02]; p = 0,0119) und *SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* (RR = 7,61 [1,00; 58,06]; p = 0,0294) (Tabelle 4-62) [7].

Bei den *Jeglichen UE* der *PT Diarrhö* und *PT Erythem an der Injektionsstelle* handelte es sich ausschließlich um *Milde UE*. Auch für die *SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen* wurden nur *Milde UE* oder *Moderate UE* berichtet. Somit handelte es sich bei den *Jeglichen UE*, die häufiger im unter Behandlung mit Pegcetacoplan aufgetretenen sind, um nicht schwerwiegende und gut behandelbare Ereignisse.

Die Ergebnisse der *OLP* werden für Patienten, die in der *RCP* auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, in Tabelle 4-63 und für Patienten, die in der *RCP* auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, in Tabelle 4-64 dargestellt.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für *Unerwünschte Ereignisse – Jegliche UE nach SOC und PT mit einer Inzidenz ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm* in der *OLP* für Patienten, die in der *RCP* auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEGASUS (APL2-302)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a [95 %-KI]
Datenschnitt 06.11.2020	
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	
<i>Jegliche UE</i>	10/38 (26,3) [13,4; 43,1]
<i>Hämolyse</i>	7/38 (18,4) [7,7; 34,3]
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
<i>Jegliche UE</i>	12/38 (31,6) [17,5; 48,7]
<i>Diarrhö</i>	6/38 (15,8) [6,0; 31,3]
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	
<i>Jegliche UE</i>	16/38 (42,1) [26,3; 59,2]
<i>Asthenie</i>	4/38 (10,5) [2,9; 24,8]
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	
<i>Jegliche UE</i>	5/38 (13,2) [4,4; 28,1]
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	
<i>Jegliche UE</i>	22/38 (57,9) [40,8; 73,7]
<i>Nasopharyngitis</i>	6/38 (15,8) [6,0; 31,3]
<i>Oraler Herpes</i>	5/38 (13,2) [4,4; 28,1]

PEGASUS (APL2-302)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a [95 %-KI]
<i>Bakterielle Infektion der oberen Atemwege</i>	5/38 (13,2) [4,4; 28,1]
<i>Infektion des Urogenitaltrakts</i>	4/38 (10,5) [2,9; 24,8]
Untersuchungen	
<i>Jegliche UE</i>	4/38 (10,5) [2,9; 24,8]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
<i>Jegliche UE</i>	4/38 (10,5) [2,9; 24,8]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
<i>Jegliche UE</i>	4/38 (10,5) [2,9; 24,8]
Erkrankungen des Nervensystems	
<i>Jegliche UE</i>	8/38 (21,1) [9,6; 37,3]
<i>Kopfschmerzen</i>	5/38 (13,2) [4,4; 28,1]
Psychiatrische Erkrankungen	
<i>Jegliche UE</i>	4/38 (10,5) [2,9; 24,8]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
<i>Jegliche UE</i>	6/38 (15,8) [6,0; 31,3]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
<i>Jegliche UE</i>	10/38 (26,3) [13,4; 43,1]
<i>Husten</i>	5/38 (13,2) [4,4; 28,1]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
<i>Jegliche UE</i>	5/38 (13,2) [4,4; 28,1]
a: Analysepopulation: Patienten, die in die OLP eingetreten sind und während der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bei Patienten, die bereits in der *RCP* auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden und während der *OLP* weiterhin Pegcetacoplan erhielten, traten in der *OLP* am häufigsten *Unerwünschte Ereignisse* der *SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* (57,9 %), *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* (42,1 %), *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* (31,6 %), *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* (26,3 %) sowie *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* (26,3 %) auf (Tabelle 4-63).

Bei den beobachteten *Unerwünschten Ereignissen* handelt es sich maßgeblich um nicht schwerwiegende Nebenwirkungen (Tabelle 4-66 und Tabelle 4-69). Die Anzahl an *Unerwünschten Ereignissen*, die über die 32-wöchige *OLP* berichtet wurde, ist vergleichbar mit der Anzahl an *Unerwünschten Ereignissen*, die in der *RCP* auftraten. Die Ergebnisse zu *Jeglichen UE nach SOC und PT* für Patienten, die auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, weisen zusammenfassend darauf hin, dass eine Behandlung mit Pegcetacoplan langfristig nicht mit einem erhöhten Schadenspotential verbunden ist.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für *Unerwünschte Ereignisse – Jegliche UE nach SOC und PT mit einer Inzidenz ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm* in der *OLP* für Patienten, die in der *RCP* auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEGASUS (APL2-302)	Run-In-Phase (Kombinations- therapie, 4 Wochen)	RCP (Monotherapie Eculizumab, 16 Wochen)	OLP Run-In-Time (Kombinations- therapie, 4 Wochen)	OLP (Monotherapie Pegcetacoplan, 16 Wochen)
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a [95 %-KI]			
Datenschnitt 06.11.2020				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
Jegliche UE	/	18/36 (50,0) [32,9; 67,1]	/	10/36 (27,8) [14,2; 45,2]
Anämie	/	6/36 (16,7) [6,4; 32,8]	/	/
Hämolyse	/	9/36 (25,0) [12,1; 42,2]	/	5/36 (13,9) [4,7; 29,5]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				
Jegliche UE	6/36 (16,7) [6,4; 32,8]	13/36 (36,1) [20,8; 53,8]	5/36 (13,9) [4,7; 29,5]	9/36 (25,0) [12,1; 42,2]
Diarrhö	/	/	/	4/36 (11,1) [3,1; 26,1]
Abdominalschmerz	/	4/36 (11,1) [3,1; 26,1]	/	/
Erbrechen	/	4/36 (11,1) [3,1; 26,1]	/	/

PEGASUS (APL2-302)	Run-In-Phase (Kombinations- therapie, 4 Wochen)	RCP (Monotherapie Eculizumab, 16 Wochen)	OLP Run-In-Time (Kombinations- therapie, 4 Wochen)	OLP (Monotherapie Pegcetacoplan, 16 Wochen)
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a [95 %-KI]			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				
Jegliche UE	23/36 (63,9) [46,2; 79,2]	14/36 (38,9) [23,1; 56,5]	9/36 (25,0) [12,1; 42,2]	20/36 (55,6) [38,1; 72,1]
Fatigue	4/36 (11,1) [3,1; 26,1]	6/36 (16,7) [6,4; 32,8]	/	4/36 (11,1) [3,1; 26,1]
Erythem an der Injektionsstelle	15/36 (41,7) [25,5; 59,2]	/	7/36 (19,4) [8,2; 36,0]	6/36 (16,7) [6,4; 32,8]
Jucken an der Injektionsstelle	6/36 (16,7) [6,4; 32,8]	/	/	/
Fieber	4/36 (11,1) [3,1; 26,1]	/	/	/
Asthenie	/	5/36 (13,9) [4,7; 29,5]	/	/
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Jegliche UE	5/36 (13,9) [4,7; 29,5]	10/36 (27,8) [14,2; 45,2]	4/36 (11,1) [3,1; 26,1]	16/36 (44,4) [27,9; 61,9]
Nasopharyngitis	/	/	/	6/36 (16,7) [6,4; 32,8]
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen				
Jegliche UE	/	/	/	5/36 (13,9) [4,7; 29,5]
Untersuchungen				
Jegliche UE	/	/	4/36 (11,1) [3,1; 26,1]	7/36 (13,9) [4,7; 29,5]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
Jegliche UE	/	4/36 (11,1) [3,1; 26,1]	/	/
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen				
Jegliche UE	/	9/36 (25,0) [12,1; 42,2]	4/36 (11,1) [3,1; 26,1]	4/36 (11,1) [3,1; 26,1]
Rückenschmerzen	/	4/36 (11,1) [3,1; 26,1]	/	/
Erkrankungen des Nervensystems				
Jegliche UE	8/36 (22,2) [10,1; 39,2]	13/36 (36,1) [20,8; 53,8]	/	4/36 (11,1) [3,1; 26,1]

PEGASUS (APL2-302)	<i>Run-In-Phase (Kombinations- therapie, 4 Wochen)</i>	<i>RCP (Monotherapie Eculizumab, 16 Wochen)</i>	<i>OLP Run-In-Time (Kombinations- therapie, 4 Wochen)</i>	<i>OLP (Monotherapie Pegcetacoplan, 16 Wochen)</i>
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a [95 %-KI]			
<i>Kopfschmerzen</i>	5/36 (13,9) [4,7; 29,5]	8/36 (22,2) [10,1; 39,2]	/	/
<i>Schwindelgefühl</i>	/	4/36 (11,1) [3,1; 26,1]	/	/
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>				
<i>Jegliche UE</i>	/	5/36 (13,9) [4,7; 29,5]	/	/
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>				
<i>Jegliche UE</i>	/	8/36 (22,2) [10,1; 39,2]	/	/
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>				
<i>Jegliche UE</i>	/	8/36 (22,2) [10,1; 39,2]	/	10/36 (27,8) [14,2; 45,2]
<i>Husten</i>	/	/	/	4/36 (11,1) [3,1; 26,1]
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>				
<i>Jegliche UE</i>	5/36 (13,9) [4,7; 29,5]	/	/	6/36 (16,7) [6,4; 32,8]
a: Analysepopulation: Patienten, die in die <i>OLP</i> eingetreten sind und während der <i>RCP</i> auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Bei Patienten, die in der *RCP* Eculizumab erhielten und anschließend in der *OLP* auf die Monotherapie mit Pegcetacoplan umgestellt wurden, traten während der *OLP* über einen Zeitraum von 16 Wochen am häufigsten *Unerwünschte Ereignisse* der *SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* sowie *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* auf (Tabelle 4-64). Es wurden unter Behandlung mit Eculizumab in der *RCP* mehr *Unerwünschte Ereignisse* des *PT Hämolyse* (16,7 %) und des *PT Anämie* (25,0 %) berichtet als unter Behandlung mit Pegcetacoplan in der *OLP* (*PT Hämolyse*: 0 %; *PT Anämie* 13,9 %). Allerdings wurden nach Umstellung der Behandlung auf Pegcetacoplan in der *OLP* auch mehr *Unerwünschte Ereignisse* des *PT Erythem an der Injektionsstelle* (16,7 %), des *PT Diarrhö* (11,1 %) und der *SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* (44,4 %) beobachtet als unter Behandlung mit Eculizumab in der *RCP* (*PT Erythem an der Injektionsstelle*: 0 %; *PT Diarrhö*: 0 %; *SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen*: 27,8 %).

Das vermehrte Auftreten von *Unerwünschten Ereignissen* der *SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* bei Patienten, die nach einer 16-wöchigen Behandlung mit Eculizumab auf die Behandlung mit Pegcetacoplan umgestellt wurden, spiegelt sich nicht in den Ergebnissen des direkten Vergleichs zwischen Pegcetacoplan und Eculizumab aus der *RCP* wider. Während der *RCP* zeigten sich zu den Datenschnitten vom 24.02.2020 und 06.11.2020 bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen* keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Maßgeblich handelt es sich bei den beobachteten *Unerwünschten Ereignissen* während der *OLP* um nicht schwerwiegende Nebenwirkungen (vgl. Tabelle 4-67 und Tabelle 4-70). Die Ergebnisse zu *Jeglichen UE nach SOC und PT* für Patienten, die in der *RCP* auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, weisen darauf hin, dass es nach Umstellung der Therapie auf die Behandlung mit Pegcetacoplan nicht zu einem verstärkten Auftreten von *Unerwünschten Ereignissen* kommt und Pegcetacoplan somit nicht mit einem erhöhten Schadenspotential verbunden ist.

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

Tabelle 4-65: Ergebnisse für *Unerwünschte Ereignisse – Schwere UE nach SOC und PT mit einer Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel*

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Ecilizumab	Pegcetacoplan vs. Ecilizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a [95 %-KI]		OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p-Wert ^b
Datenschnitt 24.02.2020						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Jegliche UE	3/41 (7,3) [0,0; 16,5]	4/39 (10,3) [0,0; 21,1]	0,69 [0,14; 3,31]	0,71 [0,17; 2,99]	-2,9 [-17,9; 12,0]	0,7087
Hämolyse	2/41 (4,9) [0,0; 12,7]	2/39 (5,1) [0,0; 13,3]	0,95 [0,13; 7,09]	0,95 [0,14; 6,43]	-0,3 [-12,3; 11,8]	1,0000
Datenschnitt 06.11.2020						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Jegliche UE	3/41 (7,3) [0,0; 16,5]	4/39 (10,3) [0,0; 21,1]	0,69 [0,14; 3,31]	0,71 [0,17; 2,99]	-2,9 [-17,9; 12,0]	0,7087
Hämolyse	2/41 (4,9) [0,0; 12,7]	2/39 (5,1) [0,0; 13,3]	0,95 [0,13; 7,09]	0,95 [0,14; 6,43]	-0,3 [-12,3; 11,8]	1,0000
a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Während der 4-wöchigen kombinierten *Run-In-Phase* traten keine *Schweren UE nach SOC und PT mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm* auf. Effektunterschiede zu Beginn der *RCP* können somit ausgeschlossen werden.

Zu den Datenschnitten vom 24.02.2020 und 06.11.2020 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Schwere UE nach SOC und PT mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm* keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Pegcetacoplan-Arm und dem Eculizumab-Arm.

Die Ergebnisse der *OLP* werden für Patienten, die in der *RCP* auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, in Tabelle 4-66 und für Patienten, die in der *RCP* auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, in Tabelle 4-67 dargestellt.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für *Unerwünschte Ereignisse – Schwere UE nach SOC und PT mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm* in der *OLP* für Patienten, die in der *RCP* auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEGASUS (APL2-302)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a [95 %-KI]
Datenschnitt 06.11.2020	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Jegliche UE	6/38 (15,8) [6,0; 31,3]
Hämolyse	4/38 (10,5) [2,9; 24,8]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Jegliche UE	4/38 (10,5) [2,9; 24,8]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Jegliche UE	3/38 (7,9) [1,7; 21,4]
Akute Nierenschädigung	3/38 (7,9) [1,7; 21,4]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Jegliche UE	2/38 (5,3) [0,6; 17,7]
a: Analysepopulation: Patienten, die in die <i>OLP</i> eingetreten sind und während der <i>RCP</i> auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bei Patienten, die bereits in der *RCP* auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden und während der *OLP* weiterhin Pegcetacoplan erhielten, traten in der *OLP* am häufigsten *Schwere UE der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* (15,8 %), *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* (10,5 %), *Erkrankungen der Nieren und Harnwege* (7,9 %) sowie *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* (5,3 %) auf (Tabelle 4-66).

Die Ergebnisse zu den schweren Nebenwirkungen weisen zusammenfassend darauf hin, dass während der *OLP* nur bei wenigen Patienten *Schwere UE* aufgetreten sind. Pegcetacoplan ist daher nicht mit einem erhöhten Schadenspotential verbunden.

Tabelle 4-67: Ergebnisse für *Unerwünschte Ereignisse – Schwere UE nach SOC und PT mit einer Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm* in der *OLP* für Patienten, die in der *RCP* auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEGASUS (APL2-302)	Run-In-Phase (Kombinations- therapie, 4 Wochen) ^b	RCP (Monotherapie Eculizumab, 16 Wochen)	OLP Run-In-Time (Kombinations- therapie, 4 Wochen) ^b	OLP (Monotherapie Pegcetacoplan, 16 Wochen)
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a [95 %-KI]			
Datenschnitt 06.11.2020				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				
Jegliche UE	/	4/36 (11,1) [3,1; 26,1]	/	3/36 (8,3) [1,8; 22,5]
Hämolyse	/	2/36 (5,6) [0,7; 18,7]	/	3/36 (8,3) [1,8; 22,5]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				
Jegliche UE	/	/	/	2/36 (5,6) [0,7; 18,7]
Untersuchungen				
Jegliche UE	/	/	/	2/36 (5,6) [0,7; 18,7]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Jegliche UE	/	/	/	2/36 (5,6) [0,7; 18,7]

a: Analysepopulation: Patienten, die in die OLP eingetreten sind und während der RCP auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden.

b: Während der Run-In-Phase und OLP Run-In-Time traten keine Ereignisse auf, darum wurden für diese Studienphasen keine Datenoutputs für das Nachberechnungsdokument erzeugt.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei Patienten, die in der *RCP* Eculizumab erhielten und anschließend in der *OLP* auf die Monotherapie mit Pegcetacoplan umgestellt wurden, traten während *OLP* über einen Zeitraum von 16 Wochen am häufigsten *Schwere UE* der *SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Untersuchungen* sowie *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* auf (Tabelle 4-67). *Schwere UE* des *PT Hämolyse* traten mit einer vergleichbaren Häufigkeit unter Behandlung mit Eculizumab in der *RCP* (5,6 %) und unter Behandlung mit Pegcetacoplan in der *OLP* (8,3 %) auf. Allerdings wurden nach Umstellung der Behandlung auf Pegcetacoplan in der *OLP* mehr *Schwere UE* der *SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen* (5,6 %) beobachtet als unter Behandlung mit Eculizumab in der *RCP* (0 %).

Die Ergebnisse zu *Schweren UE nach SOC und PT* für Patienten, die in der *RCP* auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, weisen darauf hin, dass es nach Umstellung der Therapie auf die Behandlung mit Pegcetacoplan nicht zu einem verstärkten Auftreten von *Schweren UE* kommt und Pegcetacoplan somit nicht mit einem erhöhten Schadenspotential verbunden ist.

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

Tabelle 4-68: Ergebnisse für *Unerwünschte Ereignisse – SUE nach SOC und PT mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm – aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel*

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a [95 %-KI]		OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p-Wert ^b
Datenschnitt 24.02.2020						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Jegliche UE	2/41 (4,9) [0,0; 12,7]	4/39 (10,3) [0,0; 21,1]	0,45 [0,08; 2,60]	0,48 [0,09; 2,45]	-5,4 [-19,5; 8,7]	0,4261
Anämie	0/41 (0,0) [0,0; 1,2]	2/39 (5,1) [0,0; 13,3]	0,18 [0,01; 3,89]	0,19 [0,01; 3,85]	-5,1 [-14,6; 4,3]	0,2345
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Jegliche UE	1/41 (2,4) [0,0; 8,4]	2/39 (5,1) [0,0; 13,3]	0,46 [0,04; 5,32]	0,48 [0,04; 5,04]	-2,7 [-13,6; 8,2]	0,6108
Datenschnitt 06.11.2020						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Jegliche UE	2/41 (4,9) [0,0; 12,7]	4/39 (10,3) [0,0; 21,1]	0,45 [0,08; 2,60]	0,48 [0,09; 2,45]	-5,4 [-19,5; 8,7]	0,4261
Anämie	0/41 (0,0) [0,0; 1,2]	2/39 (5,1) [0,0; 13,3]	0,18 [0,01; 3,89]	0,19 [0,01; 3,85]	-5,1 [-14,6; 4,3]	0,2345
a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Während der 4-wöchigen kombinierten *Run-In-Phase* traten keine *SUE nach SOC und PT* auf. Effektunterschiede zu Beginn der *RCP* können somit ausgeschlossen werden.

Zu den Datenschnitten vom 24.02.2020 und 06.11.2020 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *SUE nach SOC und PT* keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Pegcetacoplan-Arm und dem Eculizumab-Arm.

Die Ergebnisse der *OLP* werden für Patienten, die in der *RCP* auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, in Tabelle 4-69 und für Patienten, die in der *RCP* auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, in Tabelle 4-70 dargestellt.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für *Unerwünschte Ereignisse – SUE nach SOC und PT mit einer Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm* in der *OLP* für Patienten, die in der *RCP* auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a [95 %-KI]
Datenschnitt 06.11.2020	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Jegliche UE	3/38 (7,9) [1,7; 21,4]
Hämolyse	2/38 (5,3) [0,6; 17,7]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Jegliche UE	4/38 (10,5) [2,9; 24,8]
a: Analysepopulation: Patienten, die in die <i>OLP</i> eingetreten sind und während der <i>RCP</i> auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden.	
Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9].	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Bei Patienten, die bereits in der *RCP* auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden und während der *OLP* weiterhin Pegcetacoplan erhielten, traten in der *OLP* am häufigsten *SUE* der *SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* (7,9 %) sowie *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* (10,5 %) auf (Tabelle 4-69). Bei zwei Patienten (5,3 %) traten während der *OLP* *SUE* des *PT Hämolyse* auf.

Die Ergebnisse zu den schwerwiegenden Nebenwirkungen weisen zusammenfassend darauf hin, dass während der *OLP* nur bei wenigen Patienten *SUE* aufgetreten sind. Pegcetacoplan ist daher nicht mit einem erhöhten Schadenspotential verbunden.

Tabelle 4-70: Ergebnisse für *Unerwünschte Ereignisse – SUE nach SOC und PT mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm* in der OLP für Patienten, die in der RCP auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEGASUS (APL2-302)	<i>Run-In-Phase (Kombinations- therapie, 4 Wochen)^b</i>	<i>RCP (Monotherapie Eculizumab, 16 Wochen)</i>	<i>OLP Run-In- Time (Kombinations- therapie, 4 Wochen)^b</i>	<i>OLP (Monotherapie Pegcetacoplan, 16 Wochen)</i>
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a [95 %-KI]			
Datenschnitt 06.11.2020				
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>				
<i>Jegliche UE</i>	/	4/36 (11,1) [3,1; 26,1]	/	/
<i>Anämie</i>	/	2/36 (5,6) [0,7; 18,7]	/	/
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>				
<i>Jegliche UE</i>	/	/	/	3/36 (8,3) [1,8; 22,5]
<i>Gastroenteritis</i>	/	/	/	2/36 (5,6) [0,7; 18,7]

a: Analysepopulation: Patienten, die in die *OLP* eingetreten sind und während der *RCP* auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden.

b: Während der *Run-In-Phase* und *OLP Run-In-Time* traten keine Ereignisse auf, darum wurden für diese Studienphasen keine Datenoutputs für das Nachberechnungsdokument erzeugt.

Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei Patienten, die in der RCP Eculizumab erhielten und anschließend in der OLP auf die Monotherapie mit Pegcetacoplan umgestellt wurden, traten während OLP über einen Zeitraum von 16 Wochen am häufigsten SUE der SOC *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* sowie *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* auf (Tabelle 4-70). Es wurden unter Behandlung mit Eculizumab in der RCP mehr SUE des PT *Anämie* (5,6 %) berichtet als unter Behandlung mit Pegcetacoplan in der OLP (PT *Anämie* 0,0 %). Allerdings wurden nach Umstellung der Behandlung auf Pegcetacoplan in der OLP auch mehr SUE der SOC *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* (8,3 %) beobachtet als unter Behandlung mit Eculizumab in der RCP (0 %).

Die Ergebnisse zu SUE nach SOC und PT für Patienten, die in der RCP auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, weisen darauf hin, dass es nach Umstellung der Therapie auf die Behandlung mit Pegcetacoplan nicht zu einem verstärkten Auftreten von SUE kommt und Pegcetacoplan somit nicht mit einem erhöhten Schadenspotential verbunden ist.

UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten

Während der 4-wöchigen kombinierten *Run-In-Phase* traten keine *UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten*, auf. Effektunterschiede zu Beginn der *RCP* können somit ausgeschlossen werden.

Zum Datenschnitt vom 24.02.2020 und 06.11.2020 zeigte sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten*, dass drei Patienten (7,3 %) im Pegcetacoplan-Arm die Studienmedikation aufgrund des *PT Hämolyse* aus der *SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* abbrachen. Im Eculizumab-Arm brach kein Patient die Behandlung mit der Studienmedikation ab [9].

Während der *OLP* brachen drei Patienten, die in der *RCP* auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, die Studienmedikation ab. Gründe für den Abbruch waren: *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* (n = 1), *Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)* (n = 1) sowie *Infektionen und parasitäre Erkrankungen* (n = 1). Von den Patienten, die in der *RCP* auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, brachen fünf Patienten die Studienmedikation während der *OLP* ab. Gründe für den Abbruch waren: *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* (n = 3), *Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)* (n = 1) sowie *Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums* (n = 1) [8].

UE, die zum Tod führten

Während der 4-wöchigen kombinierten *Run-In-Phase* traten keine *UE, die zum Tod führten*, auf. Effektunterschiede zu Beginn der *RCP* können somit ausgeschlossen werden.

Zu den Datenschnitten vom 24.02.2020 und 06.11.2020 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *UE, die zum Tod führten* keine Ereignisse in einem der beiden Behandlungsarme [8].

Während der *OLP* trat bei Patienten, die in der *RCP* auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, ein Ereignis (2,6 %) auf, dass zum Tod des Patienten führte. Bei dem *UE, das zum Tod führte* handelte es sich um eine SARS-Cov2-Infektion. Für Patienten, die in der *RCP* auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, traten keine Ereignisse (0 %) auf [8].

4.3.1.3.1.3.4 UE von besonderem Interesse – RCT

In der PEGASUS-Studie werden die UE von besonderem Interesse *Infektionen und Parasitäre Erkrankungen* (Tabelle 4-71), *Reaktionen an der Injektionsstelle* (Tabelle 4-72) und *Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion* (Tabelle 4-73) dargestellt.

Tabelle 4-71: Ergebnisse für *Unerwünschte Ereignisse – UE von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Ecilizumab	Pegcetacoplan vs. Ecilizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a [95 %-KI]		OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p-Wert ^b
Datenschnitt 24.02.2020						
<i>Jegliche UE^c</i>	12/41 (29,3) [16,1; 45,5]	10/39 (25,6) [13,0; 42,1]	1,20 [0,45; 3,21]	1,14 [0,56; 2,33]	3,6 [-18,4; 25,7]	0,8045
<i>Milde UE</i>	11/41 (26,8) [14,2; 42,9]	5/39 (12,8) [4,3; 27,4]	2,49 [0,78; 8,00]	2,09 [0,80; 5,48]	14,0 [-5,6; 33,7]	0,1636
<i>Moderate UE</i>	3/41 (7,3) [1,5; 19,9]	5/39 (12,8) [4,3; 27,4]	0,54 [0,12; 2,42]	0,57 [0,15; 2,23]	-5,5 [-21,2; 10,2]	0,4764
<i>Schwere UE</i>	1/41 (2,4) [0,1; 12,9]	0/39 (0,0) [0,0; 9,0]	2,93 [0,12; 74,00]	2,86 [0,12; 68,10]	2,4 [-4,8; 9,7]	1,0000
<i>SUE</i>	2/41 (4,9) [0,6; 16,5]	0/39 (0,0) [0,0; 9,0]	5,00 [0,23; 107,52]	4,76 [0,24; 96,16]	4,9 [-4,2; 14,0]	0,4940
Datenschnitt 06.11.2020						
<i>Jegliche UE^c</i>	12/41 (29,3) [16,1; 45,5]	11/39 (28,2) [15,0; 44,9]	1,05 [0,40; 2,78]	1,04 [0,52; 2,07]	1,1 [-21,3; 23,4]	1,0000
<i>Milde UE</i>	12/41 (29,3) [16,1; 45,5]	6/39 (15,4) [5,9; 30,5]	2,28 [0,76; 6,83]	1,90 [0,79; 4,57]	13,9 [-6,6; 34,3]	0,1829
<i>Moderate UE</i>	3/41 (7,3) [1,5; 19,9]	6/39 (15,4) [5,9; 30,5]	0,43 [0,10; 1,87]	0,48 [0,13; 1,77]	-8,1 [-24,4; 8,3]	0,3056

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

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Ecilizumab	Pegcetacoplan vs. Ecilizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a [95 %-KI]		OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p-Wert ^b
<i>Schwere UE</i>	1/41 (2,4) [0,1; 12,9]	0/39 (0,0) [0,0; 9,0]	2,93 [0,12; 74,00]	2,86 [0,12; 68,10]	2,4 [-4,8; 9,7]	1,0000
<i>SUE</i>	2/41 (4,9) [0,6; 16,5]	0/39 (0,0) [0,0; 9,0]	5,00 [0,23; 107,52]	4,76 [0,24; 96,16]	4,9 [-4,2; 14,0]	0,4940
a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. c: Wenn bei einem Patienten mehrere <i>Unerwünschte Ereignisse</i> unterschiedlichen Schweregrades auftraten, waren Mehrfachzählungen für die einzelnen Schweregrade des <i>UE von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> möglich. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Während der 4-wöchigen kombinierten *Run-In-Phase* traten keine signifikanten Unterschiede in den *UE von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen* zwischen den Behandlungsarmen auf. Effektunterschiede zu Beginn der *RCP* können somit ausgeschlossen werden (Anhang 4-G).

Zu den Datenschnitten vom 24.02.2020 und 06.11.2020 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *UE von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen* keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

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

Tabelle 4-72: Ergebnisse für *Unerwünschte Ereignisse – UE von besonderem Interesse – Reaktionen an der Injektionsstelle* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a [95 %-KI]		OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p-Wert ^b
Datenschnitt 24.02.2020						
<i>Jegliche UE^{c, d}</i>	15/41 (36,6) [22,1; 53,1]	1/39 (2,6) [0,1; 13,5]	21,92 [2,73; 176,33]	14,27 [1,98; 102,95]	34,0 [16,0; 52,1]	0,0001
<i>Milde UE</i>	15/41 (36,6) [22,1; 53,1]	1/39 (2,6) [0,1; 13,5]	21,92 [2,73; 176,33]	14,27 [1,98; 102,95]	34,0 [16,0; 52,1]	0,0001
<i>Moderate UE</i>	1/41 (2,4) [0,1; 12,9]	0/39 (0,0) [0,0; 9,0]	2,93 [0,12; 74,00]	2,86 [0,12; 68,10]	2,4 [-4,8; 9,7]	1,0000
Datenschnitt 06.11.2020						
<i>Jegliche UE^{c, d}</i>	15/41 (36,6) [22,1; 53,1]	1/39 (2,6) [0,1; 13,5]	21,92 [2,73; 176,33]	14,27 [1,98; 102,95]	34,0 [16,0; 52,1]	0,0001
<i>Milde UE</i>	15/41 (36,6) [22,1; 53,1]	1/39 (2,6) [0,1; 13,5]	21,92 [2,73; 176,33]	14,27 [1,98; 102,95]	34,0 [16,0; 52,1]	0,0001
<i>Moderate UE</i>	1/41 (2,4) [0,1; 12,9]	0/39 (0,0) [0,0; 9,0]	2,93 [0,12; 74,00]	2,86 [0,12; 68,10]	2,4 [-4,8; 9,7]	1,0000
a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. c: Für das <i>UE von besonderem Interesse – Reaktionen an der Injektionsstelle</i> traten keine <i>Schweren UE</i> oder <i>SUE</i> während der RCP auf. d: Wenn bei einem Patienten mehrere <i>Unerwünschte Ereignisse</i> unterschiedlichen Schweregrades auftraten, waren Mehrfachzählungen für die einzelnen Schweregrade des <i>UE von besonderem Interesse – Reaktionen an der Injektionsstelle</i> möglich. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Während der 4-wöchigen kombinierten *Run-In-Phase* traten keine signifikanten Unterschiede in den *UE von besonderem Interesse – Reaktionen an der Injektionsstelle* zwischen den Behandlungsarmen auf. Effektunterschiede zu Beginn der *RCP* können somit ausgeschlossen werden (Anhang 4-G).

Zum Datenschnitt vom 24.02.2020 zeigte sich bei der Analyse der Endpunkte *Jegliche UE von besonderem Interesse – Reaktionen an der Injektionsstelle* (RR = 14,27 [1,98; 102,95]; p = 0,0001) und *Milde UE von besonderem Interesse – Reaktionen an der Injektionsstelle* (RR = 14,27 [1,98; 102,95]; p = 0,0001) ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Pegcetacoplan-Arms (Tabelle 4-72). Da es sich bei den aufgetretenen *Reaktionen an der Injektionsstelle* ausschließlich um *Milde UE* handelt, sind diese gut behandelbar. Zudem nahm die Häufigkeit der *Reaktionen an der Injektionsstelle* im weiteren Studienverlauf ab.

Zum Datenschnitt vom 06.11.2020 zeigte sich bei der Analyse der Endpunkte *Jegliche UE von besonderem Interesse – Reaktionen an der Injektionsstelle* (RR = 14,27 [1,98; 102,95]; p = 0,0001) und *Milde UE von besonderem Interesse – Reaktionen an der Injektionsstelle* (RR = 14,27 [1,98; 102,95]; p = 0,0001) ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Pegcetacoplan-Arms (Tabelle 4-72). Auch für den Datenschnitt vom 06.11.2020 wurden ausschließlich *Milde UE* und somit gut behandelbare *Unerwünschte Ereignisse* berichtet.

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

Tabelle 4-73: Ergebnisse für *Unerwünschte Ereignisse – UE von besonderem Interesse – Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a [95 %-KI]		OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p-Wert ^b
Datenschnitt 24.02.2020						
<i>Jegliche UE</i> ^{c, d}	11/41 (26,8) [14,2; 42,9]	1/39 (2,6) [0,1; 13,5]	13,93 [1,70; 114,05]	10,46 [1,42; 77,29]	24,3 [7,3; 41,2]	0,0034
<i>Milde UE</i>	10/41 (24,4) [12,4; 40,3]	0/39 (0,0) [0,0; 9,0]	26,33 [1,49; 466,96]	20,00 [1,21; 330,14]	24,4 [8,7; 40,0]	0,0011
<i>Moderate UE</i>	2/41 (4,9) [0,6; 16,5]	1/39 (2,6) [0,1; 13,5]	1,95 [0,17; 22,40]	1,90 [0,18; 20,15]	2,3 [-8,4; 13,1]	1,0000
<i>SUE</i>	1/41 (2,4) [0,1; 12,9]	0/39 (0,0) [0,0; 9,0]	2,93 [0,12; 74,00]	2,86 [0,12; 68,10]	2,4 [-4,8; 9,7]	1,0000
Datenschnitt 06.11.2020						
<i>Jegliche UE</i> ^{c, d}	10/41 (24,4) [12,4; 40,3]	0/39 (0,0) [0,0; 9,0]	26,33 [1,49; 466,96]	20,00 [1,21; 330,14]	24,4 [8,7; 40,0]	0,0011
<i>Milde UE</i>	9/41 (22,0) [10,6; 37,6]	0/39 (0,0) [0,0; 9,0]	23,09 [1,29; 411,97]	18,10 [1,09; 300,76]	22,0 [6,8; 37,1]	0,0024
<i>Moderate UE</i>	2/41 (4,9) [0,6; 16,5]	0/39 (0,0) [0,0; 9,0]	5,00 [0,23; 107,52]	4,76 [0,24; 96,16]	4,9 [-4,2; 14,0]	0,4940
<i>SUE</i>	1/41 (2,4) [0,1; 12,9]	0/39 (0,0) [0,0; 9,0]	2,93 [0,12; 74,00]	2,86 [0,12; 68,10]	2,4 [-4,8; 9,7]	1,0000

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

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a [95 %-KI]	OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p-Wert ^b	
a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. c: Für das <i>UE von besonderem Interesse – Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion</i> traten keine <i>Schweren UE</i> während der <i>RCP</i> auf. d: Wenn bei einem Patienten mehrere <i>Unerwünschte Ereignisse</i> unterschiedlichen Schweregrades auftraten, waren Mehrfachzählungen für die einzelnen Schweregrade des <i>UE von besonderem Interesse – Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion</i> möglich. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Während der 4-wöchigen kombinierten *Run-In-Phase* traten keine signifikanten Unterschiede in der *UE von besonderem Interesse – Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion* zwischen den Behandlungsarmen auf. Effektunterschiede zu Beginn der *RCP* können somit ausgeschlossen werden (Anhang 4-G).

Zum Datenschnitt vom 24.02.2020 zeigte sich bei der Analyse der Endpunkte *Jegliche UE von besonderem Interesse – Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion* (RR = 10,46 [1,42; 77,29]; $p = 0,0034$) und *Milde UE von besonderem Interesse – Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion* (RR = 20,00 [1,21; 330,14]; $p = 0,0011$) ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Pegcetacoplan-Arms (Tabelle 4-73).

Zum Datenschnitt vom 06.11.2020 zeigte sich bei der Analyse der Endpunkte *Jegliche UE von besonderem Interesse – Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion* (RR = 20,00 [1,21; 330,14]; $p = 0,0011$) und *Milde UE von besonderem Interesse – Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion* (RR = 18,10 [1,09; 300,76]; $p = 0,0024$) ein signifikanter Unterschied zuungunsten des Pegcetacoplan-Arms (Tabelle 4-73).

4.3.1.3.1.3.5 Anzahl an thrombotischen und kardiovaskulären Ereignissen – RCT

Anzahl an thrombotischen Ereignissen

Während der 4-wöchigen kombinierten *Run-In-Phase* traten in beiden Behandlungsarmen keine *thrombotischen Ereignisse* auf. Effektunterschiede zu Beginn der *RCP* können somit ausgeschlossen werden.

Zum Datenschnitt vom 24.02.2020 und vom 06.11.2020 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Anzahl an thrombotischen Ereignissen* zu Woche 16 in beiden Behandlungsarmen keine Ereignisse.

Während der *OLP* trat bei einem Patienten, der in der *RCP* auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert war, ein schweres thrombotisches Ereignis (2,4 %) auf. Bei diesem Ereignis handelte es sich um eine tiefe Venenthrombose. Das Ereignis wurde ebenfalls als schwerwiegend klassifiziert (2,4 %). Auch bei einem Patienten, der in der *RCP* auf den Eculizumab-Arm randomisiert worden war, konnte ein thrombotisches Ereignis (2,6 %) beobachtet werden. Hierbei handelte es sich um eine Jugularvenenthrombose von moderatem Schweregrad (Anhang 4-G). Beide Ereignisse standen nicht mit der jeweiligen Studienmedikation in Zusammenhang.

Anzahl an kardiovaskulären Ereignissen

Während der 4-wöchigen kombinierten *Run-In-Phase* zeigten sich in der *Anzahl an kardiovaskulären Ereignissen* im Pegcetacoplan-Arm ein mildes kardiovaskuläres Ereignis (2,4 %) und im Eculizumab-Arm keine Ereignisse (0 %). Effektunterschiede zu Beginn der *RCP* können somit ausgeschlossen werden (Anhang 4-G).

Zum Datenschnitt vom 24.02.2020 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Anzahl an kardiovaskulären Ereignissen* zu Woche 16 in beiden Behandlungsarmen keine Ereignisse.

Zum Datenschnitt vom 06.11.2020 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Anzahl an schweren kardiovaskulären Ereignissen* zu Woche 16 im Pegcetacoplan-Arm ein schweres Ereignis (2,4 %) und im Eculizumab-Arm zwei milde Ereignisse (5,1 %) (Anhang 4-G).

Während der *OLP* traten bei Patienten, die in der *RCP* auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, vier milde kardiovaskuläre Ereignisse (9,8 %) auf. Für Patienten, die in der *RCP* auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, traten zwei milde (5,1 %) und ein moderates (2,6 %) Ereignis auf (Anhang 4-G).

4.3.1.3.1.3.6 Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen – RCT

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse – Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen* von Baseline bis Woche 16 aus *RCT* mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a [95 %-KI]		OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p- Wert ^b
Datenschnitt 24.02.2020						
Woche 16	7/41 (17,1) [7,2; 32,1]	6/39 (15,4) [5,9; 30,5]	1,13 [0,34; 3,73]	1,11 [0,41; 3,01]	1,7 [-17,0; 20,3]	1,0000
Datenschnitt 06.11.2020						
Woche 16	7/41 (17,1) [7,2; 32,1]	5/39 (12,8) [4,3; 27,4]	1,40 [0,40; 4,85]	1,33 [0,46; 3,85]	4,3 [-13,8; 22,3]	0,7565
a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Während der 4-wöchigen kombinierten *Run-In-Phase* traten keine signifikanten Unterschiede in der *Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen* zwischen den Behandlungsarmen auf. Effektunterschiede zu Beginn der *RCP* können somit ausgeschlossen werden (Anhang 4-G).

Zum Datenschnitt vom 24.02.2020 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen* zu Woche 16 im Pegcetacoplan-Arm sieben Ereignisse (17,1 %) und im Eculizumab-Arm sechs Ereignisse (15,4 %). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Relative Risiko kein signifikanter Unterschied (RR = 1,11 [0,41; 3,01]; p = 1,000) (Tabelle 4-74).

Zum Datenschnitt vom 06.11.2020 zeigten sich bei der Analyse des Endpunktes *Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen* zu Woche 16 im Pegcetacoplan-Arm sieben Ereignisse (17,1 %) und im Eculizumab-Arm fünf Ereignisse (12,8 %). Beim Vergleich der Studienarme ergab sich für das Relative Risiko kein signifikanter Unterschied (RR = 1,33 [0,46; 3,85]; p = 0,7565) (Tabelle 4-74).

Während der *OLP* traten bei Patienten, die in der *RCP* auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, sieben Ereignisse (18,4 %) für den Endpunkt *Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen* auf. Für Patienten, die in der *RCP* auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, traten während der *OLP Run-In-Time* ein Ereignis (2,8 %) und der 16-wöchigen *OLP* sechs Ereignisse (16,7 %) für den Endpunkt *Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen* auf (Anhang 4-G).

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.

Der Bewertung liegt nur eine *RCT* (PEGASUS-Studie) zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar. Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext finden sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1 ²⁴

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmotifikatoren 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.

²⁴ unbesetzt

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

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

Tabelle 4-75: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt PEGASUS (APL2-302)	Alter	Geschlecht	EK-Trans- fusionen ^a	Region	Thrombozyten- zahl zum Screening
Mortalität					
Mortalität ^b	Todesfälle wurden in der PEGASUS-Studie im Rahmen der Sicherheitsanalysen erhoben.				
Morbidität					
Transfusionsfreiheit	●	●	●	○	●
Hämoglobinwert-assoziierte Endpunkte					
Hb-Ansprechen	○	○	○	○	○
Hb-Wert-Normalisierung	○	○	○	○	○
FACIT-Fatigue-Skala					
Verbesserung/Verschlechterung des FACIT-Fatigue-Scores um eine MCID von ≥ 3 Punkten	○	○	○	○	○
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen					
Verbesserung/Verschlechterung des EORTC QLQ -C30 Symptomskalen Scores um eine MCID von ≥ 10 Punkten	○	○	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen					
Verbesserung/Verschlechterung des EORTC QLQ -C30 Allgemeiner Gesundheitszu- stand und Funktionsskalen um eine MCID von ≥ 10 Punkten	○	○	○	○	○
LASA-Skala					
Verbesserung/Verschlechterung des LASA-Scores um ≥ 15 % der Skalenspannweite (Gesamtscore: ≥ 45 Punkte, Item: ≥ 15 Punkte)	○	○	○	○	○
Sicherheit					
Gesamtraten für UE	○	○	○	○	○

Endpunkt PEGASUS (APL2-302)	Alter	Geschlecht	EK-Trans- fusionen ^a	Region	Thrombozyten- zahl zum Screening
<i>Gesamtraten für UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse</i>	○	○	○	○	○
<i>UE nach SOC und PT</i>	○	○	○	○	○
<i>UE von besonderem Interesse</i>	○	○	○	○	○
<i>Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen</i>	○	○	○	○	○
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: <i>Post-hoc</i> durchgeführte Subgruppenanalyse. a: Die Subgruppenanalyse zu EK-Transfusionen dient der Erfassung der Krankheitsschwere in der Indikation PNH. Es handelt sich dabei um die Transfusionen innerhalb von 12 Monaten vor Baseline (Tag -28). b: Todesfälle wurden in der PEGASUS-Studie im Rahmen der Sicherheitsanalysen erhoben und werden im vorliegenden Dossier in der Nutzendimension <i>Sicherheit</i> dargestellt. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Zur Untersuchung, ob mögliche Effekte die Wirksamkeit und Sicherheit von Pegcetacoplan beeinflussen könnten, wurden Subgruppenanalysen durchgeführt.

Die in der Verfo geforderten Subgruppenanalysen zu Geschlecht, Alter, Zentrums- und Ländereffekte (hier: Region) sowie Krankheitsschwere bzw. -stadium (hier: EK-Transfusionen) wurden durchgeführt. Entsprechend der in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Methodik, finden sich nachfolgend die Ergebnisse der durchgeführten Subgruppenanalysen auf Basis des Datenschnittes vom 24.02.2020 für alle patientenrelevanten Endpunkte der RCP, die zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Pegcetacoplan herangezogen werden. Eine Subgruppenanalyse wurde nur durchgeführt, wenn gemäß IQWiG-Methodenpapier 6.1 eine Subgruppe mindestens zehn Patienten umfasst und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer Subgruppe aufgetreten sind [15].

Die p-Interaktionswerte wurden bezüglich folgender Subgruppenkategorien dargestellt:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- EK-Transfusionen (< 4 Transfusionen vs. ≥ 4 Transfusionen)
- Region (EU vs. Nicht-EU)
- Thrombozytenzahl zum Screening (< 100.000/mm³ vs. ≥ 100.000/mm³)

Interaktionsterme waren nicht berechenbar, wenn in einem Behandlungsarm in allen Kategorien keine Ereignisse auftraten. Dies ist in den Tabellen als NE gekennzeichnet.

In der nachfolgenden Tabelle 4-76 ist eine Übersicht der berechneten p-Interaktionsterme der Subgruppenanalysen zu den patientenrelevanten Endpunkten der PEGASUS-Studie dargestellt, die für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen werden.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-76 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 4-76: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität*, *Gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Sicherheit* für die PEGASUS-Studie und Effektmodifikatoren

Endpunkt PEGASUS (APL2-302)	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	EK-Transfusionen ^a (< 4 Transfusionen vs. ≥ 4 Transfusionen)	Region (EU vs. Nicht-EU)	Thrombozytenzahl zum Screening (< 100.000/mm ³ vs. ≥ 100.000/mm ³)
Mortalität					
Mortalität ^b	Todesfälle wurden in der PEGASUS-Studie im Rahmen der Sicherheitsanalysen erhoben.				
Morbidität					
Transfusionsfreiheit	0,3634	0,2777	0,0992	0,3351	0,2424
Hämoglobinwert-assoziierte Endpunkte					
Hb-Ansprechen	NE ^c	NE ^c	NE ^c	NE ^c	NE ^c
Hb-Wert-Normalisierung	NE ^c	NE	NE	NE ^c	NE
FACIT-Fatigue-Skala					
Verbesserung des FACIT-Fatigue-Scores um eine MCID von ≥ 3 Punkten	0,6067	0,3973	0,4192	0,1857	0,3131
Verschlechterung des FACIT-Fatigue-Scores um eine MCID von ≥ 3 Punkten	0,4558	0,5638	0,1608	0,0254	0,6892
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen					
Verbesserung des Schmerzes um eine MCID von ≥ 10 Punkten	0,2493	0,8161	0,8277	0,0098	0,3937
Verbesserung der Fatigue um eine MCID von ≥ 10 Punkten	0,2158	0,5685	0,0328	0,6791	0,3566

Endpunkt PEGASUS (APL2-302)	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	EK-Transfusionen^a (< 4 Transfusionen vs. ≥ 4 Transfusionen)	Region (EU vs. Nicht-EU)	Thrombozytenzahl zum Screening ($< 100.000/\text{mm}^3$ vs. $\geq 100.000/\text{mm}^3$)
<i>Verbesserung der Übelkeit und des Erbrechens</i> um eine MCID von ≥ 10 Punkten	NE	NE	NE	NE	NE
<i>Verbesserung der Dyspnoe</i> um eine MCID von ≥ 10 Punkten	0,4091	0,2598	0,2208	0,6481	0,5896
<i>Verbesserung der Insomnie</i> um eine MCID von ≥ 10 Punkten	0,9308	0,8540	0,7649	0,5911	0,7635
<i>Verbesserung der Appetitlosigkeit</i> um eine MCID von ≥ 10 Punkten	0,4567	0,5985	0,2980	0,4407	0,4835
<i>Verbesserung der Obstipation</i> um eine MCID von ≥ 10 Punkten	NE	NE	NE	NE	NE
<i>Verbesserung der Diarrhö</i> um eine MCID von ≥ 10 Punkten	NE	NE	NE	NE	NE
<i>Verbesserung der Finanziellen Belastung</i> um eine MCID von ≥ 10 Punkten	NE	0,5123	0,9013	0,4781	0,8214
<i>Verschlechterung des Schmerzes</i> um eine MCID von ≥ 10 Punkten	0,5973	0,2981	0,6711	0,2050	0,0792
<i>Verschlechterung der Fatigue</i> um eine MCID von ≥ 10 Punkten	0,0471	0,1519	0,2723	0,4443	0,5064
<i>Verschlechterung der Übelkeit und des Erbrechens</i> um eine MCID von ≥ 10 Punkten	0,4670	NE	NE	NE	NE
<i>Verschlechterung der Dyspnoe</i> um eine MCID von ≥ 10 Punkten	0,3405	0,3720	0,4050	NE	0,4463
<i>Verschlechterung der Insomnie</i> um eine MCID von ≥ 10 Punkten	NE	0,2896	0,6420	NE	0,1773
<i>Verschlechterung der Appetitlosigkeit</i> um eine MCID von ≥ 10 Punkten	0,3281	0,2896	NE	NE	NE

Endpunkt PEGASUS (APL2-302)	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	EK-Transfusionen^a (< 4 Transfusionen vs. ≥ 4 Transfusionen)	Region (EU vs. Nicht-EU)	Thrombozytenzahl zum Screening ($< 100.000/\text{mm}^3$ vs. $\geq 100.000/\text{mm}^3$)
<i>Verschlechterung der Obstipation um eine MCID von ≥ 10 Punkten</i>	NE	NE	NE	NE	NE
<i>Verschlechterung der Diarrhö um eine MCID von ≥ 10 Punkten</i>	0,6271	0,4207	0,2659	0,4922	0,5470
<i>Verschlechterung der Finanziellen Belastung um eine MCID von ≥ 10 Punkten</i>	NE	NE	NE	NE	NE
<i>EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen</i>					
<i>Verbesserung des All- gemeinen Gesundheits- zustandes um eine MCID von ≥ 10 Punkten</i>	0,3469	0,9485	0,4796	0,1284	0,2763
<i>Verbesserung der Rollenfunktion um eine MCID von ≥ 10 Punkten</i>	0,7526	0,6563	0,1930	0,0150	0,3399
<i>Verbesserung der Emotionalen Funktion um eine MCID von ≥ 10 Punkten</i>	0,1207	0,8452	0,4362	0,1840	0,4094
<i>Verbesserung der Physi- schen Funktion um eine MCID von ≥ 10 Punkten</i>	0,4421	0,1694	0,2805	0,1764	0,9896
<i>Verbesserung der Kog- nitiven Funktion um eine MCID von ≥ 10 Punkten</i>	0,0894	0,2745	0,5090	0,2243	0,0484
<i>Verbesserung der Sozia- len Funktion um eine MCID von ≥ 10 Punkten</i>	0,4024	0,9624	0,7662	0,6806	0,3175
<i>Verschlechterung des Allgemeinen Gesund- heitszustandes um eine MCID von ≥ 10 Punkten</i>	0,3163	0,5029	0,4962	0,0140	0,1260
<i>Verschlechterung der Rollenfunktion um eine MCID von ≥ 10 Punkten</i>	0,1268	0,6584	0,4165	0,5997	0,7036
<i>Verschlechterung der Emotionalen Funktion um eine MCID von ≥ 10 Punkten</i>	0,3976	0,4154	0,4425	0,0187	NE

Endpunkt PEGASUS (APL2-302)	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	EK-Transfusionen^a (< 4 Transfusionen vs. ≥ 4 Transfusionen)	Region (EU vs. Nicht-EU)	Thrombozytenzahl zum Screening ($< 100.000/\text{mm}^3$ vs. $\geq 100.000/\text{mm}^3$)
<i>Verschlechterung der Physischen Funktion um eine MCID von ≥ 10 Punkten</i>	NE	NE	NE	NE	NE
<i>Verschlechterung der Kognitiven Funktion um eine MCID von ≥ 10 Punkten</i>	0,0377	0,7937	0,1126	0,0812	0,0967
<i>Verschlechterung der Sozialen Funktion um eine MCID von ≥ 10 Punkten</i>	0,3779	0,4991	0,8937	0,6531	0,1712
LASA-Skala					
<i>Verbesserung des Gesamtscores um ≥ 15 % der Skalenspann- weite (45 Punkte)</i>	0,3552	0,7960	0,9862	0,1142	0,0332
<i>Verbesserung des Aktivi- tätslevels um ≥ 15 % der Skalenspannweite (15 Punkte)</i>	0,3881	0,6905	0,5315	0,1466	0,1506
<i>Verbesserung der Fähig- keit alltägliche Aktivitä- ten durchzuführen um ≥ 15 % der Skalenspann- weite (15 Punkte)</i>	0,5503	0,8783	0,4479	0,2487	0,0390
<i>Verbesserung der Gene- rellen Lebensqualität um ≥ 15 % der Skalenspann- weite (15 Punkte)</i>	0,3044	0,5814	0,5997	0,3382	0,0896
<i>Verschlechterung des Gesamtscores um ≥ 15 % der Skalenspann- weite (45 Punkte)</i>	0,8406	0,7932	0,4912	0,1744	0,8769
<i>Verschlechterung des Aktivitätslevels um ≥ 15 % der Skalenspann- weite (15 Punkte)</i>	0,5895	0,4943	NE	NE	0,6122

Endpunkt PEGASUS (APL2-302)	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	EK-Transfusionen^a (< 4 Transfusionen vs. ≥ 4 Transfusionen)	Region (EU vs. Nicht-EU)	Thrombozytenzahl zum Screening ($< 100.000/\text{mm}^3$ vs. $\geq 100.000/\text{mm}^3$)
<i>Verschlechterung der Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen um ≥ 15 % der Skalenspannweite (15 Punkte)</i>	0,5829	0,7183	0,3734	0,1990	0,8849
<i>Verschlechterung der Generellen Lebensqualität um ≥ 15 % der Skalenspannweite (15 Punkte)</i>	0,9563	0,4607	0,7589	0,0764	0,5612
Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse					
<i>Gesamtraten für Unerwünschte Ereignisse</i>					
<i>Jegliche UE</i>	0,1499	0,7837	0,3297	0,3296	0,2095
<i>Schwere UE</i>	0,9402	NE	0,4880	NE	0,9689
<i>SUE</i>	0,2191	NE	0,7877	NE	0,0822
<i>UE, die zum Studienabbruch führten</i>	NE	NE	NE	NE	NE
<i>UE, die zum Tod führten</i>	NE	NE	NE	NE	NE
<i>Gesamtraten für UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse</i>					
<i>Jegliche UE</i>	0,8269	0,5181	0,1410	0,7575	0,2626
<i>Schwere UE</i>	NE	NE	NE	NE	NE
<i>SUE</i>	NE	NE	NE	NE	NE
<i>UE nach SOC und PT</i>					
<i>SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	0,1624	0,7744	0,9708	0,8907	0,2390
<i>PT Anämie</i>	NE	NE	NE	NE	NE
<i>PT Diarrhö</i>	0,6605	0,1501	0,6831	0,2736	0,3006
<i>PT Erythem an der Injektionsstelle</i>	NE	NE	NE	NE	NE
<i>SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	0,8873	0,7954	0,9911	0,0054	0,1770
<i>SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>	0,6344	0,6200	0,3467	0,0986	0,3136

Endpunkt PEGASUS (APL2-302)	Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (weiblich vs. männlich)	EK-Transfusionen^a (< 4 Transfusionen vs. ≥ 4 Transfusionen)	Region (EU vs. Nicht-EU)	Thrombozytenzahl zum Screening ($< 100.000/\text{mm}^3$ vs. $\geq 100.000/\text{mm}^3$)
<i>UE von besonderem Interesse^d</i>					
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	0,5155	0,3676	0,4955	0,1843	0,6594
<i>Reaktionen an der Injektionsstelle</i>	0,5096	0,2510	NE	NE	NE
<i>Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion</i>	NE	NE	NE	NE	NE
<i>Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen</i>	0,2191	NE	0,7877	NE	0,0822
NE wurde angegeben, wenn in einer Subgruppe weniger als 1 Ereignisse aufgetreten sind oder weniger als 10 Patienten in einer Subgruppenkategorie waren. a: Die Subgruppenanalyse zu EK-Transfusionen dient der Erfassung der Krankheitsschwere in der Indikation PNH. Es handelt sich dabei um die Transfusionen innerhalb von 12 Monaten vor Baseline (Tag -28). b: Todesfälle wurden in der PEGASUS-Studie im Rahmen der Sicherheitsanalysen erhoben und werden im vorliegenden Dossier in der Nutzendimension <i>Sicherheit</i> dargestellt. c: Für den p-Interaktionsterm wurde NE angegeben, wenn in einem Behandlungsarm in allen Kategorien keine Ereignisse auftraten, weshalb der Interaktionsterm nicht berechenbar ist. d: In Abschnitt 4.3.1.3.2 werden die Subgruppenanalysen zu <i>UE von besonderem Interesse</i> jeglichen Schweregrades dargestellt. In Anhang 4-G werden zusätzlich die Subgruppenanalysen zu milden, moderaten, schweren und schwerwiegenden <i>UE von besonderem Interesse</i> präsentiert. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

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.

Der Bewertung liegt nur eine RCT (PEGASUS-Studie) zugrunde. Eine Metaanalyse ist aus diesem Grund nicht durchführbar.

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen zu der Nutzendimension *Morbidität*

Verschlechterung des FACIT-Fatigue-Scores um eine MCID von ≥ 3 Punkten

Tabelle 4-77: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Verschlechterung des FACIT-Fatigue-Scores um eine MCID von ≥ 3 Punkten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel*

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Ecuzumab	Pegcetacoplan vs. Ecuzumab			
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%) [95 %-KI]		OR ^b [95 %-KI]	RR ^b [95 %-KI]	RD ^b [95 %-KI]	p-Wert ^b
Datenschnitt 24.02.2020						
Region (p = 0,0254) ^c						
Europa	0/25 (0,0) [0,0; 13,7]	12/19 (63,2) [38,4; 83,7]	0,01 [0,00; 0,22]	0,03 [0,00; 0,49]	-63,2 [-89,5; -36,8]	<0,0001
Rest der Welt	2/16 (12,5) [1,6; 38,3]	7/20 (35,0) [15,4; 59,2]	0,27 [0,05; 1,52]	0,36 [0,09; 1,49]	-22,5 [-54,6; 9,6]	0,2449
a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. c: Zur Berechnung des p-Interaktionsterms wird der Breslow-Day Test verwendet. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Die *Verschlechterung des FACIT-Fatigue-Scores um eine MCID von ≥ 3 Punkten* ergab in der Subgruppe *Region* einen Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0254. Der Effekt in den Subgruppenkategorien war gleichgerichtet. Im Vergleich zum Ecuzumab-Arm trat im Pegcetacoplan-Arm sowohl bei Patienten aus *Europa* als auch bei Patienten aus dem *Rest der Welt* bei weniger Patienten eine Verschlechterung auf. Für die Patienten aus *Europa* war der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant. Die Effekte in den Subgruppenkategorien sind bezüglich des Vorliegens eines Vorteils für Pegcetacoplan konsistent zur Hauptanalyse, daher ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Pegcetacoplan im Vergleich zu Ecuzumab durch die Region auf den Endpunkt *Verschlechterung des FACIT-Fatigue-Scores* auszugehen.

Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores um eine MCID von ≥ 10 Punkten

Tabelle 4-78: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores* um eine MCID von ≥ 10 Punkten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%) [95 %-KI]		OR ^b [95 %-KI]	RR ^b [95 %-KI]	RD ^b [95 %-KI]	p-Wert ^b
Datenschnitt 24.02.2020						
Schmerz						
Region (p = 0,0098) ^c						
Europa	10/25 (40,0) [21,1; 61,3]	2/19 (10,5) [1,3; 33,1]	5,67 [1,07; 30,08]	3,80 [0,94; 15,35]	29,5 [1,2; 57,8]	0,0422
Rest der Welt	1/16 (6,3) [0,2; 30,2]	5/20 (25,0) [8,7; 49,1]	0,20 [0,02; 1,92]	0,25 [0,03; 1,93]	-18,8 [-46,8; 9,3]	0,1962
Fatigue						
EK-Transfusionen ^d (p = 0,0328) ^c						
< 4	13/20 (65,0) [40,8; 84,6]	9/16 (56,3) [29,9; 80,2]	1,44 [0,37; 5,57]	1,16 [0,67; 1,98]	8,8 [-28,9; 46,4]	0,7343
≥ 4	15/21 (71,4) [47,8; 88,7]	4/23 (17,4) [5,0; 38,8]	11,88 [2,83; 49,86]	4,11 [1,62; 10,42]	54,0 [24,7; 83,4]	0,0006
a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. c: Zur Berechnung des p-Interaktionsterms wird der Breslow-Day Test verwendet. d: Die Subgruppenanalyse zu EK-Transfusionen dient der Erfassung der Krankheitsschwere in der Indikation PNH. Es handelt sich dabei um die Transfusionen innerhalb von 12 Monaten vor Baseline (Tag -28). Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Die *Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Schmerz* um eine MCID von ≥ 10 Punkten ergab in der Subgruppe *Region* einen Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0098. Der Effekt in den Subgruppenkategorien war nicht gleichgerichtet. Während im Pegcetacoplan-Arm bei Patienten aus *Europa* die *Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Schmerz* im Vergleich zum Eculizumab-Arm signifikant häufiger auftrat, zeigte sich bei Patienten aus dem *Rest der Welt* kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Der beobachtete Effekt war für die Patienten aus *Europa* zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant. Eine Modifikation des Behandlungseffektes ist möglich, wird aber aufgrund einer fehlenden medizinischen Rationale als unwahrscheinlich angesehen.

Die *Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Fatigue* um eine MCID von ≥ 10 Punkten ergab in der Subgruppe *EK-Transfusionen* einen Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0328. Der Effekt in den Subgruppenkategorien war gleichgerichtet. Im Vergleich zum Eculizumab-Arm trat im Pegcetacoplan-Arm sowohl bei Patienten mit < 4 *EK-Transfusionen* im letzten Jahr vor Studienbeginn als auch bei Patienten mit ≥ 4 *EK-Transfusionen* im letzten Jahr vor Studienbeginn bei mehr Patienten eine Verbesserung auf. Für die Patienten mit ≥ 4 *EK-Transfusionen* im letzten Jahr vor Studienbeginn war der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant. Die Effekte in den Subgruppenkategorien sind bezüglich des Vorliegens eines Vorteils für Pegcetacoplan konsistent zur Hauptanalyse, daher ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Pegcetacoplan im Vergleich zu Eculizumab auszugehen.

Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores um eine MCID von ≥ 10 Punkten

Tabelle 4-79: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores* um eine MCID von ≥ 10 Punkten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%) [95 %-KI]		OR ^b [95 %-KI]	RR ^b [95 %-KI]	RD ^b [95 %-KI]	p-Wert ^b
Datenschnitt 24.02.2020						
<i>Fatigue</i>						
Alter (p = 0,0471)^c						
≤ 65 Jahre	1/31 (3,2) [0,1; 16,7]	12/32 (37,5) [21,1; 56,3]	0,06 [0,01; 0,46]	0,09 [0,01; 0,62]	-34,3 [-55,3; -13,2]	0,0012
> 65 Jahre	2/10 (20,0) [2,5; 55,6]	1/7 (14,3) [0,4; 57,9]	1,50 [0,11; 20,68]	1,40 [0,16; 12,60]	5,7 [-42,3; 53,7]	1,0000
a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. c: Zur Berechnung des p-Interaktionsterms wird der Breslow-Day Test verwendet. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Die *Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Fatigue* um eine MCID von ≥ 10 Punkten ergab in der Subgruppe *Alter* einen Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0471. Der Effekt in den Subgruppenkategorien war nicht gleichgerichtet. Während im Pegcetacoplan-Arm bei Patienten unter ≤ 65 Jahren die *Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Fatigue* im Vergleich zum Eculizumab-Arm signifikant seltener auftrat, zeigte sich bei Patienten > 65 Jahren kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Eine Modifikation des Behandlungseffektes ist möglich, wird aber aufgrund einer fehlenden medizinischen Rationale als unwahrscheinlich angesehen.

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen zu der Nutzendimension *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

Tabelle 4-80: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores* um eine MCID von ≥ 10 Punkten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Ecilizumab	Pegcetacoplan vs. Ecilizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%) [95 %-KI]		OR ^b [95 %-KI]	RR ^b [95 %-KI]	RD ^b [95 %-KI]	p- Wert ^b
Datenschnitt 24.02.2020						
Rollenfunktion						
Region (p = 0,0150)^c						
Europa	14/25 (56,0) [34,9; 75,6]	2/19 (10,5) [1,3; 33,1]	10,82 [2,05; 57,15]	5,32 [1,37; 20,65]	45,5 [17,0; 74,0]	0,0037
Rest der Welt	5/16 (31,3) [11,0; 58,7]	7/20 (35,0) [15,4; 59,2]	0,84 [0,21; 3,43]	0,89 [0,35; 2,29]	-3,8 [-40,2; 32,7]	1,0000
Kognitive Funktion						
Thrombozytenzahl zum Screening (p = 0,0484)^c						
< 100.000/mm ³	6/12 (50,0) [21,1; 78,9]	0/9 (0,0) [0,0; 33,6]	19,00 [0,90; 399,01]	10,00 [0,64; 157,33]	50,0 [12,0; 88,0]	0,0186
$\geq 100.000/\text{mm}^3$	8/29 (27,6) [12,7; 47,2]	6/30 (20,0) [7,7; 38,6]	1,52 [0,45; 5,11]	1,38 [0,55; 3,49]	7,6 [-17,5; 32,6]	0,5520
a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. c: Zur Berechnung des p-Interaktionsterms wird der Breslow-Day Test verwendet. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Die *Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Rollenfunktion* um eine MCID von ≥ 10 Punkten ergab in der Subgruppe *Region* einen Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0150. Der Effekt in den Subgruppenkategorien war nicht gleichgerichtet. Während im Pegcetacoplan-Arm bei Patienten aus *Europa* die *Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Rollenfunktion* im Vergleich zum Ecilizumab-Arm signifikant häufiger auftrat, zeigte sich bei dem *Rest der Welt* kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Eine Modifikation des Behandlungseffektes ist möglich, wird aber aufgrund einer fehlenden medizinischen Rationale als unwahrscheinlich angesehen.

Die *Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Kognitive Funktion* um eine MCID von ≥ 10 Punkten ergab in der Subgruppe *Thrombozytenzahl zum Screening* einen Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0484. Der Effekt in den Subgruppenkategorien war gleichgerichtet. Im Vergleich zum Eculizumab-Arm trat im Pegcetacoplan-Arm sowohl bei Patienten mit einer *Thrombozytenzahl zum Screening* $< 100.000/\text{mm}^3$ als auch bei Patienten mit einer *Thrombozytenzahl zum Screening* $\geq 100.000/\text{mm}^3$ bei mehr Patienten eine Verbesserung auf. Für die Patienten mit einer *Thrombozytenzahl zum Screening* $< 100.000/\text{mm}^3$ war der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant. Die Effekte in den Subgruppenkategorien sind bezüglich des Vorliegens eines Vorteils für Pegcetacoplan konsistent zur Hauptanalyse, daher ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Pegcetacoplan im Vergleich zu Eculizumab auszugehen.

Tabelle 4-81: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores* um eine MCID von ≥ 10 Punkten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%) [95 %-KI]		OR ^b [95 %-KI]	RR ^b [95 %-KI]	RD ^b [95 %-KI]	p-Wert ^b
Datenschnitt 24.02.2020						
<i>Allgemeiner Gesundheitszustand</i>						
Region (p = 0,0140)^c						
Europa	0/25 (0,0) [0,0; 13,7]	7/19 (36,8) [16,3; 61,6]	0,03 [0,00; 0,62]	0,05 [0,00; 0,85]	-36,8 [-63,2; -10,5]	0,0013
Rest der Welt	4/16 (25,0) [7,3; 52,4]	6/20 (30,0) [11,9; 54,3]	0,78 [0,18; 3,42]	0,83 [0,28; 2,46]	-5,0 [-39,8; 29,8]	1,0000
<i>Emotionale Funktion</i>						
Region (p = 0,0187)^c						
Europa	0/25 (0,0) [0,0; 13,7]	4/19 (21,1) [6,1; 45,6]	0,07 [0,00; 1,34]	0,09 [0,00; 1,50]	-21,1 [-44,0; 1,9]	0,0286
Rest der Welt	6/16 (37,5) [15,2; 64,6]	6/20 (30,0) [11,9; 54,3]	1,40 [0,35; 5,63]	1,25 [0,50; 3,14]	7,5 [-29,2; 44,2]	0,7295
<i>Kognitive Funktion</i>						
Alter (p = 0,0377)^c						
≤ 65 Jahre	1/31 (3,2) [0,1; 16,7]	10/32 (31,3) [16,1; 50,0]	0,07 [0,01; 0,62]	0,10 [0,01; 0,76]	-28,0 [-48,4; -7,6]	0,0059
> 65 Jahre	4/10 (40,0) [12,2; 73,8]	2/7 (28,6) [3,7; 71,0]	1,67 [0,21; 13,22]	1,40 [0,35; 5,65]	11,4 [-45,9; 68,8]	1,0000

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Ecilizumab	Pegcetacoplan vs. Ecilizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%) [95 %-KI]		OR ^b [95 %-KI]	RR ^b [95 %-KI]	RD ^b [95 %-KI]	p-Wert ^b
a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. c: Zur Berechnung des p-Interaktionsterms wird der Breslow-Day Test verwendet. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Die *Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand* um eine MCID von ≥ 10 Punkten ergab in der Subgruppe *Region* einen Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0140. Der Effekt in den Subgruppenkategorien war gleichgerichtet. Im Vergleich zum Ecilizumab-Arm trat im Pegcetacoplan-Arm sowohl bei Patienten aus *Europa* als auch bei Patienten aus dem *Rest der Welt* bei weniger Patienten eine *Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand* auf. Für die Studienteilnehmer aus *Europa* war der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant. Die Effekte in den Subgruppenkategorien sind bezüglich des Vorliegens eines Vorteils für Pegcetacoplan konsistent zur Hauptanalyse, daher ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Pegcetacoplan im Vergleich zu Ecilizumab auszugehen.

Die *Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Emotionale Funktion* um eine MCID von ≥ 10 Punkten ergab in der Subgruppe *Region* einen Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0187. Der Effekt in den Subgruppenkategorien war nicht gleichgerichtet. Während im Pegcetacoplan-Arm in *Europa* die *Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Emotionale Funktion* im Vergleich zum Ecilizumab-Arm signifikant seltener auftrat, zeigte sich bei dem *Rest der Welt* kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Eine Modifikation des Behandlungseffektes ist möglich, wird aber aufgrund einer fehlenden medizinischen Rationale als unwahrscheinlich angesehen.

Die *Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Kognitive Funktion* um eine MCID von ≥ 10 Punkten ergab in der Subgruppe *Alter* einen Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0377. Der Effekt in den Subgruppenkategorien war nicht gleichgerichtet. Während im Pegcetacoplan-Arm bei Patienten unter ≤ 65 Jahren die *Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Kognitive Funktion* im Vergleich zum Ecilizumab-Arm signifikant seltener auftrat, zeigte sich bei Patienten > 65 Jahren kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Eine Modifikation des Behandlungseffektes ist möglich, wird aber aufgrund einer fehlenden medizinischen Rationale als unwahrscheinlich angesehen.

LASA-Skala

Tabelle 4-82: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Verbesserung des LASA-Scores* um ≥ 15 % der Skalenspannweite (Gesamtscore: ≥ 45 Punkte, Item: ≥ 15 Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%) [95 %-KI]		OR ^b [95 %-KI]	RR ^b [95 %-KI]	RD ^b [95 %-KI]	p-Wert ^b
Datenschnitt 24.02.2020						
Gesamtscore						
Thrombozytenzahl zum Screening (p = 0,0332)^c						
< 100.000/mm ³	9/12 (75,0) [42,8; 94,5]	0/9 (0,0) [0,0; 33,6]	51,57 [2,33; 1.140,94]	14,62 [0,96; 222,24]	75,0 [40,8; 100,0]	0,0011
$\geq 100.000/\text{mm}^3$	11/29 (37,9) [20,7; 57,7]	5/30 (16,7) [5,6; 34,7]	3,06 [0,90; 10,33]	2,28 [0,90; 5,74]	21,3 [-4,3; 46,8]	0,0840
Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen						
Thrombozytenzahl zum Screening (p = 0,0390)^c						
< 100.000/mm ³	8/12 (66,7) [34,9; 90,1]	0/9 (0,0) [0,0; 33,6]	35,89 [1,67; 769,09]	13,08 [0,85; 200,59]	66,7 [30,3; 100,0]	0,0046
$\geq 100.000/\text{mm}^3$	12/29 (41,4) [23,5; 61,1]	7/30 (23,3) [9,9; 42,3]	2,32 [0,75; 7,13]	1,77 [0,81; 3,87]	18,0 [-8,8; 44,9]	0,1702
a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. c: Zur Berechnung des p-Interaktionsterms wird der Breslow-Day Test verwendet. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Die *Verbesserung des LASA-Scores – Gesamtscore* um ≥ 15 % der Skalenspannweite (45 Punkte) ergab in der Subgruppe *Thrombozytenzahl zum Screening* einen Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0332. Der Effekt in den Subgruppenkategorien war gleichgerichtet. Im Vergleich zum Eculizumab-Arm trat im Pegcetacoplan-Arm sowohl bei Patienten mit einer *Thrombozytenzahl zum Screening* $< 100.000/\text{mm}^3$ als auch bei Patienten mit einer *Thrombozytenzahl zum Screening* $\geq 100.000/\text{mm}^3$ bei mehr Patienten eine Verbesserung auf. Für Patienten mit einer *Thrombozytenzahl zum Screening* $< 100.000/\text{mm}^3$ war der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant. Die Effekte in den Subgruppenkategorien sind bezüglich des Vorliegens eines Vorteils für Pegcetacoplan konsistent zur Hauptanalyse, daher ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Pegcetacoplan im Vergleich zu Eculizumab auszugehen.

Die *Verbesserung des LASA-Scores – Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen* um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite (15 Punkte) ergab in der Subgruppe *Thrombozytenzahl zum Screening* einen Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0390. Der Effekt in den Subgruppenkategorien war gleichgerichtet. Im Vergleich zum Eculizumab-Arm trat im Pegcetacoplan-Arm sowohl bei Patienten mit einer *Thrombozytenzahl zum Screening* $< 100.000/\text{mm}^3$ als auch bei Patienten mit einer *Thrombozytenzahl zum Screening* $\geq 100.000/\text{mm}^3$ bei mehr Patienten eine Verbesserung auf. Für Patienten mit einer *Thrombozytenzahl zum Screening* $< 100.000/\text{mm}^3$ war der beobachtete Effekt zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant. Die Effekte in den Subgruppenkategorien sind bezüglich des Vorliegens eines Vorteils für Pegcetacoplan konsistent zur Hauptanalyse, daher ist nicht von einer Modifikation des Behandlungseffektes von Pegcetacoplan im Vergleich zu Eculizumab auszugehen.

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen zu der Nutzendimension *Sicherheit*

Tabelle 4-83: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse mit $p < 0,05$; Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse – SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen* aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%) [95 %-KI]		OR ^b [95 %-KI]	RR ^b [95 %-KI]	RD ^b [95 %-KI]	p-Wert ^b
Datenschnitt 24.02.2020						
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>						
Region (p = 0.0054)^c						
Europa	7/25 (28,0) [12,1, 49,4]	6/19 (31,6) [12,6; 56,6]	0,84 [0,23; 3,10]	0,89 [0,36; 2,21]	-3,6 [-35,5; 28,4]	1,0000
Rest der Welt	9/16 (56,3) [29,9; 80,2]	1/20 (5,0) [0,1; 24,9]	24,43 [2,60; 229,55]	11,25 [1,59; 79,76]	51,3 [19,5; 83,0]	0,0017
a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensurierte Daten. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. c: Zur Berechnung des p-Interaktionsterms wird der Breslow-Day Test verwendet. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Für die *Jeglichen UE* der *SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen* ergab sich in der Subgruppe *Region* ein Beleg für eine Interaktion mit einem Interaktions-p-Wert von 0,0054. Der Effekt in den Subgruppenkategorien war nicht gleichgerichtet. Während im Pegcetacoplan-Arm bei Patienten aus dem *Rest der Welt* statistisch signifikant häufiger Ereignisse der *SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen* im Vergleich zum Eculizumab-Arm auftraten, zeigte sich bei Patienten aus *Europa* kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Eine Modifikation des Behandlungseffektes ist möglich, wird aber aufgrund einer fehlenden medizinischen Rationale als unwahrscheinlich angesehen.

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen Zusammenfassung

Für die Subgruppenanalysen der RCP der PEGASUS-Studie traten vereinzelt Belege für eine Interaktion bei unterschiedlichen Endpunkten auf. Bei der Interpretation der Interaktionstests ist auf den Einfluss des multiplen Testens hinzuweisen. Dies bedeutet, dass bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen eine gewisse Anzahl der Tests bereits aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\%$ zu einem falsch positiven Ergebnis führt.

Für die RCP der PEGASUS-Studie wurden im Rahmen der Subgruppenanalysen insgesamt 305 Testungen durchgeführt. Bei einer angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5\%$ ist demnach statistisch mit etwa 15 falsch positiven Ergebnissen in den Interaktionstestungen zu rechnen. Für die RCP der PEGASUS-Studie wurden zwölf positive Interaktionstests beobachtet. Diese Anzahl an positiven Interaktionen ist auch bei Abwesenheit einer tatsächlichen Effektmodifikation zu erwarten.

Zusätzlich zur geringen Anzahl an positiven Interaktionstests ist kein Muster der Belege für eine Interaktion bei den untersuchten Subgruppenvariablen zu erkennen, die auf einen nachweislichen konsistenten Effektunterschied in einer bestimmten Subgruppe schließen lassen. Weiterhin kann zusätzlich zu der geringen Anzahl an positiven Interaktionstests für die Subgruppen Alter und Region auf eine fehlende medizinische Rationale hingewiesen werden. Insgesamt ist daher nicht von Effektunterschieden in einer der aufgeführten Subgruppen auszugehen und der medizinische Zusatznutzen für die Gesamtpopulation der PEGASUS-Studie abzuleiten.

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).

Tabelle 4-84: Liste der für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien der dazugehörigen Quellen

Studie	Verfügbare Quellen		
	Studienunterlagen	Studienregistereintrag	Publikation
PEGASUS (APL2-302)	Studienprotokoll 2020 [5] Studienbericht 2020 [7] Studienbericht 2021 [8] Statistischer Analyseplan 2019 [6] Statistische Nachberechnungen 2021 [9]	ClinicalTrials.gov: NCT03500549 [10] EUCTR: EudraCT-Nr.: 2017-004268-36 [11] ICTRP: 2017-004268-36 [12], NCT03500549 [13]	Hillmen et al. 2021 [14]
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

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 4.3.1.3.1 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 4-85: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-86: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-87: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-88: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-89: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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 4.3.1.3.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.3.1 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 4-90: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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 4-91: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-92: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-93: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

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 4-94: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-95: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

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.

Das Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Pegcetacoplan (Aspaveli®). Pegcetacoplan ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind [1].

Pegcetacoplan wurde am 22.05.2017 durch die Europäische Kommission zu einem OD erklärt [2]. Der OD-Status wurde am 13.12.2021 durch das COMP im Rahmen der Zulassung erneut bestätigt [3]. Der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Pegcetacoplan (Aspaveli®) für die Behandlung erwachsener Patienten mit PNH, die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind, gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung aufgrund des OD-Status des Arzneimittels als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V) [4]. Daher ist für Pegcetacoplan nur das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens im zuvor genannten Anwendungsgebiet im Verhältnis zur Vergleichstherapie der pivotalen PEGASUS-Studie gemäß § 35a SGB V zu bewerten.

Bei der PEGASUS-Studie handelte es sich um eine randomisierte (1:1), zweiarmige, offene, aktiv-kontrollierte Phase III-Studie mit dem Ziel, die Wirksamkeit und Sicherheit von Pegcetacoplan bei erwachsenen PNH-Patienten mit einem Hb-Wert < 10,5 g/dl unter einer mindestens 3-monatigen stabilen Vorthherapie mit Eculizumab zu untersuchen. Die Studie gliederte sich in eine 4-wöchige *Run-In-Phase*, gefolgt von einer 16-wöchigen *RCP* und einer sich anschließenden einarmigen 32-wöchigen *OLP*. Im Anschluss konnten die Patienten an einer *OLE-Studie* teilnehmen oder schlossen die Studie mit einer *Follow-Up-Phase* (12 Wochen) ab.

Evidenzstufe und Verzerrungspotenzial

Bei der PEGASUS-Studie handelt es sich um eine Studie der Evidenzstufe Ib „randomisierte Studien“. Die Ableitung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Pegcetacoplan erfolgte auf Basis der entsprechenden Studiendokumente [5-9]. Die Studie wurde anhand etablierter Standards dargestellt und im Hinblick auf ihre Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität beurteilt.

Das Verzerrungspotenzial wurde anhand der Cochrane-Kriterien beurteilt und aufgrund des offenen Studiendesigns auf Studienebene als potenziell *hoch* verzerrt eingestuft (Anhang 4-F).

Vergleichstherapie und Endpunkte

Die Studie zeigt die Wirksamkeit und Sicherheit von Pegcetacoplan im Vergleich zu Eculizumab bei PNH-Patienten mit einem Hb-Wert < 10,5 g/dl unter einer mindestens 3-monatigen stabilen Vorthherapie mit Eculizumab.

Zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Pegcetacoplan wird die gesamte Studienpopulation der PEGASUS-Studie herangezogen. Die Ergebnisse der PEGASUS-Studie können aufgrund der vergleichbaren Patientencharakteristika auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden. Die in der PEGASUS-Studie untersuchte Studienpopulation wird somit über die Population gemäß Zulassung abgedeckt (Zielpopulation).

Die Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens von Pegcetacoplan erfolgt auf Basis von Endpunkten der Nutzendimension *Mortalität*, *Morbidität*, *Gesundheitsbezogene Lebensqualität* sowie *Sicherheit*, wobei Todesfälle im Rahmen der Sicherheitsanalysen erhoben und in der Nutzendimension *Sicherheit* dargestellt werden. Die Erhebungs-, Mess- und Bewertungsinstrumente der jeweiligen Endpunkte sind dabei als valide und patientenrelevant einzustufen (Abschnitt 4.2.5.2).

In der Gesamtschau haben aufgrund der Evidenzstufe, Studienqualität und Validität der Endpunkte der RCP der PEGASUS-Studie die erbrachten Nachweise zur Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens von Pegcetacoplan eine hohe Validität und Aussagekraft.

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.

Basierend auf dem OD-Status gelten der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Pegcetacoplan im vorliegenden Anwendungsgebiet als belegt, weshalb im Folgenden allein das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens des Arzneimittels bewertet wird. Die Quantifizierung des Zusatznutzens von Pegcetacoplan erfolgt auf Basis der in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellten Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der PEGASUS-Studie. Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Pegcetacoplan wird auf Basis der RCP für den Datenschnitt vom 24.02.2020 abgeleitet. Die Ergebnisse der OLP werden unterstützend für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens dargestellt, um die Langzeiteffekte von Pegcetacoplan zu zeigen.

Eine Zusammenfassung der bewertungsrelevanten Ergebnisse sowie das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens sind in Tabelle 4-96 dargestellt.

Tabelle 4-96: Zusammenfassung der Ergebnisse der PEGASUS-Studie und Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt	Pegcetacoplan vs. Eculizumab Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert ^{a, b}	Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens
Mortalität		
Todesfälle wurden in der PEGASUS-Studie im Rahmen der Sicherheitsanalysen erhoben.		
Morbidität		
<i>Transfusionsfreiheit</i>	RR = 5,55 [2,63; 11,71]; p < 0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
<i>Hb-Ansprechen</i>	RR = 60,00 [3,80; 947,95]; p < 0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
<i>Hb-Wert-Normalisierung</i>	RR = 27,62 [1,70; 447,75]; p < 0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
<i>Retikulozytenzahl-Normalisierung</i>	RR = 30,44 [4,37; 212,13]; p < 0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
<i>Veränderung des LDH-Wertes</i>	Δ LS-Mean = -85,17 U/l [-192,91; 22,57]; p = 0,1207	Kein statistisch signifikanter Unterschied ^c
<i>Verbesserung des FACIT-Fatigue-Scores um eine MCID von ≥ 3 Punkten</i>	RR = 2,59 [1,52; 4,42]; p = 0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
<i>Verschlechterung des FACIT-Fatigue-Scores um eine MCID von ≥ 3 Punkten</i>	RR = 0,10 [0,02; 0,40]; p < 0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores um eine MCID von ≥ 10 Punkten ^d		
<i>Fatigue</i>	RR = 2,05 [1,25; 3,35]; p = 0,0034	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
<i>Dyspnoe</i>	RR = 2,11 [1,10; 4,06]; p = 0,0210	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores um eine MCID von ≥ 10 Punkten ^d		
<i>Fatigue</i>	RR = 0,22 [0,07; 0,71]; p = 0,0048	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Gesamtfazit zur Morbidität		Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores um eine MCID von ≥ 10 Punkten ^d		
<i>Allgemeiner Gesundheitszustand</i>	RR = 4,38 [1,85; 10,36]; p < 0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
<i>Rollenfunktion</i>	RR = 2,01 [1,04; 3,89]; p = 0,0364	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
<i>Physische Funktion</i>	RR = 3,26 [1,59; 6,69]; p = 0,0002	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen

Endpunkt	Pegcetacoplan vs. Eculizumab Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert ^{a, b}	Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens
Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores um eine MCID von ≥ 10 Punkten ^d		
Allgemeiner Gesundheitszustand	RR = 0,29 [0,10; 0,82]; p = 0,0136	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Rollenfunktion	RR = 0,34 [0,14; 0,85]; p = 0,0178	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Soziale Funktion	RR = 0,24 [0,05; 1,05]; p = 0,0453	Kein klinisch relevanter Unterschied
Verbesserung des LASA-Scores um 15 % der Skalenspannweite ^d		
Gesamtscore	RR = 3,80 [1,58; 9,14]; p = 0,0007	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Aktivitätslevel	RR = 3,33 [1,50; 7,37]; p = 0,0009	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen	RR = 2,72 [1,30; 5,70]; p = 0,0046	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Generelle Lebensqualität	RR = 4,52 [1,69; 12,10]; p = 0,0004	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Verschlechterung des LASA-Scores um 15 % der Skalenspannweite ^d		
Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen	RR = 0,19 [0,04; 0,81]; p = 0,0120	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Gesamtfazit zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität		Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Sicherheit		
UE (Gesamtraten)		
Anteil an Patienten mit UE Jeglichen Grades	RR = 1,01 [0,85; 1,19]; p = 1,0000	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Anteil an Patienten mit UE Jeglichen Grades ohne krankheitsbezogene Ereignisse	RR = 1,90 [1,19; 3,04]; p = 0,0068	Hinweis auf einen geringen Nachteil
Anteil an Patienten mit Milden UE	RR = 1,16 [0,90; 1,50]; p = 0,3055	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Anteil an Patienten mit Moderaten UE	RR = 0,71 [0,43; 1,18]; p = 0,2597	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Anteil an Patienten mit Schweren UE	RR = 1,52 [0,54; 4,25]; p = 0,5478	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Anteil an Patienten mit Schweren UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse	RR = 1,90 [0,18; 20,15]; p = 1,0000	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Anteil an Patienten mit SUE	RR = 1,11 [0,41; 3,01]; p = 1,0000	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Anteil an Patienten mit SUE ohne krankheitsbezogene Ereignisse	RR = 1,90 [0,37; 9,81]; p = 0,6758	Kein statistisch signifikanter Unterschied

Endpunkt	Pegcetacoplan vs. Eculizumab Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert ^{a, b}	Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens
Anteil an Patienten mit UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten	RR = 6,67 [0,36; 125,02]; p = 0,2410	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Anteil an Patienten mit UE, die zum Tod führten	Während der RCP sind in beiden Behandlungsarmen keine Patienten verstorben.	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Jegliche UE nach SOC und PT ^e		
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems PT Anämie	RR = 0,42 [0,19; 0,90]; p = 0,0258 RR = 0,09 [0,00; 1,52]; p = 0,0239	Kein klinisch relevanter Unterschied Kein klinisch relevanter Unterschied
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts PT Diarrhö	RR = 8,56 [1,14; 64,47]; p = 0,0146	Hinweis auf einen geringen Nachteil
SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort PT Erythem an der Injektionsstelle	RR = 14,29 [0,84; 242,02]; p = 0,0119	Kein klinisch relevanter Unterschied
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	RR = 2,17 [1,00; 4,71]; p = 0,0491	Kein klinisch relevanter Unterschied
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	RR = 0,14 [0,02; 1,05]; p = 0,0272	Kein klinisch relevanter Unterschied
Schwere UE nach SOC und PT ^e		
In der RCP der PEGASUS-Studie sind keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich <i>Schwerer UE</i> nach SOC und PT zwischen den Behandlungsarmen aufgetreten.		
SUE nach SOC und PT ^e		
In der RCP der PEGASUS-Studie sind keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich <i>SUE</i> nach SOC und PT zwischen den Behandlungsarmen aufgetreten.		
UE von besonderem Interesse ^f		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Jegliche UE	RR = 1,14 [0,56; 2,33]; p = 0,8045	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Reaktionen an der Injektionsstelle		
Jegliche UE	RR = 14,27 [1,98; 102,95]; p = 0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Nachteil
Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion		
Jegliche UE	RR = 10,46 [1,42; 77,29]; p = 0,0034	Hinweis auf einen beträchtlichen Nachteil

Endpunkt	Pegcetacoplan vs. Eculizumab Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert ^{a, b}	Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens
Weitere UE		
Anzahl an thrombotischen Ereignissen	Während der RCP traten in beiden Behandlungsarmen keine thrombotischen Ereignisse auf.	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Anzahl an kardiovaskulären Ereignissen	Während der RCP traten in beiden Behandlungsarmen keine kardiovaskulären Ereignisse auf.	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen	RR = 1,11 [0,41; 3,01]; p = 1,000	Kein statistisch signifikanter Unterschied
Gesamtfazit zur Sicherheit		Kein Unterschied zu Eculizumab
Für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens wird der Datenschnitt vom 24.02.2020 herangezogen. a: Das RR (inkl. p-Wert) wurde mittels exaktem Fisher's Test berechnet. Es wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt. b: Der ΔLS-Mean wurde anhand eines MMRM berechnet, das feste kategoriale Effekte für die Behandlungsgruppe, die Studienvisite, Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Transfusions-Vorgeschichte und der Thrombozytenzahl) und die Interaktion zwischen Studienvisite und Behandlungsgruppe sowie die kontinuierliche, feste Kovariate des Hb-Wertes zu Baseline enthält. c: Im Pegcetacoplan-Arm kam es jedoch zu einer Abnahme des LDH-Wertes während der RCP, sodass der mittlere LDH-Wert zu Woche 16 ($189,11 \pm 78,05$ U/l) im Normbereich (100 - 247 U/l) lag, während im Eculizumab-Arm zu Woche 16 der Wert ($353,19 \pm 477,50$ U/l) weiterhin außerhalb des Normbereiches lag. d: Für die Ableitung des Zusatznutzens werden nur die Skalen des Fragebogens herangezogen, bei denen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet wurde. e: Für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens werden UE nach SOC und PT herangezogen, bei denen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet wurde. f: Für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens werden die UE von besonderem Interesse nach Schweregrad herangezogen, bei denen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen beobachtet wurde. Quelle: Studienbericht 2020 [7], Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Abkürzungen: Δ: Differenz; %: Prozent; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer Core; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; Hb: Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; l: Liter; LASA: Linear Analogue Self-Assessment; LDH: Laktatdehydrogenase; LS: Least Square; MCID: kleinster klinisch relevanter Unterschied; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; PT: bevorzugter Begriff; RCP: randomisierte kontrollierte Phase; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; U: Einheit; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus.		

Mortalität

Todesfälle wurden in der PEGASUS-Studie im Rahmen der Sicherheitsanalysen erhoben und werden im vorliegenden Dossier in der Nutzendimension *Sicherheit* dargestellt.

Morbidität

Transfusionsfreiheit

Die PNH ist durch eine chronische Hämolyse charakterisiert, die zu lebensbedrohlichen Anämien führen kann und EK-Transfusionen unvermeidbar macht [16]. Selbst unter Therapie mit C5-Inhibitoren besteht für bis zu 36 % der Patienten auch weiterhin ein Bedarf an zusätzlichen Transfusionen [17-23]. Expertenschätzungen gehen sogar von einem Anteil von bis zu 85 % der Patienten aus, bei denen trotz Behandlung mit einem C5-Inhibitor weiterhin eine Anämie vorliegt [24]. Das Erreichen einer Transfusionsfreiheit ist somit ein wichtiger patientenrelevanter Endpunkt bei der Behandlung der PNH, da im Zusammenhang mit Transfusionen immer wieder schwerwiegende bis tödliche unerwünschte Reaktionen auftreten und zudem ein erhöhtes Infektionsrisiko und Risiko von Organ- und Gewebeschädigungen besteht [20, 25-30]. Dazu kommt, dass Patienten Transfusionen von Blutkomponenten von Fremdspendern ablehnen oder solche Spenden aufgrund von Sicherheitsbedenken als belastend empfinden können. All dies wirkt sich negativ auf die Lebensqualität der Patienten aus [31]. Zudem ist aufgrund der Knappheit von Blutkonserven ein sorgfältiger und effizienter Umgang mit diesen notwendig, um Engpässen vorzubeugen. In diesem Rahmen wurde bereits 2019 das PBM-Konzept entwickelt, welches Einzelmaßnahmen für den Umgang mit Blutprodukten im Krankenhaus vorsieht [32]. Aufgrund dieser Faktoren stellt die Häufigkeit von Transfusionen in der Onkopedia Leitlinie Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie der DGHO eine wesentliche Komponente der Bewertung des Therapieansprechens dar und die Vermeidung von EK-Transfusionen wird als relevanter und anzustrebender Therapieerfolg gewertet [16]. In der PEGASUS-Studie wurde die Anzahl an Patienten ohne EK-Transfusion erfasst. Eine EK-Transfusion wurde dabei bei Patienten ohne Symptomen ab einem Hb-Wert von < 7 g/dl bzw. bei Patienten mit PNH-assoziierten Symptomen ab einem Wert von < 9 g/dl verabreicht [5].

In der PEGASUS-Studie waren während der 16-wöchigen *RCP* Patienten unter Pegcetacoplan signifikant häufiger transfusionsfrei als Patienten unter Eculizumab. So konnte bei 85,4 % der Patienten unter Pegcetacoplan während der *RCP* eine vollständige Transfusionsfreiheit erreicht werden, während unter Eculizumab lediglich 15,4 % der Patienten transfusionsfrei waren. Für die *Transfusionsfreiheit* zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pegcetacoplan (RR = 5,55 [2,63; 11,71]; $p < 0,0001$).

Insbesondere die langfristige Transfusionsfreiheit ist von hoher Relevanz für den Patienten, da das Risiko von Folgekomplikation durch die Vermeidung von EK-Transfusionen nachhaltig verringert werden kann [33]. Dementsprechend werden im vorliegenden Dossier unterstützend die Ergebnisse der *OLP* berichtet. Im Rahmen dieser Langzeitbeobachtung waren unter fortgesetzter Pegcetacoplan-Behandlung 81,6 % der Patienten auch während der 32-wöchigen *OLP* und somit für eine Gesamtdauer von 48 Wochen transfusionsfrei. Dies unterstreicht die deutliche und anhaltende Verbesserung der Transfusionsfreiheit bei Patienten unter Pegcetacoplan-Behandlung.

Es ergibt sich ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Pegcetacoplan** gegenüber von Eculizumab für die Transfusionsfreiheit.

Hämoglobinwert-assoziierte Endpunkte

Patienten mit PNH haben einen erworbenen Gendefekt in den blutbildenden Stammzellen des Knochenmarks, wodurch es zur Hämolyse der Erythrozyten kommt. Eine daraus entstehende Anämie ist ein zentrale Mechanismus, welcher die Mortalität und Morbidität bei PHN-Patienten bedingt [34]. Durch die Hämolyse der Erythrozyten sinkt der Hb-Wert im Serum und gleichzeitig nimmt der Anteil an freiem Hämoglobin stark zu. Ein niedriger Hb-Wert im Serum repräsentiert somit einen entscheidenden biochemischen Marker für das Vorliegen einer Hämolyse [35, 36]. Ein Großteil der PNH-Patienten weist auch unter Behandlung mit einem C5-Inhibitor einen anämischen Hb-Wert (< 12 g/dl) auf [19, 20, 37]. Dies ist zum einen dadurch bedingt, dass die extravasale Hämolyse durch die C5-Inhibitoren nicht gehemmt wird, und zum anderen durch residuelle intravasale Hämolysen, die auch unter C5-Inhibitor Therapie weiterhin stattfinden [34] (vgl. Fazit Morbidität). In der PEGASUS-Studie wurde das *Hb-Ansprechen* als Anstieg des Hb-Wertes von Baseline bis Woche 16 um ≥ 1 g/dl definiert. Eine *Hb-Wert-Normalisierung* wurde als ein Hb-Wert höher als die untere geschlechtsspezifische Normgrenze ²⁵ zu Woche 16 definiert.

In der RCP der PEGASUS-Studie erhöhte sich der Hb-Wert unter Pegcetacoplan um 2,66 g/dl ($\pm 0,25$ g/dl) auf 11,54 g/dl ($\pm 1,96$ g/dl). Insgesamt zeigten 75,6 % der Patienten unter Pegcetacoplan ein *Hb-Ansprechen* und 34,1 % wiesen eine *Hb-Wert-Normalisierung* auf, während unter Eculizumab kein Patient ein *Hb-Ansprechen* oder eine *Hb-Wert-Normalisierung* erzielte. Für Pegcetacoplan zeigten sich ein statistisch signifikanter Vorteil sowohl für das *Hb-Ansprechen* (RR = 60,00 [3,80; 947,95]; $p < 0,0001$) als auch die *Hb-Wert-Normalisierung* (RR = 27,62 [1,70; 447,75]; $p < 0,0001$).

Insgesamt stellen das *Hb-Ansprechen* und die *Hb-Wert-Normalisierung* durch die Pegcetacoplan-Behandlung eine patientenrelevante Verbesserung der Krankheitslast der PNH dar, da durch die Verringerung der Hämolyse von Erythrozyten dieses klinische Charakteristikum als Ursache der den Patienten belastenden Symptomatik behandelt wird.

Unterstützend werden auch die Ergebnisse der OLP berichtet. Im Rahmen dieser Langzeitbeobachtung war unter fortgesetzter Pegcetacoplan-Behandlung der Hb-Wert über weitere 32 Wochen vergleichbar mit dem Hb-Wert zu Woche 16. Damit kann eine langfristige Stabilität des Behandlungseffektes mit Pegcetacoplan gezeigt werden.

Es ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pegcetacoplan** gegenüber Eculizumab für das *Hb-Ansprechen* und die *Hb-Wert-Normalisierung*.

²⁵ Die untere Normgrenze des Blut-Hb-Wertes liegt bei männlichen Erwachsenen bei 13,6 g/dl und bei weiblichen Erwachsenen bei 12,0 g/dl.

FACIT-Fatigue-Skala

Fatigue ist eines der am häufigsten vorkommenden PNH-assoziierten Symptome [23], welches u. a. infolge der verringerten Sauerstofftransportkapazität des Blutes durch die Zerstörung von Erythrozyten auftritt [38]. Die Symptomatik stellt eine schwerwiegende Belastung für den Patienten dar [22]. Unbehandelt kann es zu einem Verlust der Selbstständigkeit, verminderter körperlicher Aktivität und funktionellem Abbau kommen [39]. Bis zu 78 % der Patienten leiden unter Therapie mit C5-Inhibitoren weiterhin an Fatigue [40]. Ein wesentliches Therapieziel der PNH ist daher die Linderung der Fatigue. In der PEGASUS-Studie wurde die Fatigue u. a. anhand der FACIT-Fatigue-Skala erhoben, die den Einfluss der Fatigue auf alltägliche Aktivitäten des Patienten bei chronischen Erkrankungen erfasst [41].

In der RCP der PEGASUS-Studie war der Unterschied in der *Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores* zwischen den Behandlungsarmen statistisch signifikant zum Vorteil von Pegcetacoplan (Δ LS-Mean = 11,34 (1,94); $p < 0,0001$). Insgesamt zeigten 73,2 % der Patienten unter Pegcetacoplan eine *Verbesserung des FACIT-Fatigue-Scores* um eine MCID von ≥ 3 Punkten im Vergleich zu Patienten unter Eculizumab, bei denen es nur 28,2 % waren. Somit liegt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Pegcetacoplan hinsichtlich der *Verbesserung des FACIT-Fatigue-Scores* um eine MCID von ≥ 3 Punkten vor (RR = 2,59 [1,52; 4,42]; $p = 0,0001$). Hingegen kam es bei 48,7 % der Patienten unter Eculizumab zu einer statistisch signifikanten Verschlechterung des *FACIT-Fatigue-Scores* um eine MCID von ≥ 3 Punkten, im Vergleich zu 4,9 % der Patienten unter Pegcetacoplan, und damit zu einem statistisch signifikanten Nachteil zuungunsten von Eculizumab (RR = 0,10 [0,02; 0,40]; $p < 0,0001$). Der Unterschied von 3 Punkten entspricht einer deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens unter Pegcetacoplan im Sinne einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung und wurde bereits in einem vergangenen Nutzenbewertungsverfahren vom G-BA und IQWiG zur Bewertung der Fatigue anhand der FACIT-Fatigue-Skala herangezogen [42]. Auch unter Verwendung eines Responsekriterium von ≥ 15 % der Skalenspannweite [15] (≥ 8 Punkte) wiesen signifikant mehr Patienten unter Pegcetacoplan eine *Verbesserung des FACIT-Fatigue-Score* als Patienten unter Eculizumab auf. Der *FACIT-Fatigue-Score* lag zu Woche 16 bei 41,81 Punkten ($\pm 9,61$ Punkte) und erreichte damit fast den durchschnittlichen Punktwert der Allgemeinbevölkerung von 43,6 Punkten [43].

Unterstützend werden auch die Ergebnisse der OLP berichtet. Im Rahmen dieser Langzeitbeobachtung war unter fortgesetzter Pegcetacoplan-Behandlung die Veränderung des *FACIT-Fatigue-Scores* im Vergleich zu Baseline über weitere 32 Wochen vergleichbar mit der *Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores* von Woche 16 im Vergleich zu Baseline. Damit kann eine langfristige Stabilität des Behandlungseffektes mit Pegcetacoplan gezeigt werden.

Insgesamt ergibt sich daraus ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Pegcetacoplan** gegenüber von Eculizumab für den *FACIT-Fatigue-Score*.

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Die PNH ist charakterisiert durch Symptome wie Fatigue, Dyspnoe und Kopfschmerzen [23], die u. a. als Folge der verringerten Sauerstoffkapazität des Blutes durch die Hämolyse der Erythrozyten auftreten [35, 44]. Auch unter Therapie mit C5-Inhibitoren treten diese PNH-assoziierten Symptome weiterhin bei einem Großteil der Patienten auf (vgl. Modul 3. Abschnitt 3.2.1) [40, 45]. Durch die fortgesetzte Symptomatik sind die Patienten in ihrem Alltag deutlich eingeschränkt, was die Krankheitslast der Patienten erhöht. In der PEGASUS-Studie wurde die Belastung der PNH-Patienten durch die Symptomatik anhand der *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* ermittelt.

In der RCP der PEGASUS-Studie konnte bei Patienten unter Behandlung mit Pegcetacoplan im Vergleich zu Patienten, die Eculizumab erhalten haben, eine stärkere Verringerung des Punktwerts in den Symptomskalen *Fatigue*, *Dyspnoe* und *Obstipation* beobachtet werden, was einer Linderung der Symptomatik entspricht. Dementsprechend berichteten auch signifikant mehr Patienten unter Pegcetacoplan im Vergleich zu Patienten unter Eculizumab eine *Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores* um eine MCID von ≥ 10 Punkten für die Subskalen *Fatigue* (68,3 % vs. 33,3 %; RR = 2,05 [1,25; 3,35]; p = 0,0034) und *Dyspnoe* (48,8 % vs. 23,1 %; RR = 2,11 [1,10; 4,06]; p = 0,0210). Der statistisch signifikante Behandlungsvorteil von Pegcetacoplan im Vergleich zu Eculizumab spiegelte sich für die Subskala *Fatigue* auch bei der *Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores* um eine MCID von ≥ 10 Punkten wider (7,3 % vs. 33,3 %; RR = 0,22 [0,07; 0,71]; p = 0,0048). Der Unterschied von zehn Punkten entspricht einer deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens unter Pegcetacoplan im Sinne einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung [46-48] und wurde allgemein in vergangenen [48-50] sowie in aktuellen Verfahren [51] für die Auswertung des *EORTC QLQ-C30* verwendet. Auch unter Verwendung eines Responsekriterium von ≥ 15 % der Skalenspannweite (≥ 15 Punkte) [15] wiesen signifikant mehr Patienten unter Pegcetacoplan eine *Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores* für die Subskalen *Fatigue* und *Dyspnoe* auf als Patienten unter Eculizumab.

Unterstützend werden auch die Ergebnisse der OLP berichtet. Im Rahmen dieser Langzeitbeobachtung war unter fortgesetzter Pegcetacoplan-Behandlung die Veränderung des *EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores* für die Subskalen *Fatigue* und *Dyspnoe* im Vergleich zu Baseline über weitere 32 Wochen vergleichbar mit der Veränderung dieser EORTC QLQ-C30 Skalen von Woche 16 im Vergleich zu Baseline. Damit kann eine langfristige Stabilität des Behandlungseffektes mit Pegcetacoplan gezeigt werden.

Es ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pegcetacoplan** für die Symptomskala *Fatigue* sowie ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Pegcetacoplan** für die Symptomskala *Dyspnoe* gegenüber Eculizumab.

Fazit Morbidität

In der Nutzendimension *Morbidität* zeigte sich aufgrund des höheren Anteils an Patienten mit *Transfusionsfreiheit*, dem besseren *Hb-Ansprechen*, dem höheren Anteil an Patienten mit *Hb-Wert-Normalisierung* sowie der Linderung der Fatigue (gemessen anhand der *FACIT-Fatigue-Skala* und der *EORTC QLQ-C30 Symptomskala*) und Dyspnoe (gemessen anhand der *EORTC QLQ-C30 Symptomskala*) eine deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens unter Behandlung mit Pegcetacoplan. In der Langzeitbeobachtung über 32 Wochen konnten diese morbiditätsassoziierten Verbesserungen unter fortsetzender Pegcetacoplan-Behandlung beibehalten und damit eine langfristige Stabilität des Behandlungseffektes mit Pegcetacoplan gezeigt werden.

Bei PNH-Patienten kommt es durch einen erworbenen Gendefekt in den blutbildenden Stammzellen des Knochenmarks zur Hämolyse der Erythrozyten [34, 61], der Hb-Wert im Serum wird dabei sowohl durch die intra- als auch die extravasale Hämolyse beeinflusst. Beide Mechanismen werden durch Pegcetacoplan gehemmt [52, 53], dadurch konnten anämische Hb-Werte im Serum unter Pegcetacoplan normalisiert werden. Das Therapieansprechen bei PNH-Patienten wird neben dem Hb-Wert auch anhand der Retikulozytenzahl und des LDH-Wertes beurteilt [16]. Der Einfluss von Pegcetacoplan auf diese beiden Laborparameter unterstützt die Beobachtung, dass Pegcetacoplan einen Einfluss auf die intra- und extravasale Hämolyse hat. Bei 78,0 % der Patienten unter Pegcetacoplan konnte eine Normalisierung der Retikulozytenzahl beobachtet werden; ebenfalls ein Indikator für die intra- und extravasale Hämolyse [34, 54]. Letztlich wurde unter Pegcetacoplan im Vergleich zur Eculizumab-Behandlung im Mittel der Normbereich des LDH-Wertes erreicht, was unterstreicht, dass unter Pegcetacoplan die intravasale Hämolyse stärker vermindert wird [55].

Die Verbesserung des Hb-Wertes ist zudem mit einer Verringerung der Fatigue assoziiert [56]. Diese beiden Parameter stehen in einem physiologischen Zusammenhang. Fatigue tritt u. a. infolge der verringerten Sauerstoffkapazität des Blutes auf, welche durch die Freisetzung von Hämoglobin bei der Hämolyse der Erythrozyten auftritt [35, 44].

Des Weiteren konnte durch Pegcetacoplan die Anzahl an Transfusionen deutlich reduziert werden, sodass die überwiegende Mehrheit der Patienten im Verlauf der PEGASUS-Studie (48 Wochen) unter Behandlung mit Pegcetacoplan transfusionsfrei blieb. Auch in der Transfusionsfreiheit spiegelt sich der Einfluss von Pegcetacoplan auf die Hämolyse wider. Transfusionen aufgrund von niedrigen Hb-Werten oder Symptomen einer Hämolyse wurden unter Pegcetacoplan deutlich seltener benötigt. Durch die geringere Notwendigkeit von Transfusionen unter Pegcetacoplan können potenzielle transfusionsbedingte Risiken vermieden werden und die Lebensqualität gesteigert werden [20, 25-30, 57]. Die Anzahl an Transfusionen ist zudem auch direkt mit dem Ausmaß von Symptomen wie Fatigue und Dyspnoe assoziiert [56], sodass die Vermeidung der Transfusionen zu einer Verbesserung dieser häufigen und für den PNH-Patienten stark belastenden Symptome führen kann.

Diese Verbesserung der PNH charakteristischen Symptomen Fatigue und Dyspnoe konnte zudem auch anhand patientenberichteter Fragebögen gezeigt werden. 73,2 % der Patienten zeigten eine klinisch relevante Verbesserung hinsichtlich der *Fatigue* (FACIT-Fatigue-Score) und 48,8 % der Patienten hinsichtlich der *Dyspnoe* (EORTC QLQ-C30 Symptomskala). Das Ausmaß dieser Verbesserungen ist so hoch, dass der Effekt nicht allein auf das unverblindete Studiendesign zurückzuführen ist, sondern eine echte Effektstärke vorliegt. Da die Fatigue und Dyspnoe für PNH-Patienten eine schwerwiegende Belastung darstellen, führt die Verringerung der *Fatigue* und *Dyspnoe* zu einer klinisch relevanten Verbesserung des Gesundheitszustands der Patienten.

In der Gesamtschau ergibt sich für die Nutzendimension *Morbidität* ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Pegcetacoplan** gegenüber Eculizumab.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen

Die Lebensqualität von PNH-Patienten wird weitreichend durch die Symptome des Krankheitsverlaufs wie starke Fatigue und durch die erforderlichen Therapiemaßnahmen (z. B. Transfusionsabhängigkeit) beeinträchtigt [23, 58]. Durch diese Komplikationen werden PNH-Patienten stark in ihren Fähigkeiten eingeschränkt, normalen Alltagsaktivitäten nachzugehen [59]. In der PEGASUS-Studie wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels des *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores* ermittelt.

In der RCP der PEGASUS-Studie konnte bei Patienten unter Behandlung mit Pegcetacoplan im Vergleich zu Patienten, die Eculizumab erhalten haben, eine stärkere Erhöhung des Punktwerts in der Skala *Allgemeiner Gesundheitszustand* sowie den Funktionsskalen *Rollenfunktion*, *Physische Funktion*, *Kognitive Funktion* und *Soziale Funktion* beobachtet werden, was einer Verbesserung entspricht. Dementsprechend berichteten auch signifikant mehr Patienten unter Pegcetacoplan im Vergleich zu Patienten unter Eculizumab eine *Verbesserung der EORTC QLQ-C30 Skalen* um eine MCID von ≥ 10 Punkten für die Skala *Allgemeiner Gesundheitszustand* (56,1 % vs. 12,8 %; RR = 4,38 [1,85; 10,36]; $p < 0,0001$) sowie für die Funktionsskalen *Rollenfunktion* (46,3 % vs. 23,1 %; RR = 2,01 [1,04; 3,89]; $p = 0,0364$) und *Physische Funktion* (58,5 % vs. 17,9 %; RR = 3,26 [1,59; 6,69]; $p = 0,0002$). Zudem zeigte sich auch eine numerische Verbesserung in der kognitiven Funktion der Patienten. Der Behandlungsvorteil von Pegcetacoplan im Vergleich zu Eculizumab spiegelt sich auch bei der *Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores* um eine MCID von ≥ 10 Punkten für die Skala *Allgemeiner Gesundheitszustand* (9,8 % vs. 33,3 %; RR = 0,29 [0,10; 0,82]; $p = 0,0136$) sowie die Funktionsskala *Rollenfunktion* wider (12,2 % vs. 35,9 % RR = 0,34 [0,14; 0,85]; $p = 0,0178$). Der Unterschied von zehn Punkten entspricht einer deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung und wird allgemein für die Auswertung des *EORTC QLQ-C30* verwendet [46-50].

Auch unter Verwendung eines Responsekriterium von $\geq 15\%$ der Skalenspannweite (≥ 15 Punkte) [15] verzeichneten signifikant mehr Patienten unter Pegcetacoplan eine *Verbesserung des Allgemeinen Gesundheitszustand* sowie der Funktionsskalen *Rollenfunktion* und *Physische Funktion* als Patienten unter Eculizumab.

Unterstützend werden auch die Ergebnisse der OLP berichtet. Im Rahmen dieser Langzeitbeobachtung war unter fortgesetzter Pegcetacoplan-Behandlung die Veränderung des *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores* für den *Allgemeinen Gesundheitszustand* und die Funktionsskalen *Rollenfunktion* und *Physische Funktion* im Vergleich zu Baseline über weitere 32 Wochen vergleichbar mit der Veränderung dieser EORTC QLQ-C30 Skalen von Woche 16 im Vergleich zu Baseline. Damit kann eine langfristige Stabilität des Behandlungseffektes mit Pegcetacoplan gezeigt werden

Es ergibt sich ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Pegcetacoplan** für den *Allgemeinen Gesundheitszustand* und die Funktionsskala *Rollenfunktion* sowie ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Pegcetacoplan** für die Funktionsskala *Physische Funktion* gegenüber Eculizumab.

LASA-Skala

PNH-assoziierte Symptome beeinflussen die Lebensqualität der Patienten und schränken diese in ihren Fähigkeiten ein, normalen Alltagsaktivitäten nachzugehen [59]. In der PEGASUS-Studie wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels der *LASA-Skala* ermittelt.

In der RCP der PEGASUS-Studie konnte bei Patienten unter Behandlung mit Pegcetacoplan im Vergleich zu Patienten, die Eculizumab erhalten haben, eine stärkere Erhöhung des Punktwerts im Gesamtscore sowie der einzelnen Subskalen (*Aktivitätslevel*, *Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen* und *Generelle Lebensqualität*) beobachtet werden, was einer Linderung der Symptomatik entspricht.

Während der RCP berichteten signifikant mehr Patienten unter Pegcetacoplan im Vergleich zu Eculizumab eine *Verbesserung des LASA-Scores* unter Verwendung eines Responsekriteriums von $\geq 15\%$ der Skalenspannweite [15] für den *Gesamtscore* (≥ 45 Punkte) (48,8 % vs. 12,8 %; RR = 3,80 [1,58; 9,14]; p = 0,0007) und die Subskalen (jeweils ≥ 15 Punkte) *Aktivitätslevel* (51,2 % vs. 15,4 %; RR = 3,33 [1,50; 7,37]; p = 0,0009), *Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen* (48,8 % vs. 17,9 %; RR = 2,72 [1,30; 5,70]; p = 0,0046) und *Generelle Lebensqualität* (46,3 % vs. 10,3 %; RR = 4,52 [1,69; 12,10]; p = 0,0004). Der statistisch signifikante Behandlungsvorteil von Pegcetacoplan im Vergleich zu Eculizumab spiegelt sich für die Subskala *Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen* auch bei der *Verschlechterung des LASA-Scores* um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite wider (4,9 % vs. 25,6 %; RR = 0,19 [0,04; 0,81]; p = 0,0120). Der Unterschied von ≥ 45 Punkten im Gesamtscore entspricht einer deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens unter Pegcetacoplan im Sinne einer für den Patienten spürbaren Verbesserung der Lebensqualität.

Unterstützend werden auch die Ergebnisse der *OLP* berichtet. Im Rahmen dieser Langzeitbeobachtung war unter fortgesetzter Pegcetacoplan-Behandlung die Veränderung des *LASA-Scores* für den *Gesamtscore* sowie die einzelnen Subskalen (*Aktivitätslevel*, *Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen* und *Generelle Lebensqualität*) im Vergleich zu Baseline über weitere 32 Wochen vergleichbar mit der *Veränderung des LASA-Scores* von Woche 16 im Vergleich zu Baseline. Damit kann eine langfristige Stabilität des Behandlungseffektes mit Pegcetacoplan gezeigt werden

Es ergibt sich ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Pegcetacoplan** für den *Gesamtscore* und die Subskalen *Aktivitätslevel* und *Generelle Lebensqualität* sowie ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pegcetacoplan** für die Subskala *Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen* gegenüber Eculizumab.

Fazit Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Nutzendimension *Gesundheitsbezogene Lebensqualität* zeigte sich aufgrund der Verbesserung des *Allgemeinen Gesundheitszustands*, der *Rollenfunktion* und der *Physischen Funktion* gemessen anhand der *EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskala* sowie der Verbesserung des *LASA-Scores* (*Gesamtscore* als auch Subskalen) eine deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens unter Behandlung mit Pegcetacoplan. In der Langzeitbeobachtung über 32 Wochen konnten diese gesundheitsbezogenen Verbesserungen unter fortsetzender Pegcetacoplan-Behandlung beibehalten werden und damit eine langfristige Stabilität des Behandlungseffektes mit Pegcetacoplan gezeigt werden.

PNH-Patienten sind aufgrund der PNH-assoziierten Symptome und den erforderlichen Therapiemaßnahmen stark in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt, die einen immensen Einfluss auf das alltägliche Leben der Patienten haben [59]. Die Verringerung von Hämolysen und die Vermeidung von Transfusionen ist bei PNH-Patienten mit einer Verbesserung der Lebensqualität assoziiert [56]. In Einklang dazu wird unter Pegcetacoplan der allgemeine Gesundheitszustand verbessert, die Patienten können sich besser konzentrieren, ihrer Arbeit und ihren Freizeitbeschäftigungen nachgehen sowie körperlich aktiver sein. Das Ausmaß dieser Verbesserungen ist so hoch, dass der Effekt nicht allein auf das unverblindete Studiendesign zurückzuführen ist, sondern eine echte Effektstärke vorliegt. Die gesundheitsbezogenen Komponenten werden somit nachhaltig verbessert, wodurch dem Patienten mehr Lebensqualität zurückgegeben wird.

In der Gesamtschau ergibt sich für die Nutzendimension *Gesundheitsbezogene Lebensqualität* ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Pegcetacoplan** gegenüber Eculizumab.

Sicherheit

Im Dossier wird eine Übersicht zu den Gesamtraten sowie eine Detaildarstellung nach *SOC* und *PT* über *Jegliche UE*, *UE nach Schweregrad (leicht/moderat/schwer)*, *SUE*, *UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten*, *UE, die zum Tod führten*, *UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse (Jegliche UE, Schwere UE, SUE)*, *UE von besonderem Interesse*, *Anzahl an thrombotischen und kardiovaskulären Ereignissen* und *Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen* dargestellt.

Unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten)

In der *RCP* der PEGASUS-Studie lagen bei den meisten Gesamtraten der *Unerwünschten Ereignisse* keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor. Lediglich für *UE Jeglichen Grades ohne krankheitsbezogene Ereignisse* wurden signifikant mehr Ereignisse unter Pegcetacoplan beobachtet ($RR = 1,90$ [1,19; 3,04]; $p = 0,0068$). Ein Großteil der nicht krankheitsbezogenen UE unter Pegcetacoplan lassen sich auf Ereignisse im Zusammenhang mit einer Injektion und somit auf die Applikation von Pegcetacoplan zurückführen (vgl. *UE von besonderem Interesse*).

Während der *RCP* traten in beiden Behandlungsarmen keine Todesfälle auf. Während der Langzeitbeobachtung in der *OLP* über 32 Wochen ist unter Behandlung mit Pegcetacoplan ein Patient verstorben. Dieser Patient erhielt während der *RCP* eine Behandlung mit Eculizumab und war für die *OLP* auf die Behandlung mit Pegcetacoplan umgestellt worden. Als Ursache für den Tod wurde eine SARS-CoV-2-Infektion festgestellt. Es ist daher nicht von einem Zusammenhang mit der Studienmedikation auszugehen.

UE nach SOC und PT

Für den Endpunkt *Jegliche UE* lag auf *SOC*-Ebene ein statisch signifikanter Vorteil für das *SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems* zugunsten von Pegcetacoplan vor ($RR = 0,42$ [0,19; 0,90]; $p = 0,0258$).

Bei den *Jeglichen UE* der *PT Diarrhö* zeigten sich signifikant häufiger Ereignisse unter Pegcetacoplan ($RR = 8,56$ [1,14; 64,47]; $p = 0,0146$). Es handelte sich dabei allerdings ausschließlich um milde Einzelepisoden, deren Häufigkeit im weiteren Studienverlauf abnahm [8, 14]. Zudem zeigte sich bei der patientenberichteten Erhebung der *Diarrhö* anhand der *EORTC QLQ-C30 Symptomskala* kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass das häufigere Auftreten der *Diarrhö* unter Pegcetacoplan vom Patienten nicht als stärkere Belastung angesehen wird. Vor diesen Hintergründen ist das Ergebnis als nicht klinisch relevant zu bewerten.

In der PEGASUS-Studie traten für das *PT Hämolyse* während der *RCP* weniger Ereignisse unter Pegcetacoplan als unter Eculizumab auf (vier vs. neun Patienten mit Ereignissen); der Unterschied war jedoch nicht signifikant. Das seltenere Auftreten der unter Pegcetacoplan spiegelt sich auch bei Betrachtung der Häufigkeitsrate wider. So lagen unter Pegcetacoplan nach 16 Wochen 0,41 und nach 48 Wochen 0,33 hämolytische Episoden pro Patientenjahr vor,

während es unter Eculizumab nach 16 Wochen zu 0,83 hämolytischen Episoden pro Patientenjahr kam [8]. Trotz des selteneren Auftretens von Hämolysen unter Pegcetacoplan, brachen drei Patienten mit einem Hämolyse-Ereignis, die Behandlung mit Pegcetacoplan aufgrund dessen vorzeitig ab. Dieser Vorgang ist trotz der insgesamt betrachteten besseren Effektivität von Pegcetacoplan damit zu begründen, dass Patienten und Ärzte nach der Erfahrung einer Durchbruchhämolyse unter einer neuen, für sie unvertrauten Therapie mit Pegcetacoplan, zu ihrer bekannten und bewährten Therapie mit Eculizumab zurückkehren. Insgesamt lag allerdings kein statistisch signifikanter Unterschied für die *UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten* zwischen den Behandlungsarmen vor. Bei allen weiteren *Jeglichen UE* auf SOC- und PT-Ebene sowie *Schweren SUE* auf SOC- und PT-Ebene wurden keine klinisch relevanten Unterschiede festgestellt.

UE von besonderem Interesse

Reaktionen an der Injektionsstelle und Reaktionen in Zusammenhang mit einer Infusion traten signifikant häufiger unter Pegcetacoplan auf. Allerdings handelte es sich bei beiden *UE von besonderem Interesse* ausschließlich um *Milde UE*, welche gut behandelbar sind. Zudem traten die Reaktionen häufig zu Beginn der PEGASUS-Studie auf und nahmen im weiteren Studienverlauf deutlich ab. Dies ist vermutlich auf die zunehmende Erfahrung der Patienten im Umgang mit der selbstständigen Anwendung der Infusionspumpe zurückzuführen. Die zusätzlichen Trainings im Umgang mit der Infusionspumpe und die zunehmende Routine in deren Anwendung könnte das Auftreten von *Reaktionen an der Injektionsstelle und Reaktionen in Zusammenhang mit einer Infusion* im Studienverlauf reduziert haben. Insgesamt betrachtet führte keines der Ereignisse zu einem Abbruch der Studie [14, 60].

Anzahl an thrombotischen und kardiovaskulären Ereignissen

Für die *Anzahl an thrombotischen Ereignissen* und *Anzahl an kardiovaskulären Ereignissen* lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor. Während der *RCP* traten sowohl unter Pegcetacoplan als auch Eculizumab keine thrombotischen und kardiovaskulären Ereignisse auf.

Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen

Für die Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor. Während der *RCP* wurden sieben Patienten im Pegcetacoplan-Arm und sechs Patienten im Eculizumab-Arm hospitalisiert.

Fazit Sicherheit

Die PEGASUS-Studie zeigt für eine Vielzahl der Sicherheitsendpunkte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Ergebnisse zur Sicherheit weisen zusammenfassend darauf hin, dass es sich bei den häufig aufgetretenen *Unerwünschten Ereignissen* um nicht schwerwiegende Nebenwirkungen handelt. Auch in der Langzeitbeobachtung ist die Behandlung mit Pegcetacoplan nicht mit einem erhöhten Schadenspotential verbunden. Insgesamt konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit Pegcetacoplan sicher und gut verträglich ist.

Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen bezogen sich primär auf *Unerwünschte Ereignisse*, die sich auf die Injektion zurückführen lassen. Aufgrund der unterschiedlichen Applikationsart und unterschiedlichen zeitlichen Abstände zwischen den Injektionen von Pegcetacoplan und Eculizumab sind diese *Unerwünschten Ereignisse* nur bedingt vergleichbar und da Pegcetacoplan häufiger verabreicht wird, sind die Ereignisse zuungunsten von Pegcetacoplan verzerrt. Bei den Ereignissen im unter Pegcetacoplan-Behandlung handelte es sich um *Milde UE*, die hauptsächlich zu Behandlungsbeginn auftraten, im weiteren Studienverlauf abklangen und insgesamt gut behandelbar waren.

Insgesamt zeigte sich unter Behandlung mit Pegcetacoplan ein deutlicher Rückgang an Hämolyse im Vergleich zur Behandlung mit Eculizumab. Dennoch brachen drei Patienten im Pegcetacoplan-Arm und kein Teilnehmer im Eculizumab-Arm die Behandlung aufgrund einer Hämolyse ab. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass Patienten und Ärzte nach einer Durchbruchhämolyse unter der Studienmedikation zu ihrer vertrauten Therapie mit Eculizumab zurückkehren. Zudem war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich des Abbruchs der Studienmedikation nicht statistisch signifikant.

Zudem konnte unter Behandlung mit Pegcetacoplan keine höhere Hospitalisierungsrate als unter Eculizumab festgestellt werden. Auch die Lebensqualität der Patienten verbesserte sich unter Pegcetacoplan, was auf eine geringe Symptomatik und ein gutes Sicherheitsprofil hinweist. Dies verdeutlicht auch die hohe Bereitschaft zur Teilnahme an der optionalen *OLE-Studie* (96 %) [8], in der alle Patienten mit Pegcetacoplan behandelt werden. Folglich überwiegen für die Patienten die positiven Aspekte der Pegcetacoplan-Behandlung.

In der Gesamtschau ergibt sich für die Nutzendimension *Sicherheit* **kein Unterschied von Pegcetacoplan** gegenüber Eculizumab.

Sensitivitätsanalysen und Subgruppenanalysen

Die im Dossier dargestellten Hauptanalysen sind konsistent mit den Sensitivitätsanalysen und auch die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind insgesamt konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation. Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Pegcetacoplan wird daher ausschließlich basierend auf der Gesamtpopulation abgeleitet.

Schlussfolgerungen zum medizinischen Zusatznutzen

Die PNH ist eine seltene und potenziell lebensgefährliche Erkrankung des Blutes [34, 61], die maßgeblich durch eine Anämie gekennzeichnet ist, die im Zusammenspiel mit variablen Symptomen wie Fatigue, Dyspnoe, Herzrasen sowie der namensgebenden paroxysmalen nächtlichen Dunkelfärbung des Urins (Hämoglobinurie) auftritt und schwerwiegende Komplikationen wie thrombotische Ereignisse und eine beeinträchtigte Nierenfunktion mit sich ziehen kann [23, 44, 62, 63].

Unter den derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten mit einem C5-Inhibitor ist eine deutliche Therapieverbesserung gegenüber den nichtmedikamentösen Therapieoptionen gegeben. Allerdings leiden PNH-Patienten weiterhin unter Hämolysen [18, 64], da C5-Inhibitoren aufgrund ihres Wirkmechanismus nur die intravasale Hämolyse beeinflussen, wohingegen die extravasale Hämolyse unbehandelt bleibt und es weiterhin zu einer residuellen intravasalen Hämolyse kommt. Diese Hämolysen führen dazu, dass eine Vielzahl von Patienten weiterhin unter schwerwiegenden Anämien mit nachfolgend häufiger Transfusionsbedürftigkeit sowie einer ausgeprägten Fatigue leiden. Dadurch sind die Patienten deutlich in ihrer Lebensqualität eingeschränkt [39, 40, 65-67].

Therapien, die sowohl die intra- als auch die extravasale Hämolyse beeinflussen, waren bisher nicht verfügbar. PNH-Patienten, die trotz Behandlung mit einem C5-Inhibitor nach wie vor anämisch sind, konnten daher bisher nur mit nicht zulassungskonformen Dosisescalationen und supportiven Therapiemaßnahmen therapiert werden [33]. Hieraus ergibt sich ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf für PNH-Patienten, die trotz Therapie mit einem C5-Inhibitor nach wie vor anämisch sind.

Im Gegensatz zu den C5-Inhibitoren wird durch Pegcetacoplan als bisher einzigem C3-Inhibitor sowohl die intra- als auch extravasale Hämolyse kontrolliert [68, 69]. In der PEGASUS-Studie konnte belegt werden, dass Pegcetacoplan im Vergleich zu dem C5-Inhibitor Eculizumab eine erheblich höhere Transfusionsfreiheit erzielt. Unter Pegcetacoplan-Behandlung ist sowohl das Hb-Ansprechen als auch die Hb-Wert-Normalisierung höher als unter Eculizumab-Behandlung. Die höhere Transfusionsfreiheit als auch die positiven Effekte auf den Hb-Wert zeigen sich auch in der nachhaltigen Symptom- und Lebensqualitätsverbesserung. Die Patienten unter Pegcetacoplan-Behandlung zeigen eine relevante Verbesserung der Krankheitssymptomatik, insbesondere der Fatigue, einem verbesserten allgemeinen Gesundheitszustand und einer verbesserten gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Trotz weniger Nachteile im Bereich der *Milden UE*, ist das Nebenwirkungsprofil von Pegcetacoplan mit dem von Eculizumab vergleichbar, womit Pegcetacoplan ein akzeptables Sicherheitsprofil ähnlich einem C5-Inhibitor aufweist [14]. Auch in der Langzeitbehandlung mit Pegcetacoplan (über 48 Wochen) zeigte sich eine gleichbleibende Wirksamkeit und Sicherheit von Pegcetacoplan.

Der Behandlungsvorteil von Pegcetacoplan hinsichtlich Morbiditäts- und Lebensqualitätsendpunkten konnte auch gegenüber dem C5-Inhibitor Ravulizumab in einem MAIC gezeigt werden (Abbildung 4-47). Dafür wurden die individuellen Patientendaten der PEGASUS-Studie (Pegcetacoplan vs. Eculizumab) aus der 16-wöchigen *RCP* mit den publizierten Ergebnissen der 26-wöchigen ALXN1210-PNH-302-Studie (NCT03056040; Ravulizumab vs. Eculizumab) über den gemeinsamen Komparator Eculizumab verglichen. In beiden Studien wurde dabei eine PNH-Patientenpopulation untersucht, die bereits zuvor mit Eculizumab behandelt worden war. Da für die PEGASUS-Studie individuelle Patientendaten verfügbar waren, wurde die Studienpopulation der PEGASUS für einen Vergleich durch die Einführung zusätzlicher Einschlusskriterien an die Population der ALXN1210-PNH-302-Studie angepasst.

Basierend auf diesen Anpassungen wurden 36 Patienten aus dem Pegcetacoplan-Arm und 39 Patienten aus dem Eculizumab-Arm der PEGASUS-Studie und alle 195 Patienten der ALXN1210-PNH-302-Studie (97 Ravulizumab- und 98 Eculizumab-Patienten) für den Vergleich mittels Propensity Score Matching berücksichtigt. Daraus lässt sich ableiten, dass Pegcetacoplan gegenüber beiden für die PNH zugelassenen C5-Inhibitoren ein besseres Wirksamkeitsprofil für das vorliegende Anwendungsgebiet aufweist [70].

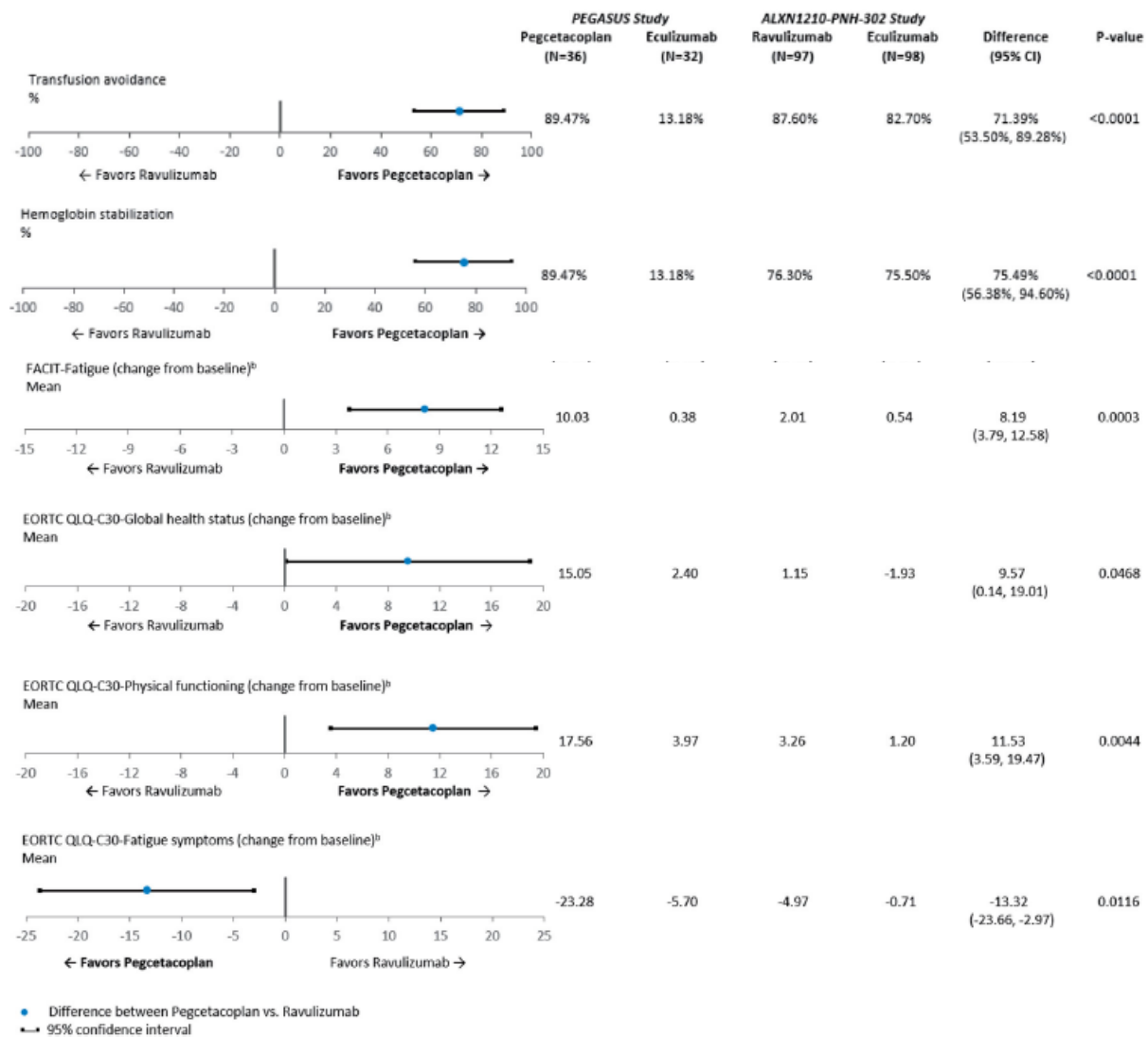


Abbildung 4-47: Ergebnisse des MAIC zu Wirksamkeits- und Lebensqualitätsendpunkten basierend auf den Daten der PEGASUS-Studie zu Woche 16 und der ALXN1210-PNH-302 Studie zu Woche 26

Quelle: Bhak et al. 2021 [70]

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Durch die Etablierung von Pegcetacoplan im deutschen Versorgungskontext ist eine relevante Verbesserung der Therapieoptionen für erwachsene Patienten mit PNH, die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind, zu erwarten. Die Behandlungslücke, welche durch die Therapie mit einem C5-Inhibitor verbleibt, wird durch Pegcetacoplan geschlossen. Der hohe Stellenwert von Pegcetacoplan für die Behandlung der PNH zeigt sich auch in der frühzeitigen Berücksichtigung des Wirkstoffs bereits vor seiner Erstaussbietung in der Onkopedia Leitlinie: So sehen die Autoren der Leitlinie für die Studienpopulation eine klare Überlegenheit von Pegcetacoplan im Vergleich zu Eculizumab bei der Verbesserung der Anämie, der Transfusionsfreiheit und auch hinsichtlich der Lebensqualität der Patientinnen [16]. Die positiven Aspekte der Behandlung mit Pegcetacoplan spiegeln sich auch in der hohen Teilnahme an der optionalen *OLE-Studie* wider [8]. Insgesamt 96 % der Patienten aus der PEGASUS-Studie entschieden sich für eine Fortsetzung ihrer Behandlung mit Pegcetacoplan. Dies schließt Patienten ein, die in der *RCP* auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, und in der anschließenden *OLP* auf die Behandlung mit Pegcetacoplan umgestellt wurden. Auch bei diesen Patienten zeigte sich unter Pegcetacoplan eine beträchtliche Verbesserung der krankheitsbezogenen Morbidität und Lebensqualität. Aufgrund der hohen Effektivität bezüglich des Erreichens relevanter Therapieziele im Anwendungsgebiet in Kombination mit einem gut kontrollierbaren Sicherheitsprofil ergibt sich für das vorliegende Anwendungsgebiet von Pegcetacoplan im Vergleich zum C5-Inhibitor Eculizumab insgesamt ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

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 4-97: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind.	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²⁶, Molenberghs 2010²⁷). 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.

²⁶ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²⁷ 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.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²⁸) 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 2006²⁹) 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.

²⁸ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁹ 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, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Swedish Orphan Biovitrum AB. Fachinformation Aspaveli® [Stand: Dezember 2021]. 2021.
2. EMA. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation. EMA/272964/2017. 2017 [Zugriff: 14.03.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/17/1873-public-summary-opinion-orphan-designation-polyoxy-12-ethanediylalpha-hydro-omega-hydroxy-1515_en.pdf.
3. EMA. European Medicines Agency. Orphan Maintenance Assessment Report. Aspaveli (Pegcetacoplan). Treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. EU/3/17/1873. 2021.
4. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [Stand: 09. Dezember 2021]. 2021.
5. Apellis Pharmaceuticals, Inc. Clinical Study Protocol (Amendment 5) - A Phase 3, Randomized, Multicenter, Open-Label, Active-Comparator Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pegcetacoplan in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). 2020.
6. Apellis Pharmaceuticals, Inc. Statistical Analysis Plan (Version 2.0) - A Phase 3, 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). 2019.
7. Apellis Pharmaceuticals, Inc. Clinical Study Report (Week 16 Analysis) - A Phase 3, Randomized, Multicenter, Open-Label, Active-Comparator Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of APL-2 in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). 2020.
8. Apellis Pharmaceuticals, Inc. Clinical Study Report (Week 48 Analysis) - A Phase 3, Randomized, Multicenter, Open-Label, Active-Comparator Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pegcetacoplan in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). 2021.
9. Swedish Orphan Biovitrum GmbH. Statistische Nachberechnungen zur PEGASUS-Studie. 2021.
10. ClinicalTrials.gov. NCT03500549 - Study to Evaluate the Efficacy and Safety of APL-2 in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) 2022 [Zugriff: 14.03.2022]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03500549>.
11. EU Clinical Trials Register. 2017-004268-36 - 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). 2022 [Zugriff: 14.03.2022]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2017-004268-36/DE>.

12. WHO. World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal. EUCTR2017-004268-36-ES - 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 2022 [Zugriff: 14.03.2022]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004268-36-ES>.
13. WHO. World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal. NCT03500549 - Study to Evaluate the Efficacy and Safety of APL-2 in Patients With PNH 2022 [Zugriff: 14.03.2022]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03500549>.
14. Hillmen P, Szer J, Weitz I, Röth A, Höchsmann B, Panse J, et al. Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2021;384(11):1028-1037.
15. IQWiG. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Allgemeine Methoden Version 6.1 vom 24.01.2022. 2022.
16. DGHO. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) - Leitlinie. 2022.
17. 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 Clinical Needs and Future Clinical Goals. *Blood* 2019.
18. Hillmen P, Muus P, Röth A, Elebute MO, Risitano AM, Schrezenmeier H, et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol*. 2013;162:62-73.
19. McKinley CE, Richards SJ, Munir T, Griffin M, Mitchell LD, Arnold L, et al. Extravascular Hemolysis Due to C3-Loading in Patients with PNH Treated with Eculizumab: Defining the Clinical Syndrome. *Blood*. 2017;130(Supplement 1):3471.
20. Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee L, Pessoa V, Gualandro S, Füreder W, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naïve to complement inhibitors: the 301 study. *Blood*. 2019;133(6):530-539.
21. Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST, Langemeijer S, Wells R, Gonzalez-Fernandez FA, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. *Blood*. 2019;133(6):540-549.
22. Schrezenmeier H, Kulasekararaj A, Mitchell L, Sicre de Fontbrune F, Devos T, Okamoto S, et al. One-year efficacy and safety of ravulizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria naïve to complement inhibitor therapy: open-label extension of a randomized study. *Ther Adv Hematol*. 2020;11:1-14.
23. Schrezenmeier H, Röth A, Araten DJ, Kanakura Y, Larratt L, Shammo JM, et al. Baseline clinical characteristics and disease burden in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): updated analysis from the International PNH Registry. *Ann Hematol*. 2020;99:1505-1514.
24. Risitano AM, Peffault de Latour R. How we('ll) treat paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: diving into the future. *Br J Haematol*. 2021.

25. European Commission, DIRECTORATE-GENERAL FOR HEALTH AND FOOD SAFETY. SUMMARY OF THE 2019 ANNUAL REPORTING OF SERIOUS ADVERSE REACTIONS AND EVENTS FOR BLOOD AND BLOOD COMPONENTS (DATA COLLECTED FROM 01/01/2018 TO 31/12/2018), Ref. Ares (2020)7537146 - 11/12/2020. 2020.
26. Goodnough LT. Risks of blood transfusion. Crit Care Med. 2003;31(12 Suppl):S678-686.
27. Offergeld R, Stark K, Hamouda O. Infektionen bei Blutspendern. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz. 2003;46(9):775-779.
28. Rohde JM, Dimcheff DE, Blumberg N, Saint S, Langa KM, Kuhn L, et al. Health Care–Associated Infection After Red Blood Cell Transfusion - A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2014;JAMA(13):1317-1326.
29. Müller MM, Geisen C, Zacharowski K, Tonn T, Seifried E. Transfusion of Packed Red Cells: Indications, Triggers and Adverse Events. Dtsch Arztebl Int. 2015;112(29-30):507-518.
30. Park C, Kim H. Acute compartment syndrome due to extravasation of peripheral intravenous blood transfusion. Saudi J Anaesth. 2020;14(2):221-223.
31. Corey-Lisle PK, Desrosiers MP, Collins H, De La Orden M, Payne KA, Levaché CB, et al. Transfusions and patient burden in chemotherapy-induced anaemia in France. Ther Adv Med Oncol. 2014;6(4):146-153.
32. Augurzky B, Decker S, Hentschker C, Mensen A. BARMER Krankenhausreport 2019 - Patient Blood Management, Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse - Band 18. 2019.
33. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-067. Datum des Gesprächs: 28. Mai 2020. 2020.
34. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2014;124(18):2804-2811.
35. Parker CJ. Update on the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Hematology Am Soc Hematol. 2016:208-216.
36. 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):1653-1662.
37. Risitano AM, Marotta S, Ricci P, Marano L, Frieri C, Cacace F, et al. Anti-complement Treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Time for Proximal Complement Inhibition? A Position Paper From the SAAWP of the EBMT. Front Immunol. 2019;10:1157.
38. Sakai K. Even mild hemolysis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria could severely compromise the quality of life due to long-term sustained intolerant fatigue. Leuk Res Rep. 2020;14:100224.
39. Schrezenmeier H, Muus P, Socié G, Szer J, Urbano-Ispizua A, Maciejewski JP, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. Haematologica. 2014;99(5):922-929.

40. Muus P, Langemeijer S, Hochsmann B, Hill A, Arnold L, Tjonnfjord G, et al., Patient-reported outcomes and healthcare resource utilization before and during treatment with eculizumab: results from the international paroxysmal nocturnal hemoglobinuria registry. European Haematology Association 2017.
41. 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.
42. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ravulizumab (Paroxysmale Hämoglobinurie). 2020 [Zugriff: 14.03.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/476/>.
43. Cella D, Lai JS, Chang CH, Peterman A, Slavin M. Fatigue in cancer patients compared with fatigue in the general United States population. Cancer. 2002;94(2):528-538.
44. Röth A, Dührsen U. Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie. Dtsch Arztebl. 2007;104(4):192-197.
45. Almeida AM, Bedrosian C, Cole A, Muus P, Schrezenmeier H, Szer J, et al. Clinical benefit of eculizumab in patients with no transfusion history in the International Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria Registry. Intern Med J. 2017;47(9):1026-1034.
46. King MT. The interpretation of scores from the EORTC quality of life questionnaire QLQ-C30. Qual Life Res. 1996;5(6):555-567.
47. Maringwa JT, Quinten C, King M, Ringash J, Osoba D, Coens C, et al. Minimal important differences for interpreting health-related quality of life scores from the EORTC QLQ-C30 in lung cancer patients participating in randomized controlled trials. Support Care Cancer. 2011;19(11):1753-1760.
48. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. J Clin Oncol. 1998;16(1):139-144.
49. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Carfilzomib (Überschreitung 50 Mio € Grenze: Multiples Myelom, mind. 1 Vorthherapie, Kombination mit Dexamethason oder Lenalidomid und Dexamethason) 2018 [Zugriff: 14.03.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/308/>.
50. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ribociclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit einem Aromatasehemmer) 2020 [Zugriff: 14.03.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/526/>.
51. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Atezolizumab (Neues Anwendungsgebiet: hepatozelluläres Karzinom, Kombination mit Bevacizumab) 2021 [Zugriff: 14.03.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/613/>.
52. Canadian Cancer Society. Complete blood count (CBC). 2022 [Zugriff: 14.03.2022]. URL: <https://www.cancer.ca/en/cancer-information/diagnosis-and-treatment/tests-and-procedures/complete-blood-count-cbc/?region=on>.
53. AAMDS. Aplastic Anemia & MDS International Foundation. Diagnosis. 2022 [Zugriff: 14.03.2022]. URL: <https://www.aamds.org/diseases/pnh/diagnosis>.

54. Barcellini W, Fattizzo B. Clinical Applications of Hemolytic Markers in the Differential Diagnosis and Management of Hemolytic Anemia. *Disease Markers*. 2015;2015(Article ID 635670).
55. Shah P, Mehta VM, Cowger JA, Aaronson KD, Pagani FD. Diagnosis of hemolysis and device thrombosis with lactate dehydrogenase during left ventricular assist device support. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33(1):102-104.
56. Evidera. Post-hoc FACIT-Fatigue Analysis to Support Regulatory and Publication Strategy, Populated Data Tables Through Week 16 (EVA-27767-00). 2020.
57. Patriquin CJ, Kiss T, Caplan S, Chin-Yee I, Grewal K, Grossman J, et al. How we treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A consensus statement of the Canadian PNH Network and review of the national registry. *Eur J Haematol*. 2019;102(1):36-52.
58. Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17028.
59. 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*. 2012;43(3):298-307.
60. Sharma V, Weitz I, Koprivnikar J, Conliffe B, Drago K, Chen C, et al., MDS-135: Injection Site Reactions at Week 48 in the Randomized Phase 3 PEGASUS Trial of Pegcetacoplan Compared with Eculizumab for Individuals with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *European Hematology Association*; 2021.
61. Brodsky RA. Complement in hemolytic anemia. *Blood*. 2015;126(22):2459-2465.
62. Pu JJ, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from bench to bedside. *Clin Transl Sci*. 2011;4(3):219-224.
63. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2013;121(25):4985-4996.
64. de Latour RP, 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):775-783.
65. 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):547-561.
66. Ueda Y, Obara N, Yonemura Y, Noji H, Masuko M, Seki Y, et al. Effects of eculizumab treatment on quality of life in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Japan. *Int J Hematol*. 2018;107(6):656-665.
67. Panse J, Matos JE, Mnif T, Lehrhaupt K, Sarda SP, Baver SB, et al., Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria's humanistic and economic burden in patients receiving C5 inhibitors in Europe. *European Haematology Association* 2021.
68. Simon-Tillaux N, Chauvet S, El Mehdi D, Deschatelets P, Fremeaux Bacchi V, APL-2 prevents both C3 and C5 convertase formation and activity: a potential therapeutic for renal diseases. *American Society of Nephrology Kidney Week*; 2019: J Am Soc Nephrol.

69. de Castro C, Grossi F, Weitz IC, Maciejewski J, Sharma V, Roman E, et al. C3 inhibition with pegcetacoplan in subjects with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab. *American Journal of Hematology*. 2020:1-10.
70. Bhak RH, Mody-Patel N, Baver SB, Kunzweiler C, Yee CW, Sundaresan S, et al. Comparative effectiveness of pegcetacoplan versus ravulizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria previously treated with eculizumab: a matching-adjusted indirect comparison. *Curr Med Res Opin*. 2021:1-11.
71. Alexion Europe SAS. Fachinformation Soliris 300 mg [Stand: Mai 2020]. 2020.
72. Swedish Orphan Biovitrum GmbH. Final Report. Incidence, Prevalence, Target Population, Healthcare Resource Utilization and Healthcare Costs of Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). Analysis of German Claims Data to Support the Unmet Need and Epidemiology Section (Module 3) of the AMNOG Dossier (§35a SGB V) for Pegcetacoplan (APL-2). 2022.
73. BMJV. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV - zuletzt geändert durch Art. 13 G v. 9.8.2019. 2019 [Zugriff: 14.03.2022]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
74. 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):451-455.
75. Lefebvre CM, Glanville J. Searching for studies. 6.4.11.1: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision): Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0: The Cochrane Collaboration; 2011.
76. Schulz KF, Altman DG, Moher D, Group ftC. Correspondence CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMC Medicine*. 2010(8):18.
77. BÄK. Bundeärztekammer, Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, Gesamtnovelle 2020 in der vom Vorstand der Bundesärztekammer auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats am 21.08.2020 beschlossenen Fassung. 2020 [Zugriff: 14.03.2022]. URL: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten_-_Gesamtnovelle_2020.pdf.
78. Funk MC, Heiden M, Müller S, al. E. Hämovigilanz-Bericht des Paul-Ehrlich-Instituts 2019: Auswertung der Meldungen von Reaktionen und Zwischenfällen nach § 63i AMG. 2021.
79. Risitano AM, Imbriaco M, Marando L, Seneca E, Soscia E, Malcovati L, et al. From perpetual haemosiderinuria to possible iron overload: iron redistribution in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria patients on eculizumab by magnetic resonance imaging. *Br J Haematol*. 2012;158(3):415-418.

80. G-BA. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Luspatercept (Myelodysplastische Syndrome (MDS)) 2021 [URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/572/#nutzenbewertung>].
81. G-BA. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Betibeglogene Autotemcel (autologe CD34+ hämatopoetische Stammzellen). 2020 [Zugriff: 14.03.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/506/>.
82. Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? Blood. 2006;107(5):1747-1750.
83. Apellis Pharmaceuticals, Inc. Pegcetacoplan, APL2-302 Clinical Study Report, Week 48 Analysis - 16.1.10 Documentation of inter-laboratory standardization methods and quality assurance procedures. 2021.
84. Gow AJ, Stamler JS. Reactions between nitric oxide and haemoglobin under physiological conditions. Nature. 1998;391(6663):169-173.
85. Tabbara IA. Hemolytic anemias: Diagnosis and Management. Medical Clinics of North America. 1992;76(3):649-668.
86. 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):1840-1847.
87. Cella D, Kallich J, McDermott A, Xu X. The longitudinal relationship of hemoglobin, fatigue and quality of life in anemic cancer patients: results from five randomized clinical trials. Ann Oncol. 2004;15(6):979-986.
88. 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):567-573.
89. Universitätsklinikum Essen Zentrallabor. Referenzwerteverzeichnis für Erwachsene und Kinder (Version: 3.6). 2021.
90. Kato GJ, McGowan V, Machado RF, Little JA, Taylor Jt, Morris CR, et al. Lactate dehydrogenase as a biomarker of hemolysis-associated nitric oxide resistance, priapism, leg ulceration, pulmonary hypertension, and death in patients with sickle cell disease. Blood. 2006;107(6):2279-2285.
91. 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.
92. Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socié G, Muus P, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med. 2006;355(12):1233-1243.
93. Bonomi AE, Cella DF, Hahn EA, Bjordal K, Sperner-Unterweger B, Gangeri L, et al. Multilingual translation of the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) quality of life measurement system. Qual Life Res. 1996;5(3):309-320.

94. 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):811-819.
95. 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):207-221.
96. 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):263-272.
97. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. on behalf of the EORTC Quality of Life Group. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). European Organisation for Research and Treatment of Cancer; Brussels 2001.
98. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(5):365-376.
99. Bottomley A, Reijneveld JC, Koller M, Flechtner H, Tomaszewski KA, Greimel E. Current state of quality of life and patient-reported outcomes research. *Eur J Cancer.* 2019;121:55-63.
100. Niska JR, Thorpe CS, Halyard MY, Tan AD, Atherton PJ, Dueck AC, et al. Patient-reported quality-of-life outcomes in relation to provider-assessed adverse events during head and neck radiotherapy. *J Patient Rep Outcomes.* 2020;4(1):60.
101. Thompson CA, Yost KJ, Maurer MJ, Allmer C, Farooq U, Habermann TM, et al. Quality of life at diagnosis predicts overall survival in patients with aggressive lymphoma. *Hematol Oncol.* 2018;36(5):749-756.
102. Oliva EN, Finelli C, Santini V, Poloni A, Liso V, Cilloni D, et al. Quality of life and physicians' perception in myelodysplastic syndromes. *Am J Blood Res.* 2012;2(2):136-147.
103. Locke DE, Decker PA, Sloan JA, Brown PD, Malec JF, Clark MM, et al. Validation of single-item linear analog scale assessment of quality of life in neuro-oncology patients. *J Pain Symptom Manage.* 2007;34(6):628-638.
104. Miller RC, Atherton PJ, Kabat B, Fredericksen M, Deschamps C, Jatoi A, et al. Assessment of Quality of Life in Patients With Esophageal Cancer After Combined Modality Therapy. . *International Journal of Radiation Oncology* 2007. p. S584.
105. Alexion Pharmaceuticals, Inc. Fourth Quarter & Full Year 2020 Earnings. 2021.

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 ³⁰] – 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

³⁰ 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	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	10.01.2022	
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Pegcetacoplan.mp.	53
2	(APL 2 or APL-2 or APL2).mp.	37
3	(ASPAVELI or EMPA VELI).mp.	0
4	1 or 2 or 3	79
5	remove duplicates from 4	42

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	10.01.2022	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien: Wong- und nach Cochrane-Filter [74, 75]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Pegcetacoplan.mp.	18
2	(APL 2 or APL-2 or APL2).mp.	43
3	(ASPAVELI or EMPA VELI).mp.	2
4	1 or 2 or 3	60
5	limit 4 to (english or german)	58
6	remove duplicates from 5	55

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	10.01.2022	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien: Wong-Filter [74]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp pegcetacoplan/	144
2	Pegcetacoplan.mp.	150
3	(APL 2 or APL-2 or APL2).mp.	144
4	(ASPAVELI or EMPA VELI).mp.	3
5	1 or 2 or 3 or 4	239
6	5 not Medline.cr.	225
7	limit 6 to (english or german)	223
8	remove duplicates from 7	175

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	11.01.2022
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	PEGCETACOPLAN OR "APL 2" OR APL-2 OR APL2 OR ASPAVELI OR EMPAVELI [<i>Advanced Search, Other Terms</i>]
Treffer	23

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	11.01.2022
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	PEGCETACOPLAN OR "APL 2" OR APL-2 OR APL2 OR ASPAVELI OR EMPAVELI [<i>SearchTerm</i>]
Treffer	17

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	11.01.2022
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	PEGCETACOPLAN OR "APL 2" OR APL-2 OR APL2 OR ASPAVELI OR EMPAVELI [<i>SearchTerm</i>]
Treffer	47

Studienregister	Arzneimittelinformationssystem (AMIce)
Internetadresse	https://portal.dimdi.de/amguifree/am/search.xhtml
Datum der Suche	14.01.2022
Eingabeoberfläche	Recherche für Fachkreise
Suchstrategie:	PEGCETACOPLAN OR "APL 2" OR APL-2 OR APL2 OR ASPAVELI OR EMPAVELI [<i>Stoffname</i>] PEGCETACOPLAN OR "APL 2" OR APL-2 OR APL2 OR ASPAVELI OR EMPAVELI [<i>Arzneimittelname</i>]
Treffer	0

Studienregister	Clinical Data Suchportal der EMA
Internetadresse	https://clinicaldata.ema.europa.eu
Datum der Suche	14.01.2022
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie:	Pegcetacoplan [Search Term] APL 2 [Search Term] APL2 [Search Term] APL-2 [Search Term] Aspaveli [Search Term] Empaveli [Search Term] Pegcetacoplan [Product Name] APL 2 [Product Name] APL2 [Product Name] APL-2 [Product Name] Aspaveli [Product Name] Empaveli [Product Name] Pegcetacoplan [Active Substance Name / INN] APL 2 [Active Substance Name / INN] APL2 [Active Substance Name / INN] APL-2 [Active Substance Name / INN] Aspaveli [Active Substance Name / INN] Empaveli [Active Substance Name / INN]
Treffer	87 (Zulassungsverfahren)

Studienregister	Internetseite des G-BA
Internetadresse	https://www.g-ba.de/sys/suche/
Datum der Suche	19.01.2022
Eingabeoberfläche	Standardsuche
Suchstrategie	Pegcetacoplan [Suchbegriff] AND Nutzenbewertungsverfahren [Suchbereich] APL 2 [Suchbegriff] AND Nutzenbewertungsverfahren [Suchbereich] APL2 [Suchbegriff] AND Nutzenbewertungsverfahren [Suchbereich] APL-2 [Suchbegriff] AND Nutzenbewertungsverfahren [Suchbereich] Aspaveli [Suchbegriff] AND Nutzenbewertungsverfahren [Suchbereich] Empaveli [Suchbegriff] AND Nutzenbewertungsverfahren [Suchbereich]
Treffer	33 (Nutzenbewertungsverfahren)

Anhang 4-B2: Suche nach *RCT* für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
1	de Castro C, Grossi F, Weitz IC, Maciejewski J, Sharma V, Roman E, et al. C3 inhibition with pegcetacoplan in subjects with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab. American Journal of Hematology. 2020:1-10.	Studientyp

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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 Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>ClinicalTrials.gov</i>			
1	NCT03453619	Apellis Pharmaceuticals, Inc. 2020 Sep 2. ClinicalTrials.gov: Phase II Study Assessing Safety and Efficacy of APL-2 in Glomerulopathies. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03453619	Population
2	NCT03465709	Apellis Pharmaceuticals, Inc. 2020 Sep 16. ClinicalTrials.gov: Pegcetacoplan (APL-2) in Neovascular AMD. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03465709	Population
3	NCT02461771	Apellis Pharmaceuticals, Inc. 2020 Okt 6. ClinicalTrials.gov: Assessment of Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Intravitreal Pegcetacoplan (APL-2) for Patients With Wet AMD. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02461771	Population
4	NCT02503332	Apellis Pharmaceuticals, Inc. 2020 Okt 6. ClinicalTrials.gov: Study of Pegcetacoplan (APL-2) Therapy in Patients With Geographic Atrophy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02503332	Population
5	NCT03226678	Apellis Pharmaceuticals, Inc. 2020 Nov 24. ClinicalTrials.gov: Study to Assess the Safety, Tolerability, Efficacy and PK of APL-2 in Patients With Warm Type Autoimmune Hemolytic Anemia (wAIHA) or Cold Agglutinin Disease (CAD). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03226678	Population
6	NCT03593200	Apellis Pharmaceuticals, Inc. 2020 Dez 22. ClinicalTrials.gov: A Phase IIa Study to Assess the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Subcutaneously Administered Pegcetacoplan (APL-2) in Subjects With PNH. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03593200	Population
7	NCT02264639	Apellis Pharmaceuticals, Inc. 2021 Jan 8. ClinicalTrials.gov: A Phase I Study to Assess the Safety of Pegcetacoplan (APL-2) as an Add-On to Standard of Care in Subjects With PNH. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02264639	Studientyp
8	NCT02588833	Apellis Pharmaceuticals, Inc. 2021 Jan 11. ClinicalTrials.gov: Pilot Study to Assess Safety, Preliminary Efficacy and Pharmacokinetics of S.C. Pegcetacoplan (APL-2) in PNH Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02588833	Population

Nr.	Studien- bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss- grund
9	NCT04770545	Apellis Pharmaceuticals, Inc. 2021 Apr 30. ClinicalTrials.gov: An Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Pegcetacoplan (APL-2) in Subjects With Geographic Atrophy Secondary to AMD. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04770545	Population
10	NCT04901936	Apellis Pharmaceuticals, Inc. 2021 Mai 26. ClinicalTrials.gov: A Study of Pegcetacoplan in Pediatric Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04901936	Population
11	NCT04729062	Apellis Pharmaceuticals, Inc. 2021 Jun 7. ClinicalTrials.gov: Pegcetacoplan Early Access Program for PNH. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04729062	Studientyp
12	NCT03525613	Apellis Pharmaceuticals, Inc. 2021 Jun 21. ClinicalTrials.gov: A Study to Compare the Efficacy and Safety of Intravitreal APL-2 Therapy With Sham Injections in Patients With Geographic Atrophy (GA) Secondary to Age-Related Macular Degeneration. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525613	Population
13	NCT03525600	Apellis Pharmaceuticals, Inc. 2021 Jun 21. ClinicalTrials.gov: Study to Compare the Efficacy and Safety of Intravitreal APL-2 Therapy With Sham Injections in Patients With Geographic Atrophy (GA) Secondary to Age-Related Macular Degeneration. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03525600	Population
14	NCT03531255	Apellis Pharmaceuticals, Inc. 2021 Jul 26. ClinicalTrials.gov: Pegcetacoplan Long Term Safety and Efficacy Extension Study. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03531255	Studientyp
15	NCT05067127	Apellis Pharmaceuticals, Inc. 2021 Okt 5. ClinicalTrials.gov: Phase III Study Assessing the Efficacy and Safety of Pegcetacoplan in Patients With C3 Glomerulopathy or Immune-Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05067127	Population
16	NCT04579666	Apellis Pharmaceuticals, Inc. 2021 Okt 27. ClinicalTrials.gov: MERIDIAN: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pegcetacoplan in Adults With Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04579666	Population
17	NCT03777332	Apellis Pharmaceuticals, Inc. 2021 Nov 10. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Safety of Intravitreal APL-2 in Patients Diagnosed With Geographic Atrophy. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03777332	Population
18	NCT04085601	Apellis Pharmaceuticals, Inc. 2021 Dez 1. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pegcetacoplan in Patients With PNH. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04085601	Population
19	NCT04572854	Apellis Pharmaceuticals, Inc. 2021 Dez 13. ClinicalTrials.gov: Study Assessing the Safety and Efficacy of Pegcetacoplan in Post-Transplant Recurrence of C3G or IC-MPGN. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04572854	Population

Nr.	Studien- bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss- grund
20	NCT04919629	Roswell Park Cancer Institute. 2022 Jan 5. ClinicalTrials.gov: APL-2 and Pembrolizumab Versus APL-2, Pembrolizumab and Bevacizumab Versus Bevacizumab Alone for the Treatment of Recurrent Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer and Malignant Effusion. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04919629	Population
21	NCT05096403	Swedish Orphan Biovitrum. 2021 Okt 27. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pegcetacoplan in Patients With Cold Agglutinin Disease (CAD). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05096403	Population
22	NCT05148299	Swedish Orphan Biovitrum, Apellis Pharmaceuticals, Inc. 2021 Dez 8. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Pharmacokinetics (PK), Safety and Tolerability of Pegcetacoplan in Patients With TA-TMA After Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05148299	Population
<i>EU Clinical Trials Register</i>			
23	2017-005140-16	Apellis Pharmaceuticals. 2018 Jul 18. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase IIa, Open Label, Multiple Dose Study to Assess the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Subcutaneously Administered APL-2 in Subjects with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005140-16	Population
24	2017-003363-35	Apellis Pharmaceuticals, Inc. 2018 Jul 5. ClinicalTrialsRegister.eu: An open label, prospective, study to assess the safety, tolerability, efficacy and pharmacokinetics of APL-2 in patients with Warm Antibody Autoimmune Hemolytic Anemia (wAIHA) or Cold Agglutinin Disease (CAD). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003363-35	Population
25	2018-004220-11	Apellis Pharmaceuticals, Inc. 2019 Jul 23. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Randomized, Multicenter, Open-Label, Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of APL-2 in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004220-11	Population
26	2019-001106-23	Apellis Pharmaceuticals, Inc. 2019 Aug 9. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label, Nonrandomized, Multicenter Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Pegcetacoplan in the Treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001106-23	Studientyp
27	2020-002637-15	Apellis Pharmaceuticals, Inc. 2020 Dez 22. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label, Randomized, Controlled, Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pegcetacoplan in the Treatment of Post-Transplant Recurrence of C3G or IC-MPGN. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002637-15	Population

Nr.	Studien-bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss-grund
28	2019-003797-10	Apellis Pharmaceuticals, Inc. 2021 Apr 6. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of pegcetacoplan in subjects with amyotrophic lateral sclerosis (ALS). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003797-10	Population
29	2020-003767-25	Apellis Pharmaceuticals, Inc. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blinded, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pegcetacoplan in Patients with C3 Glomerulopathy or Immune-Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003767-25	Population
30	2020-001350-21	Apellis Pharmaceuticals, Inc. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label, Single-Arm, Phase 2 Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Biologic Activity of Pegcetacoplan in Pediatric Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001350-21	Population
31	2018-001436-22	Apellis Pharmaceuticals, Inc. 2018 Dez 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Masked, Sham-Controlled Study to Compare the Efficacy and Safety of Intravitreal Pegcetacoplan Therapy with Sham Injections in Patients with Geographic Atrophy (GA) Secondary to Age-Related Macular Degeneration (AMD). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001436-22	Population
32	2018-001435-52	Apellis Pharmaceuticals, Inc. 2018 Dez 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Multi-Center, Randomized, Double-Masked, Sham-Controlled Study to Compare the Efficacy and Safety of Intravitreal Pegcetacoplan Therapy with Sham Injections in Patients with Geographic Atrophy (GA) Secondary to Age-Related Macular Degeneration (AMD). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001435-52	Population
33	2020-002931-32	Apellis Pharmaceuticals, Inc. 2021 Sep 17. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3 open-label, multicenter, extension study to evaluate the long-term safety and efficacy of pegcetacoplan in subjects with geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002931-32	Population
34	2017-003426-32	DCprime bv. 2017 Dez 11. ClinicalTrialsRegister.eu: An international, multicentre, open-label study to evaluate the efficacy and safety of two different vaccination regimens of immunotherapy with allogeneic dendritic cells, DCP-001, in patients with acute myeloid leukaemia that are in remission with persistent MRD. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003426-32	Population

Nr.	Studien- bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss- grund
35	2007-002183-99	INNOVIVE Pharmaceuticals. 2007 Sep 28. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase II Study of Oral Tamibarotene in Acute Promyelocytic Leukemia Patients Who Have Received Prior Therapy with ATRA and Arsenic Trioxide (STAR-1). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002183-99	Population
36	2021-003157-27	Swedish Orphan Biovitrum AB. 2021 Nov 19. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label, Single-arm, Multicenter Pilot Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Safety of Pegcetacoplan in Patients with Transplant-associated Thrombotic Microangiopathy (HSCT). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003157-27	Population
37	2004-004320-13	Universitätsklinikum Ulm / University Clinical Center Ulm. 2005 Aug 29. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomized phase III-study on valproic acid in combination with all-trans retinoic acid, standard induction- and consolidation therapy in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004320-13	Population
38	2004-004321-95	University of Ulm. 2005 Mai 26. ClinicalTrialsRegister.eu: Randomized phase II-study on valproic acid, all-trans retinoic acid and their combination in induction and consolidation therapy as well as pegfilgrastim after consolidation therapy in younger patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004321-95	Population
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>			
39	EUCTR2017-005140-16-BG	Apellis Pharmaceuticals. 2020 Jul 20. WHO ICTRP: Phase IIa study of APL-2 in patients with PNH. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-005140-16-BG	Population
40	EUCTR2017-003363-35-IT	Apellis Pharmaceuticals, Inc. 2020 Nov 9. WHO ICTRP: Clinical study to assess the safety, tolerability, efficacy and pharmacokinetics of APL-2 in patients with Warm Antibody Autoimmune Hemolytic Anemia (wAIHA) or Cold Agglutinin Disease (CAD). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003363-35-IT	Population
41	EUCTR2019-001106-23-ES	Apellis Pharmaceuticals, Inc. 2020 Feb 1. WHO ICTRP: An Open Label, Non-Randomized, Multi-Center Extension Study to Evaluate the Long Term Safety and Efficacy of APL-2 in the treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001106-23-ES	Studientyp

Nr.	Studien- bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss- grund
42	EUCTR2019-001106-23-GB	Apellis Pharmaceuticals, Inc. 2020 Jun 29. WHO ICTRP: An Open Label, Nonrandomized, Multicenter Extension Study to Evaluate the Long Term Safety and Efficacy of Pegcetacoplan in the treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001106-23-GB	Studientyp
43	NCT02264639	Apellis Pharmaceuticals, Inc. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Phase I Study to Assess the Safety APL-2 as an Add-On to Standard of Care in Subjects With PNH. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02264639	Studientyp
44	NCT03593200	Apellis Pharmaceuticals, Inc. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Phase IIa Study to Assess the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Subcutaneously Administered APL-2 in Subjects With PNH. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03593200	Population
45	NCT02461771	Apellis Pharmaceuticals, Inc. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Assessment of Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Intravitreal Pegcetacoplan (APL-2) for Patients With Wet AMD. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02461771	Population
46	NCT03465709	Apellis Pharmaceuticals, Inc. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Pegcetacoplan (APL-2) in Neovascular AMD. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03465709	Population
47	NCT03453619	Apellis Pharmaceuticals, Inc. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Phase II Study Assessing Safety and Efficacy of APL-2 in Glomerulopathies. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03453619	Population
48	NCT02588833	Apellis Pharmaceuticals, Inc. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Pilot Study to Assess Safety, Preliminary Efficacy and Pharmacokinetics of S.C. APL-2 in PNH Subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02588833	Population
49	NCT02503332	Apellis Pharmaceuticals, Inc. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study of Pegcetacoplan (APL-2) Therapy in Patients With Geographic Atrophy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02503332	Population
50	NCT03226678	Apellis Pharmaceuticals, Inc. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Study to Assess the Safety, Tolerability, Efficacy and PK of APL-2 in Patients With Warm Type Autoimmune Hemolytic Anemia (wAIHA) or Cold Agglutinin Disease (CAD). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03226678	Population

Nr.	Studien- bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss- grund
51	EUCTR2020-002637-15-GB	Apellis Pharmaceuticals, Inc. 2021 Jan 5. WHO ICTRP: Phase 2, multicenter, open-label, randomized, controlled study is designed to evaluate the safety and efficacy of APL-2 in patients who have post-transplant recurrence of C3G or IC-MPGN. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002637-15-GB	Population
52	EUCTR2019-001106-23-DE	Apellis Pharmaceuticals, Inc. 2021 Apr 5. WHO ICTRP: An Open Label, Non-Randomized, Multi-Center Extension Study to Evaluate the Long Term Safety and Efficacy of Pegcetacoplan in the treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001106-23-DE	Studientyp
53	NCT04572854	Apellis Pharmaceuticals, Inc. 2021 Apr 19. WHO ICTRP: Study Assessing the Safety and Efficacy of Pegcetacoplan in Post-Transplant Recurrence of C3G or IC-MPGN. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04572854	Population
54	NCT04770545	Apellis Pharmaceuticals, Inc. 2021 Mai 10. WHO ICTRP: An Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Pegcetacoplan (APL-2) in Subjects With Geographic Atrophy Secondary to AMD. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04770545	Population
55	NCT04901936	Apellis Pharmaceuticals, Inc. 2021 Jun 7. WHO ICTRP: A Study of Pegcetacoplan in Pediatric Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04901936	Population
56	EUCTR2019-001106-23-BG	Apellis Pharmaceuticals, Inc. 2021 Jun 7. WHO ICTRP: An Open-label, Nonrandomized, Multicenter Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Pegcetacoplan in the Treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001106-23-BG	Studientyp
57	NCT04729062	Apellis Pharmaceuticals, Inc. 2021 Jun 14. WHO ICTRP: Pegcetacoplan Early Access Program for PNH. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04729062	Studientyp
58	NCT03525613	Apellis Pharmaceuticals, Inc. 2021 Jun 28. WHO ICTRP: A Study to Compare the Efficacy and Safety of Intravitreal APL-2 Therapy With Sham Injections in Patients With Geographic Atrophy (GA) Secondary to Age-Related Macular Degeneration. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03525613	Population
59	NCT03525600	Apellis Pharmaceuticals, Inc. 2021 Jun 28. WHO ICTRP: Study to Compare the Efficacy and Safety of Intravitreal APL-2 Therapy With Sham Injections in Patients With Geographic Atrophy (GA) Secondary to Age-Related Macular Degeneration. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03525600	Population

Nr.	Studien- bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss- grund
60	EUCTR2020-001350-21-CZ	Apellis Pharmaceuticals, Inc. 2021 Jul 21. WHO ICTRP: A single arm study to evaluate the safety and biological activity of pegcetacoplan in patients 12- 17 years old with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001350-21-CZ	Population
61	NCT03531255	Apellis Pharmaceuticals, Inc. 2021 Aug 2. WHO ICTRP: Pegcetacoplan Long Term Safety and Efficacy Extension Study. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03531255	Studientyp
62	EUCTR2019-003797-10-IE	Apellis Pharmaceuticals, Inc. 2021 Aug 17. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pegcetacoplan in Subjects with ALS. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003797-10-IE	Population
63	EUCTR2020-002637-15-NL	Apellis Pharmaceuticals, Inc. 2021 Aug 17. WHO ICTRP: Phase 2, multicenter, open-label, randomized, controlled study is designed to evaluate the safety and efficacy of APL-2 in patients who have post-transplant recurrence of C3G or IC-MPGN. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002637-15-NL	Population
64	EUCTR2019-003797-10-CZ	Apellis Pharmaceuticals, Inc. 2021 Aug 24. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pegcetacoplan in Subjects with ALS. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003797-10-CZ	Population
65	EUCTR2019-003797-10-DE	Apellis Pharmaceuticals, Inc. 2021 Okt 8. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pegcetacoplan in Subjects with ALS. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003797-10-DE	Population
66	EUCTR2020-003767-25-NL	Apellis Pharmaceuticals, Inc. 2021 Okt 18. WHO ICTRP: A Phase 3 study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pegcetacoplan administered subcutaneously in Patients with C3 Glomerulopathy or Immune-Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003767-25-NL	Population
67	NCT04579666	Apellis Pharmaceuticals, Inc. 2021 Nov 8. WHO ICTRP: MERIDIAN: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pegcetacoplan in Adults With Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04579666	Population
68	EUCTR2020-003767-25-BE	Apellis Pharmaceuticals, Inc. 2021 Nov 15. WHO ICTRP: A Phase 3 study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pegcetacoplan administered subcutaneously in Patients with C3 Glomerulopathy or Immune-Complex Membranoproliferative Glomerulonephritis.	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003767-25-BE	
69	NCT03777332	Apellis Pharmaceuticals, Inc. 2021 Nov 22. WHO ICTRP: Study to Evaluate the Safety of Intravitreal APL-2 in Patients Diagnosed With Geographic Atrophy. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03777332	Population
70	EUCTR2018-004220-11-PL	Apellis Pharmaceuticals, Inc. 2021 Nov 29. WHO ICTRP: A Research Study to Gather Scientific Information About the Efficacy and Safety of the Investigational Drug APL-2 In Treating Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH), a Disease Associated with Anemia, In a Randomly Assigned Comparison with the Current Standard of Care Treatment Approved for PNH. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004220-11-PL	Population
71	NCT04085601	Apellis Pharmaceuticals, Inc. 2021 Dez 6. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pegcetacoplan in Patients With PNH. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04085601	Population
72	EUCTR2018-001436-22-ES	Apellis Pharmaceuticals, Inc. 2020 Mrz 11. WHO ICTRP: Clinical research study involving an intravitreal injection in the eye with APL-2 or a sham injection for the treatment of Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001436-22-ES	Population
73	EUCTR2018-001436-22-GB	Apellis Pharmaceuticals, Inc. 2020 Okt 13. WHO ICTRP: Clinical research study involving an intravitreal injection in the eye with Pegcetacoplan or a sham injection for the treatment of Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001436-22-GB	Population
74	EUCTR2020-002931-32-ES	Apellis Pharmaceuticals, Inc. 2021 Sep 13. WHO ICTRP: Clinical research study involving an intravitreal injection in the eye with Pegcetacoplan for the treatment of Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002931-32-ES	Population
75	EUCTR2020-002931-32-NL	Apellis Pharmaceuticals, Inc. 2021 Okt 8. WHO ICTRP: Clinical research study involving an intravitreal injection in the eye with Pegcetacoplan for the treatment of Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002931-32-NL	Population
76	PER-037-20	Apellis Pharmaceuticals, Inc. 2021 Nov 8. WHO ICTRP: APL-2 LONG-TERM SAFETY AND EFFICACY EXTENSION STUDY. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-037-20	Studientyp

Nr.	Studien- bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss- grund
77	ACTRN12614001299695	Clinical Network Services (CNS) Pty Ltd. 2021 Jan 5. WHO ICTRP: A Study to Assess the effect of once-daily Subcutaneous APL-2 in Healthy Adult Subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614001299695	Population
78	ACTRN12614000725662	Clinical Network Services (CNS) Pty Ltd. 2021 Jan 5. WHO ICTRP: A Study to Assess the effect of Subcutaneous APL-2 in Healthy Adult Subjects. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000725662	Population
79	ACTRN12616000700437	Clinical Network Services Pty Ltd. 2020 Jan 13. WHO ICTRP: Phase 1, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Single Ascending Dose Study of Intravenous APL-2 in Healthy Volunteers. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616000700437	Population
80	ACTRN12617000822381	Clinical Network Services Pty Ltd. 2020 Okt 19. WHO ICTRP: A Phase I, Single-Dose, Open-Label Study to Evaluate the Effect of Renal Impairment on the Pharmacokinetics of APL-2. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000822381	Population
81	ACTRN12617000982314	Clinical Network Services Pty Ltd. 2020 Okt 19. WHO ICTRP: Phase I, Double-Blind, Randomized Study of Daily, Twice-Weekly and Once-Weekly APL 2 in Healthy Volunteers. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000982314	Population
82	NCT04919629	Roswell Park Cancer Institute. 2021 Nov 22. WHO ICTRP: APL-2 and Pembrolizumab Versus APL-2, Pembrolizumab and Bevacizumab Versus Bevacizumab Alone for the Treatment of Recurrent Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer and Malignant Effusion. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04919629	Population
83	EUCTR2021-003157-27-GR	Swedish Orphan Biovitrum AB. 2021 Nov 22. WHO ICTRP: An Open-label, Single-arm, Study to Evaluate Pegcetacoplan in Patients with TA-TMA after HSCT. http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-003157-27-GR	Population
Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: <i>Clinical Trials.GOV: Last Update Posted</i> <i>EU Clinical Trials Register: Start Date</i> <i>International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on</i>			

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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 4-98 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 4-98 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-98 (Anhang): Studiendesign und -methodik für PEGASUS-Studie (NCT03500549)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Fragestellung Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Pegcetacoplan gegenüber Eculizumab bei PNH-Patienten, die trotz Vorbehandlung mit Eculizumab einen Hb-Wert < 10,5 g/dl aufweisen. Primärer Endpunkt Testung der Überlegenheit von Pegcetacoplan gegenüber Eculizumab in Bezug auf die Änderung des Hb-Wertes zu Woche 16 gegenüber dem Baseline-Wert. Die Mittelwertdifferenz wurde zusammen mit einem zweiseitigen 95 %-KI und dem zugehörigen p-Wert anhand eines MMRM-Modells berechnet. Wichtige sekundäre Endpunkte Untersuchung der nachfolgend aufgeführten sekundären Endpunkte basierend auf Nicht-Unterlegenheitstests. Die Testung erfolgte in hierarchischer Weise, nachdem für den primären Endpunkt statistische Signifikanz nachgewiesen werden konnte. 1) <i>Transfusionsfreiheit</i> 2) <i>Veränderung der Retikulozytenzahl</i> von Baseline bis Woche 16 3) <i>Veränderung des LDH-Wertes</i> von Baseline bis Woche 16 4) <i>Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores</i> von Baseline bis Woche 16 Wenn die Nicht-Unterlegenheit der obenstehenden wichtigen sekundären Endpunkte nachgewiesen werden konnte, sollte für die unten aufgeführten Endpunkte die Überlegenheit der Studienmedikation unter Verwendung eines geschlossenen Testverfahrens bei einem Signifikanzniveau von 0,05 getestet werden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• <i>Transfusionsfreiheit</i> • <i>Veränderung der absoluten Retikulozytenzahl von Baseline bis Woche 16</i> • <i>Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores von Baseline bis Woche 16</i>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Allokation: randomisiert (Zuteilungsverhältnis 1:1) Verblindung: offen Design: zweiarmig, parallel, aktiv-kontrolliert Studienorganisation: multizentrisch Phase: III
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 1 (21.08.2018) • Teilnehmer, deren Studieneignung bestätigt wurde, durften zu jedem Zeitpunkt mit Visite 2 fortfahren, statt mind. zwei Wochen zu warten. • Definition des Studienendes: - o Letzter Studienteilnehmer beendet Visite zu Woche 48 und wird in <i>Open-Label-Extensionsstudie (OLE-Studie)</i> aufgenommen oder, falls keine Fortführung in der <i>OLE-Studie</i>, Teilnahme des letzten Studienteilnehmers an Exit-Visite in Woche 60. • Einschlusskriterium, dass Teilnehmer zur Studieneignung einen BMI $\leq 40 \text{ kg/m}^2$ aufweisen mussten, wurde ergänzt. • Einschlusskriterium wurde geändert, sodass Teilnehmer zur Studieneignung eine absolute Retikulozytenzahl $>$ Einfachen (anstatt des Anderthalbfachen) der oberen Normgrenze beim Screening aufweisen mussten. Amendment 2 (13.12.2018) • Verlängerung des Screening-Zeitraums auf bis zu acht Wochen (Woche -12 bis Woche -4). Amendment 3 (08.02.2019) • Anpassung der Strata zur Randomisierung: - o Anzahl EK-Transfusionen innerhalb von zwölf Monaten vor Tag -28 (< 4; ≥ 4) - o Thrombozytenzahl zum Screening (< 100.000; ≥ 100.000) • Einschlusskriterium wurde geändert, sodass Teilnehmer mit einer Adipositas Grad ≥ 2 (BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$) nicht für die Studie geeignet waren. Amendment 4 (16.08.2019) • Kriterien zur Dosisanpassung wurden aktualisiert, sodass eine Dosisescalation von Pegcetacoplan auf 1.080 mg jeden dritten Tag unmittelbar dann erfolgt, nachdem der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		LDH-Wert das Zweifache der oberen Normgrenze überschritten hat (anstatt nachdem erhöhte LDH-Werte an zwei konsekutiven Erhebungen mit mind. einer Woche Abstand gemessen wurden). Amendment 5 (06.05.2020) Definition für den Schweregrad von <i>Unerwünschten Ereignissen</i> wurde aktualisiert.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: 1) ≥ 18 Jahre 2) Primäre PNH-Diagnose bestätigt durch hochsensitive Durchflusszytometrie 3) Unter Behandlung mit Eculizumab; stabile Dosierung von Eculizumab mind. drei Monate vor dem Screening 4) Hb-Wert $< 10,5$ g/dl zum Screening 5) Retikulozytenzahl $> 1 \times$ ULN zum Screening 6) Thrombozytenzahl $> 50.000/\text{mm}^3$ zum Screening 7) Absolute Neutrophilenzahl $> 500/\text{mm}^3$ zum Screening 8) Impfungen gegen <i>Neisseria meningitidis</i> Typ A, C, W, Y und B, <i>Streptococcus pneumoniae</i> und <i>Haemophilus influenzae</i> Typ B innerhalb von zwei Jahren vor Studienbeginn (Tag 1 unter Behandlung) oder innerhalb von 14 Tagen nach Beginn der Behandlung mit Pegcetacoplan (ausgenommen nachgewiesene <i>Non-Responder</i> einer Impfung) 9) Frauen im gebärfähigen Alter: - o Negativer Schwangerschaftstest zum Screening und an Tag -28 (Beginn der <i>Run-In-Phase</i>) - o Bereitschaft zur Durchführung von Kontrazeptionsmaßnahmen (gemäß Studienprotokoll) während der Studie und bis 90 Tage nach der letzten Dosis des Studienarzneimittels 10) Männer: - o Bereitschaft zur Durchführung von Kontrazeptionsmaßnahmen (gemäß Studienprotokoll) und Verzicht auf Spermaspenden während der Studie und bis 90 Tage nach der letzten Dosis des Studienarzneimittels 11) Bereitschaft und Verständnis zur Gabe einer Einwilligungserklärung 12) Bereitschaft und Fähigkeit zur Selbstverabreichung von Pegcetacoplan (Verabreichung durch Betreuer erlaubt)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		13) BMI < 35,0 kg/m² Ausschlusskriterien: 1) Aktive bakterielle Infektion, die nicht innerhalb von einer Woche nach Tag -28 (erste Pegcetacoplan-Dosis) abgeklungen war 2) Substitution von Eisen, Folsäure, Vitamin B12 oder Erythropoietin, außer die Dosis war vier Wochen vor dem Screening stabil 3) Hereditärer Komplementmangel 4) Knochenmarkstransplantation in der Anamnese 5) Überempfindlichkeit oder idiosynkratische Reaktion auf Komponenten des s. c. verabreichten Studienarzneimittels in der Anamnese 6) Teilnahme an anderen investigativen klinischen Studien oder Anwendung anderer Prüfsubstanzen innerhalb von 30 Tagen oder fünf Halbwertszeiten vor Screening (längerer der beiden Zeiträume) 7) Stillende Frauen 8) Unfähigkeit Vorgaben einzuhalten oder jeglicher Zustand eines Patienten, der nach Meinung des Prüfarztes ein erhöhtes Risiko für einen Studienabbruch bedeuten oder das Ergebnis der Studie verzerren könnte 9) Anamnese oder Familienanamnese folgender kardialer Ereignisse: langes QT-Syndrom oder Torsade-de-Pointes, ungeklärte Synkope oder Synkope aufgrund einer unkorrigierten kardialen Ätiologie. Familienanamnese eines plötzlichen Herztods 10) Herzinfarkt, Bypass-Transplantation der Koronararterien, Stent in Koronar- oder Hirnarterie und/oder Angioplastie, Schlaganfall, Herzoperation, Hospitalisierung für kongestives Herzversagen innerhalb von drei Monaten vor dem Screening oder > Klasse 2 Angina Pectoris oder Herzinsuffizienz > NYHA Klasse 2 11) Korrigiertes QT-Intervall anhand Fridericia-Formel > 470 ms, PR-Intervall > 280 ms 12) AV-Block 2. Grades Typ Mobitz II, 2:1-AV-Block, hochgradiger AV-Block oder vollständiger Herzblock (außer Teilnehmer hat einen implantierten Herzschrittmacher oder implantierbaren Herzdefibrillator mit zusätzlicher Schrittmacher-Funktion) 13) Anwendung von Klasse 1 oder Klasse 3 Antiarrhythmika, Arsen, Methadon, Ondansetron oder Pentamidin zum Screening

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		14) Anwendung anderer QTc-Intervall-verlängernder Substanzen in stabiler Dosierung weniger als drei Wochen vor Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation 15) Prophylaktische Anwendung von Ciprofloxacin, Erythromycin oder Azithromycin weniger als eine Woche vor Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation (wiederholtes EKG nach einer Woche prophylaktischer Gabe von Antibiotika mit QTcF < 470 ms)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Studienorganisation: Koordinierender Studienleiter: Peter Hillmen Sponsor: Apellis Pharmaceuticals, Inc 6400 Westwind Way, Suite A Crestwood, KY 40014 USA Orte der Studiendurchführung: 44 Studienzentren in 11 Ländern: Deutschland, Belgien, Frankreich, Spanien, Vereinigtes Königreich, USA, Kanada, Australien, Japan, Südkorea, Russland
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Run-In-Phase (Tag -28 bis ≤ Tag 1): - Alle Studienteilnehmer: 1.080 mg Pegcetacoplan s. c., zweimal wöchentlich zusätzlich zur gegenwärtigen verschriebenen Eculizumab-Behandlung (die Eculizumab-Behandlung musste unabhängig von den Studienvisiten und dem Pegcetacoplan-Behandlungsschema wie verschrieben fortgesetzt werden) RCP (Woche 1 bis Woche 16): - Pegcetacoplan-Arm: 1.080 mg Pegcetacoplan s. c., zweimal wöchentlich (z. B. an Tag 1 und Tag 4 jeder Behandlungswoche oder [nach Dosis-escalation] an jedem dritten Tag) - Eculizumab-Arm: - Fortsetzung der gegenwärtig verschriebenen Eculizumab-Behandlung (unabhängig von den Studienvisiten) OLP (Woche 17 bis Woche 48): - Pegcetacoplan-Arm: 1.080 mg Pegcetacoplan s. c., zweimal wöchentlich - Eculizumab-Arm: 4-wöchige Fortsetzung der Eculizumab-Behandlung (Woche 17 bis Woche 20) - Ab Woche 17 zusätzlich 1.080 mg Pegcetacoplan s. c., zweimal wöchentlich

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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	Sofern nicht anders angegeben, wird für die folgenden Zielkriterien die Baseline als der Durchschnitt aller Messwerte vor Infusion der ersten Pegcetacoplan-Dosis (Tag -28) definiert bzw. der letzte Messwert vor der ersten Infusion mit Pegcetacoplan. Primärer Endpunkt • <i>Veränderung des Hb-Wertes</i> von Baseline bis Woche 16* Wichtige sekundäre Endpunkte • <i>Transfusionsfreiheit</i> • <i>Veränderung der Retikulozytenzahl</i> von Baseline bis Woche 16* • <i>Veränderung des LDH-Wertes</i> von Baseline bis Woche 16* • <i>Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores</i> (Version 4) von Baseline bis Woche 16* Weitere sekundäre Endpunkte • <i>Hb-Ansprechen</i> in Abwesenheit von Transfusionen* • <i>Retikulozytenzahl-Normalisierung</i> in Abwesenheit von Transfusionen • <i>Hb-Wert-Normalisierung</i> in Abwesenheit von Transfusionen • <i>Veränderung des indirekten Bilirubin-Wertes</i> von Baseline bis Woche 16* • <i>Veränderung des Haptoglobin-Wertes</i> von Baseline bis Woche 16* • <i>Veränderung des LASA-Scores</i> von Baseline bis Woche 16* • <i>Veränderung des EORTC QLQ-C30 Scores</i> von Baseline bis Woche 16* • <i>Anzahl an EK-Transfusionen</i> während der RCP (Tag 1 bis Woche 16 und Woche 4 bis Woche 16) Endpunkte der OLP • <i>Veränderung des Hb-Wertes</i> von Baseline bis Woche 48 und Veränderung von Woche 17 bis Woche 48 • <i>Veränderung der absoluten Retikulozytenzahl</i> von Baseline bis Woche 48 und Veränderung von Woche 17 bis Woche 48 • <i>Veränderung des LDH-Wertes</i> von Baseline bis Woche 48 und Veränderung von Woche 17 bis Woche 48

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• <i>Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores</i> von Baseline bis Woche 48 und Veränderung von Woche 17 bis Woche 48 • <i>Veränderung des LASA-Scores</i> von Baseline bis Woche 48 und Veränderung von Woche 17 bis Woche 48 • <i>Veränderung des EORTC QLQ-C30 Scores</i> von Baseline bis Woche 48 und von Woche 17 bis Woche 48 • <i>Anzahl an EK-Transfusionen</i> von Woche 17 bis Woche 48 und von Woche 20 bis Woche 48 *Daten, die vor der randomisierten Phase erhoben wurden, gingen nicht in die Analysen ein. Weitere Endpunkte • Sicherheit (<i>Inzidenz und Schweregrad von UE, TEAE, Anzahl an thrombotischen Ereignissen, Veränderung von Labor- und EKG-Parametern gegenüber der Baseline</i>) • Pharmakokinetik • Pharmakodynamik Erhebungsmethoden und –zeitpunkte • Ein Überblick zu den Erhebungszeitpunkten ist in Tabelle 4-99 dargestellt. • Hämatologische Parameter wie Hb-Wert, Retikulozytenzahl und laborchemische Parameter wie Bilirubin-Wert, LDH-Wert und Haptoglobin wurden zu den in Tabelle 4-99 angegebenen Zeitpunkten erhoben. Die Analyse der Laborparameter erfolgte nach standardisierten Methoden [83]. • Die FACIT-Fatigue-Skala ist ein patientenberichteter Fragebogen zur Erhebung der Fatigue. Antworten zu 13 Items sollen rückblickend auf die letzten sieben Tage gegeben werden. Die Antworten reichen von „überhaupt nicht“ (0) über „ein bisschen“ (1), „etwas“ (2), „ziemlich viel“ (3) bis „sehr viel“ (4). Aus den 13 Antworten ergibt sich ein Summenscore im Bereich von 0 - 52. Ein höherer Summenscore entspricht einer höheren Lebensqualität. • Die LASA-Skala besteht aus drei Items (Aktivitätsniveau, Fähigkeit Alltagsaktivitäten auszuüben, Gesamtscore zur Lebensqualität), zu denen Teilnehmer ihre Funktion auf einer Skala von „so gering wie möglich“ (0) bis „so hoch wie möglich“ (100) einschätzen sollen. Die LASA-Skala wird in ihren drei individuellen Skalenkomponenten sowie als ein Gesamtsummenscore ausgewertet. • Der EORTC QLQ-C30 (Version 3.0) besteht aus 30 Fragen, die in Multi- und Single-Item-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Skalen zusammengefasst sind. Die Fragen unterteilen sich in Funktionsskalen, Symptomskalen und eine globale Skala zur Erhebung des allgemeinen Gesundheitszustands/der allgemeinen Lebensqualität. Die Auswertung erfolgte anhand der <i>Scoring-Guidelines</i>. Definitionen • <i>Transfusionsfreiheit</i>: - o Anteil der Studienteilnehmer, die während der randomisierten Phase (Woche 1 bis Woche 16) keine Transfusion benötigten • <i>Hb-Ansprechen</i> in Abwesenheit von Transfusionen: - o Anstieg des Hb-Wertes von Baseline bis Woche 16 um ≥ 1 g/dl • <i>Retikulozytenzahl-Normalisierung</i> in Abwesenheit von Transfusionen: - o Absolute Retikulozytenzahl < obere Normgrenze zur Woche 16 • <i>Hb-Wert-Normalisierung</i> in Abwesenheit von Transfusionen - o Hb-Wert > untere Normgrenze zur Woche 16
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend, da keine relevanten Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn vorgenommen wurden.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Gemäß Schätzung waren 64 randomisierte Teilnehmer (32 pro Arm) nötig, um einen statistisch signifikanten Unterschied in der Veränderung des Hb-Wertes von Baseline bis Woche 16 zwischen den Gruppen nachzuweisen (zweiseitiges Signifikanzniveau: 5 %; Teststärke: 90 %). Hierfür wurde ein Unterschied zwischen der Behandlung mit Pegcetacoplan und Eculizumab von 1 g/dl und eine Standardabweichung für die Veränderung von Baseline von 1,2 g/dl angenommen. Um eine Verminderung der Teststärke aufgrund von Studienabbrüchen zu berücksichtigen, wurde eine Randomisierung (<i>RCP</i>) von 70 Studienteilnehmern angestrebt. Damit 70 Studienteilnehmer die <i>RCP</i> erreichen, wurde geplant > 70 Teilnehmer in die <i>Run-In-Phase</i> einzuschließen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren keine Zwischenanalysen geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte zentral mit einem interaktiven Antwort-System.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nach der 4-wöchigen <i>Run-In-Phase</i> wurden die Studienteilnehmer im Verhältnis 1:1 (Pegcetacoplan : Eculizumab) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte innerhalb der Strata: - Anzahl EK-Transfusionen innerhalb von zwölf Monaten vor Tag -28 (< 4; ≥ 4) - Thrombozytenzahl beim Screening (< 100.000; ≥ 100.000)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Randomisierung erfolgte zentral mit einem interaktiven Antwort-System.
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?	Aufnahme der Teilnehmer durch ausgewiesenes Studienpersonal an den Studienzentren. Zuteilung der Teilnehmer zu den Gruppen zentral durch ein interaktives Antwort-System.
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?	Keine Verblindung, da offenes Studiendesign.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant, da offenes Studiendesign.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	RCP Primärer Endpunkt (<i>Veränderung des Hb-Wertes</i> von Baseline bis Woche 16): - Vergleich zwischen den Studienarmen unter Verwendung von MMRM - Das Modell enthält feste kategoriale Effekte für die Behandlungsgruppe, die Studienvisite, Stratifizierungsvariablen (Anzahl an Transfusionen und der Thrombozytenzahl) und die Interaktion aus Studienvisite und Behandlungsgruppe sowie die kontinuierliche, feste Kovariate des Hb-Wertes zu Baseline. - Die Zahl der Freiheitsgrade wird mittels der Kenward-Roger-Methode bestimmt.

		Wichtige sekundäre Endpunkte: • Die Nicht-Unterlegenheit der wichtigen sekundären Endpunkte (<i>Transfusionsfreiheit, Veränderung der Retikulozytenzahl, Veränderung des LDH-Wertes und Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores</i>) wird nach Erreichen der statistischen Signifikanz des primären Endpunkts in hierarchischer Weise getestet. • Es werden Nicht-Unterlegenheitsschätzungen für alle wichtigen sekundären Endpunkte durchgeführt, unabhängig davon, ob eine Hypothese als nicht signifikant getestet wird. Die Bewertung nachfolgender Tests wird bei nicht nachgewiesener Nicht-Unterlegenheit jedoch verhindert. • Wenn die Nicht-Unterlegenheit der wichtigen sekundären Endpunkte nachgewiesen werden konnte, sollte für die unten aufgeführten Endpunkte die Überlegenheit unter Verwendung eines geschlossenen Testverfahrens bei einem Signifikanzniveau von 0,05 getestet werden. - o <i>Transfusionsfreiheit</i> während der RCP (Tag 1 bis Woche 16) - o <i>Veränderung der absoluten Retikulozytenzahl</i> von Baseline bis Woche 16 - o <i>Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores</i> von Baseline bis Woche 16 Weitere kategoriale, sekundäre Endpunkte: • Folgende kategoriale, sekundäre Endpunkte wurden nach Behandlungsgruppen in Woche 16 tabellarisch dokumentiert und auf statistische Überlegenheit getestet: - o <i>Hb-Ansprechen</i> (unter Zensierung der Daten von Studienteilnehmern, die eine Transfusion erhalten haben) - o <i>Retikulozytenzahl-Normalisierung</i> (unter Zensierung der Daten von Studienteilnehmern, die eine Transfusion erhalten haben) - o <i>Hb-Wert-Normalisierung</i> (unter Zensierung der Daten von Studienteilnehmern, die eine Transfusion erhalten haben) • Die Anzahl und der Prozentsatz von Teilnehmern mit o. g. Ereignissen wurde zu Woche 16 erhoben und zwischen den Studienarmen unter Verwendung des Cochran-Mantel-Haenszel-Tests adjustiert für die Stratifizierungsvariablen verglichen • Studienteilnehmer, die eine Transfusion zwischen Tag 2 und Woche 16 erhielten oder die Studie abbrachen ohne dokumentierte Effektivitätsergebnisse zu Woche 16, wurden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		als <i>Non-Responder</i> im Sinne der entsprechenden Endpunktanalyse klassifiziert. Weitere kontinuierliche, sekundäre Endpunkte: • Der Unterschied zwischen den Studienarmen in der mittleren Veränderung von Baseline zu Woche 16 wird unter Verwendung von MMRM (siehe primäres Zielkriterium mit jeweils eigenem Baseline-Wert als Kovariate) berechnet OLP • Absolute Werte und Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert von Woche 17 bis Woche 48 werden deskriptiv zu jedem Studienbesuch für die ITT-Population dargestellt
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen Subgruppenanalysen wurden für den primären Endpunkt und wichtige sekundäre Endpunkte durchgeführt: • Anzahl EK-Transfusionen innerhalb von 12 Monaten vor Tag -28 (< 4, ≥ 4) • Thrombozytenzahl beim Screening (< 100.000, ≥ 100.000) • Für die Subgruppen Geschlecht, Abstammung und Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre) werden Übersichtsstatistiken präsentiert Sensitivitätsanalysen Sensitivitätsanalysen wurden nur für den primären Endpunkt durchgeführt, um die in der Hauptanalyse getroffene Annahme zu testen, dass die fehlenden Daten zufällig verteilt sind: • Kontrollbasiertes Imputationsverfahren • Imputation basierend auf dem Delta-basierten Stresstestverfahren (auch Tipping-Point Methode genannt) Unterstützende Analysen Primärer Endpunkt • MMRM-Analysen für das Analyseset der Per-Protocol-, der mITT-Population mit allen verfügbaren Daten nach Woche 4, allen verfügbaren Daten der ITT-Population (unabhängig davon, ob die Hb-Messung nach einer Transfusion erfolgte oder nicht) und der Population an Studienteilnehmern, die die Studie beendeten (Completer-Set) • nichtparametrische randomisierungsbasierte ANCOVA, für den primären Endpunkt definiert als Rang der Veränderung des Hb-Wertes gegenüber der Baseline. Für die Analyse wurde der Hb-Wert wie folgt definiert: - o letzter Hb-Wert vor ICE für Patienten mit ICE

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- o letzter verfügbarer Hb-Wert für Patienten ohne ICE • Das Modell umfasst feste kategoriale Effekte für die Behandlungsgruppe und Stratifikationsvariablen (basierend auf der Transfusionshistorie und der Thrombozytenzahl). Wichtige sekundäre Endpunkte • Alle sekundären Endpunkte werden auch für das Analyseset der Per-Protocol-Population analysiert.
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	Pegcetacoplan-Arm: a) 41 b) 41 c) 41 Eculizumab-Arm: a) 39 b) 39 c) 39
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	RCP ITT Pegcetacoplan-Arm: Ausgeschlossene Patienten im ITT-Set der RCP (n = 3) • UE: 3 (7,3 %) Eculizumab-Arm: Ausgeschlossene Patienten im ITT-Set der RCP (n = 0) Completer-Set Pegcetacoplan-Arm: Ausgeschlossene Patienten im Completer-Set der RCP (n = 4) • UE: 3 (7,3 %) • Patient ohne Hb-Wert zu Woche 16 (setzte die Studie fort): 1 (2,4 %) Eculizumab-Arm: Ausgeschlossene Patienten im Completer-Set der RCP (n = 1) • Patient ohne Hb-Wert zu Woche 16 (setzte die Studie fort): 1 (2,6 %)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		OLP Pegcetacoplan-Arm: Ausgeschlossene Patienten in <i>OLP</i> (n = 3) • UE: 2 (5,3 %) • Arztentscheidung: 1 (2,6 %) ^b Eculizumab-Arm: Ausgeschlossene Patienten in <i>OLP</i> (n = 7) • UE: 7 (17,9 %)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienaufnahme: 14.06.2018 - 14.11.2019 Ende der Studienphase: 13.08.2020 Ende der Nachbeobachtung: 06.11.2020
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie endete planmäßig.
a: nach CONSORT 2010 [76]. b: Der Abbruchgrund war eigentlich eine Zytopenie. Diese falsche Zuordnung konnte allerdings aufgrund des bereits geschlossenen Studienzentrums nicht mehr korrigiert werden. Quelle: Studienprotokoll 2019 [5], Statistischer Analyseplan 2019 [6], Studienbericht 2020 [83], Studienbericht 2021 [8]. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Tabelle 4-99 (Anhang): Erhebungszeitpunkte der PEGASUS-Studie (NCT03500549)

Studienphase	Screening	Run-In-Phase			RCP							OLP							Follow-Up-Phase
Studienwoche	bis zu -12 ^a	-4	-3	-2	1	2	4	6	8	12	16	17	18	20	22	24	28, 32-48	54 & 60	
Studientag	bis zu -84	-28	-21	-14	1	14	28	42	56	84	112	119	126	140	154	168	196, 224-336	378 & 420	
Studienvisite	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17-22	23 & 24	
Demografische Charakteristika	X																		
Begleit-medikation	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Hämatologie	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Haptoglobin	X	X			X		X		X	X	X			X		X	X	X	
Hämoglobin	X	X			X		X		X	X	X			X		X	X	X	
Retikulozyten-zahl	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
LDH	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
FACIT-Fatigue-Skala		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
EORTC QLQ-C30		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
LASA-Skala		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Unerwünschte Ereignisse	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

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

Studienphase	Screening	Run-In-Phase	RCP	OLP	Follow-Up-Phase
a: Wenn das Screening des Teilnehmers mehr als 28 Tage vor der Verabreichung der ersten Dosis stattfand, sollte ein hämatologisches Screening innerhalb von 28 Tagen nach Verabreichung der ersten Dosis wiederholt werden, um die Eignung des Teilnehmers zu bestätigen. Quelle: Studienprotokoll 2019 [5], Statistischer Analyseplan 2019 [6], Studienbericht 2020 [83], Studienbericht 2021 [8]. Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

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

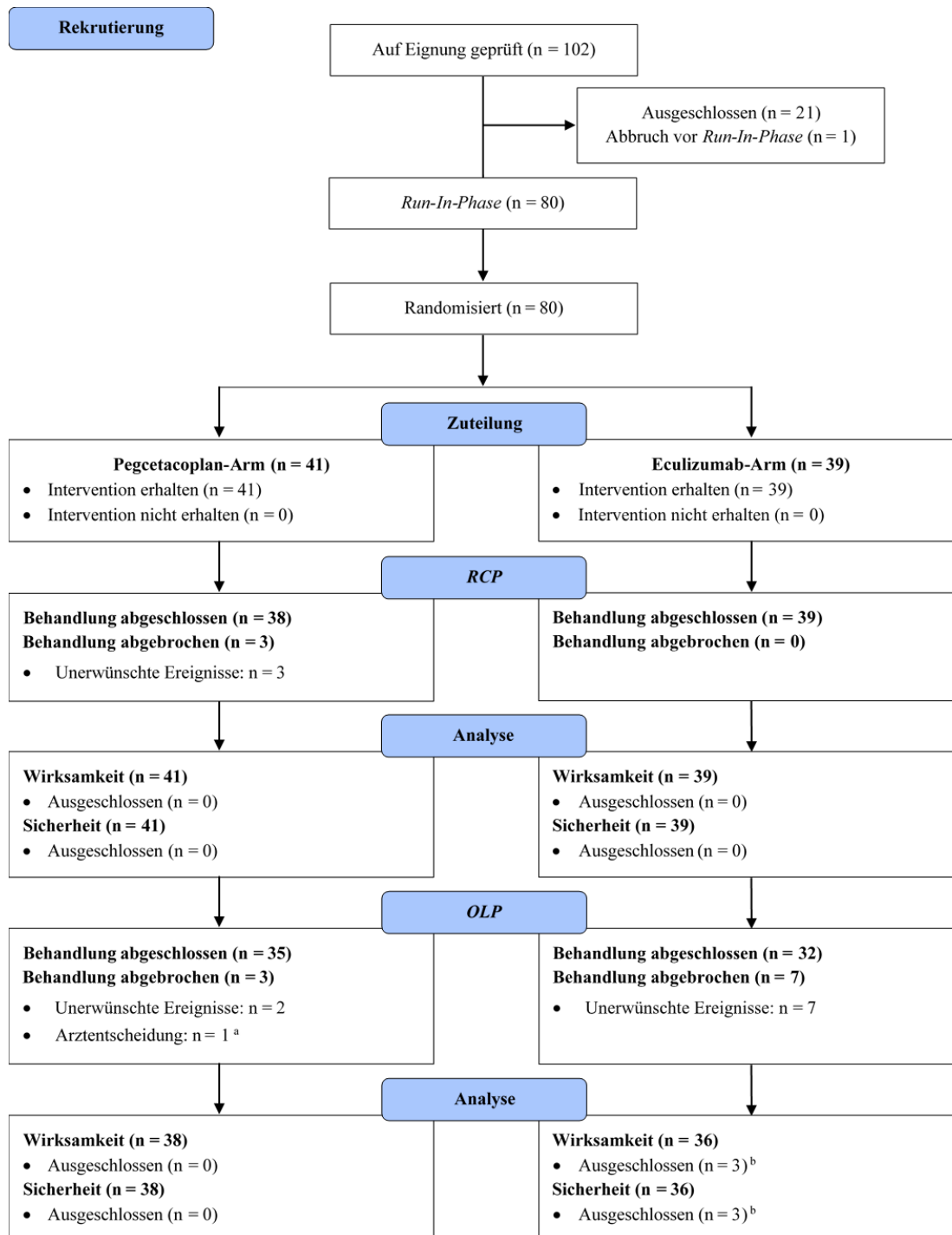


Abbildung 4-48: Patientenfluss in der PEGASUS-Studie

a: Der Abbruchgrund war eigentlich eine Zytopenie. Diese falsche Zuordnung konnte allerdings aufgrund des bereits geschlossenen Studienzentrums nicht mehr korrigiert werden

b: Drei Patienten im randomisierten Eculizumab-Arm, die nicht an der OLP Run-In-Time teilgenommen haben, wurden von der OLP-Analyse ausgeschlossen.

Quelle: Studienbericht 2020 [7].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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. Quellspezifische 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 4-100 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für PEGASUS-Studie

Studie: PEGASUS

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienprotokoll 2019 [5]	A
Studienbericht 2020 [7]	B
Studienbericht 2021 [8]	C
Statistischer Analyseplan 2019 [6]	D
Statistische Nachberechnungen 2021[9]	E
ClinicalTrials.gov: NCT03500549 [10]	F
EU Clinical Trials Register: EUCTR2017-004268-36-ES [11]	G
WHO ICTRP: EUCTR2017-004268-36-ES [12]	H
WHO ICTRP: NCT03500549 [13]	I
Hillmen et al. 2021 [14]	J

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:

A; B, C, D, E, F, G, H, I, J

Es handelt sich bei der RCP der PEGASUS-Studie (Phase III-Studie) um eine randomisierte (1:1),
zweiarmige, offene, aktiv-kontrollierte Studienphase.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, I

Die Randomisierung erfolgte zentralisiert durch ein interaktives Antwort-System.

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:

A, B, C, D

Die Randomisierung erfolgte zentralisiert durch ein interaktives Antwort-System.

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:

A, B, C, D, F, G, H, I, J

Es handelt sich bei der RCP der PEGSASUS-Studie (Phase III-Studie) um eine randomisierte (1:1), zweiarmige, offene, aktiv-kontrollierte Studienphase. Die Patienten waren dementsprechend nicht verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, F, G, H, I, J

Es handelt sich bei der RCP der PEGSASUS-Studie (Phase III-Studie) um eine randomisierte (1:1), zweiarmige, offene, aktiv-kontrollierte Studienphase. Die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen waren dementsprechend nicht verblindet.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, J

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G, H, I, J

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G, H, I, J

Bei der RCP der PEGASUS-Studie (Phase III-Studie) handelt es sich um eine randomisierte (1:1), zweiarmige, offene, aktiv-kontrollierte Studienphase, bei der die Patienten zentralisiert unter Berücksichtigung verschiedener Patientencharakteristika den beiden Behandlungsarmen zugeordnet wurden. Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene abschließend als potenziell *hoch* verzerrt eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Transfusionsfreiheit****1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D

Bei der RCP der PEGASUS-Studie (Phase III-Studie) handelt es sich um eine randomisierte (1:1), zweiarmige, offene, aktiv-kontrollierte Studienphase, bei der die Erhebung des Endpunktes unverblindet erfolgte. Allerdings wurden Transfusionen nur bei Vorliegen von objektiven, vorabdefinierten Kriterien verabreicht. Sofern aus Sicht des Prüfarztes eine Transfusion auch bei Nichterfüllung der vorgegebenen Kriterien notwendig war, wurde dieses als Protokollabweichung betrachtet und vorhandene Daten wurden nicht für die Analyse der Endpunkte herangezogen. Somit konnten jegliche subjektive Aspekte durch die Auswertungsmethode vermieden werden.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, J

Der Endpunkt wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Teilnehmer umfasst.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, J

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F, G, H, I, J

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:
A, B, C, D, E, F, G, H, I

Der Endpunkt wurde anhand objektiver Kriterien erhoben und das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es liegt eine transparente Ergebnisanalyse zwischen den Studienunterlagen vor. Es treten keine sonstigen verzerrenden Aspekte bezüglich dieses Endpunktes auf. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird daher als *niedrig* eingestuft.

Endpunkt: Hämoglobinwert-assoziierte Endpunkte**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G, H, I, J

Bei der RCP der PEGASUS-Studie (Phase III-Studie) handelt es sich um eine randomisierte (1:1), zweiarmige, offene, aktiv-kontrollierte Studienphase, bei der die Erhebung des Endpunktes unverblindet erfolgte. Allerdings wurde der Hb-Wert für alle *Hämoglobinwert-assoziierten Endpunkte* anhand standardisierter Labormethoden im Rahmen der hämatologischen Untersuchung des Blutes des Patienten in einem zentralen Studienlabor bestimmt. Daher ist davon auszugehen, dass die Erhebung des Endpunktes objektiv ist und ohne Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit durchgeführt wurde.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, J

Der Endpunkt wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Teilnehmer umfasst.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, J

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G, H, I, J

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G, H, I, J

Der Endpunkt wurde anhand standardisierter Labormethoden durch ein zentrales Studienlabor erhoben und das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es liegt eine transparente Ergebnisanalyse zwischen den Studienunterlagen vor. Es treten keine sonstigen verzerrenden Aspekte bezüglich dieses Endpunktes auf. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird daher als *niedrig* eingestuft.

Endpunkt: Retikulozytenzahl-assoziierte Endpunkte**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G, H, I, J

Bei der RCP der PEGASUS-Studie (Phase III-Studie) handelt es sich um eine randomisierte (1:1), zweiarmige, offene, aktiv-kontrollierte Studienphase, bei der die Erhebung des Endpunktes unverblindet erfolgte. Allerdings wurde die Retikulozytenzahl für alle *Retikulozytenzahl-assoziierten Endpunkte* anhand standardisierter Labormethoden im Rahmen der hämatologischen Untersuchung des Blutes des Patienten in einem zentralen Studienlabor bestimmt. Daher ist davon auszugehen, dass die Erhebung des Endpunktes objektiv ist und ohne Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit durchgeführt wurde.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, J

Der Endpunkt wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Teilnehmer umfasst.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, J

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G, H, I, J

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G, H, I, J

Der Endpunkt wurde anhand standardisierter Labormethoden durch ein zentralen Studienlabor erhoben und das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es liegt eine transparente Ergebnisanalyse zwischen den Studienunterlagen vor. Es treten keine sonstigen verzerrenden Aspekte bezüglich dieses Endpunktes auf. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird daher als *niedrig* eingestuft.

Endpunkt: LDH-Wert**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G, H, I, J

Bei der RCP der PEGASUS-Studie (Phase III-Studie) handelt es sich um eine randomisierte (1:1), zweiarmige, offene, aktiv-kontrollierte Studienphase, bei der die Erhebung des Endpunktes unverblindet erfolgte. Allerdings wurde der LDH-Wert anhand standardisierter Labormethoden im Rahmen der hämatologischen Untersuchung des Blutes des Patienten in einem zentralen Studienlabor bestimmt. Daher ist davon auszugehen, dass die Erhebung des Endpunktes objektiv ist und ohne Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit durchgeführt wurde.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, J

Der Endpunkt wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Teilnehmer umfasst.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, J

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G, H, I, J

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G, H, I, J

Der Endpunkt wurde anhand standardisierter Labormethoden durch ein zentralen Studienlabor erhoben und das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Es liegt eine transparente Ergebnisanalyse zwischen den Studienunterlagen vor. Es treten keine sonstigen verzerrenden Aspekte bezüglich dieses Endpunktes auf. Das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes wird daher als *niedrig* eingestuft.

Endpunkt: FACIT-Fatigue-Skala**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G, H, I, J

Bei der RCP der PEGASUS-Studie (Phase III-Studie) handelt es sich um eine randomisierte (1:1), zweiarmige, offene, aktiv-kontrollierte Studienphase, bei der die Erhebung des Endpunktes unverblindet erfolgte. Der Einfluss von Fatigue auf alltägliche Aktivitäten wurde von den Patienten selbst berichtet, die aufgrund des offenen Studiendesigns Kenntnis über ihre Therapiezuweisung hatten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, J

Der Endpunkt wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Teilnehmer umfasst.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, J

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G, H, I, J

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G, H, I, J

Trotz der adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips, der transparenten Ergebnisanalyse zwischen den Studienunterlagen und keinerlei sonstigen verzerrenden Aspekten wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit der Patienten als *hoch* eingestuft.

Endpunkt: EORTC QLQ-C30**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G, H, I

Bei der RCP der PEGASUS-Studie (Phase III-Studie) handelt es sich um eine randomisierte (1:1), zweiarmige, offene, aktiv-kontrollierte Studienphase, bei der die Erhebung des Endpunktes unverblindet erfolgte. Die krankheitsbedingte Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden von den Patienten selbst berichtet, die aufgrund des offenen Studiendesigns Kenntnis über ihre Therapiezuweisung hatten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Der Endpunkt wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Teilnehmer umfasst.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G, H, I

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G, H, I

Trotz der adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips, der transparenten Ergebnisanalyse zwischen den Studienunterlagen und keinerlei sonstigen verzerrenden Aspekten wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit der Patienten als *hoch* eingestuft.

Endpunkt: LASA-Skala**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G, H, I

Bei der RCP der PEGASUS-Studie (Phase III-Studie) handelt es sich um eine randomisierte (1:1), zweiarmige, offene, aktiv-kontrollierte Studienphase, bei der die Erhebung des Endpunktes unverblindet erfolgte. Das *Aktivitätslevel*, die *Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen* sowie die *Generelle Lebensqualität* wurden von den Patienten selbst berichtet, die aufgrund des offenen Studiendesigns Kenntnis über ihre Therapiezuweisung hatten.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

Der Endpunkt wird innerhalb der ITT-Population ausgewertet, die sämtliche randomisierte Teilnehmer umfasst.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G, H, I

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G, H, I

Trotz der adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips, der transparenten Ergebnisanalyse zwischen den Studienunterlagen und keinerlei sonstigen verzerrenden Aspekten wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit der Patienten als *hoch* eingestuft.

Endpunkt: Sicherheit**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G, H, I, J

Bei der RCP der PEGASUS-Studie (Phase III-Studie) handelt es sich um eine randomisierte (1:1), zweiarmige, offene, aktiv-kontrollierte Studienphase, bei der die Erhebung des Endpunktes unverblindet erfolgte. Allerdings wurden die Sicherheitsanalysen gemäß internationalem Standard erhoben und basierte damit auf objektiven Kriterien.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, J

In der RCP der PEGASUS-Studie treten keine Abweichung zwischen der ITT-Population und der Safety-Population für den Pegcetacoplan-Arm und für den Eculizumab-Arm auf. Das ITT-Prinzip wird für die Endpunkte somit adäquat umgesetzt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, J

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G, H, I, J

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig	☒ hoch	<i>Jegliche UE</i>
☒ niedrig	☐ hoch	<i>Schwere UE</i>
☒ niedrig	☐ hoch	<i>SUE</i>
☐ niedrig	☒ hoch	<i>UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten</i>
☒ niedrig	☐ hoch	<i>UE, die zum Tod führten</i>

☒ niedrig	☐ hoch	<i>Anzahl an thromb. und kardiovaskulären Ereignissen</i>
☒ niedrig	☐ hoch	<i>Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen</i>

Begründung für die Einstufung:

A, B, C, D, E, F, G, H, I

Das Verzerrungspotenzial ist für die verschiedenen Endpunkte der UE unterschiedlich zu bewerten, was der fehlenden Verblindung bei subjektiver Erhebung der Endpunkte geschuldet ist. Für *Jegliche UE* und für *UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten*, kann eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung nicht ausgeschlossen werden. Für die *Schweren UE, SUE, UE, die zum Tod führten, Anzahl an thrombotischen und kardiovaskulären Ereignissen* sowie *Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen* kann aufgrund des Vorliegens definierter Regeln bzw. objektiver Kriterien eine Beeinflussung durch die fehlende Verblindung ausgeschlossen werden.

In der Gesamtschau ergab sich demzufolge für die RCP der PEGASUS-Studie für die Endpunkte *Jegliche UE* und *UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten* infolge der fehlenden Verblindung ein hohes Verzerrungspotenzial und für die Endpunkte *Schwere UE, SUE, UE, die zum Tod führten, Anzahl an thrombotischen und kardiovaskulären Ereignissen* sowie *Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen* ein niedriges Verzerrungspotenzial.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar**: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.

Zulässige Gründe sind:

- erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
- Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
- geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Tabellarische Darstellung der *Run-In-Phase*, der *OLP* und der Nicht-signifikanten Subgruppenanalysen

In diesem Anhang 4-G werden die im Abschnitt 4.3.1.3.1 präsentierten supportiven Angaben zur *Run-In-Phase* und *OLP* tabellarisch dargestellt.

Zudem werden in diesem Anhang alle Nicht-signifikanten Subgruppenanalysen dargestellt, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens zehn Patienten umfassen und bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer Subgruppe aufgetreten sind.

Run-In-Phase**Morbidität****Transfusionsfreiheit**

Anhang 4-G Tabelle 1: Ergebnisse für den Endpunkt *Transfusionsfreiheit* in der *Run-In-Phase*

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab			
	Patienten mit Ereignis ^a n/N ^b (%) [95 %-KI]		OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	RD [95 %-KI] ^c	p-Wert ^c
Datenschnitt 24.02.2020						
Tag 1	37/41 (90,2) [76,9; 97,3]	36/39 (92,3) [79,1; 98,4]	0,77 [0,16; 3,69]	0,98 [0,85; 1,12]	-2,1 [-16,9; 12,8]	1,0000
a: Bei den verabreichten Transfusionen handelt es sich ausschließlich um EK-Transfusionen. b: Analysepopulation: ITT-Population, unzensurierte Daten. c: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Hämoglobinwert-assoziierte Endpunkte

Anhang 4-G Tabelle 2: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung des Hb-Wertes* in der *Run-In-Phase*

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan		Eculizumab		Pegcetacoplan vs. Eculizumab
	n ^a /N ^b (%)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (g/dl) [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (g/dl) [95 %-KI] ^c	ΔLS-Mean (SE) (g/dl) [95 %-KI]; p-Wert ^c
Datenschnitt 24.02.2020					
Woche -3	40/41 (97,6)	1,49 (0,20) [1,09; 1,89]	39/39 (100,0)	1,70 (0,21) [1,27; 2,13]	-0,21 (0,28) [-0,75; 0,34]; 0,4560
Woche -2	41/41 (100,0)	2,41 (0,22) [1,98; 2,84]	37/39 (94,9)	2,71 (0,23) [2,25; 3,17]	-0,29 (0,30) [-0,89; 0,30]; 0,3265
Tag 1	40/41 (97,6)	3,15 (0,23) [2,69; 3,61]	37/39 (94,9)	3,26 (0,24) [2,77; 3,75]	-0,11 (0,32) [-0,74; 0,53]; 0,7380

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan		Eculizumab		Pegcetacoplan vs. Eculizumab
	n ^a /N ^b (%)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (g/dl) [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (g/dl) [95 %-KI] ^c	ΔLS-Mean (SE) (g/dl) [95 %-KI]; p-Wert ^c
a: Anzahl an auswertbaren Studienteilnehmern für die Analyse mittels MMRM. b: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. c: Analyse basiert auf dem MMRM. Das Modell enthält feste kategoriale Effekte für die Behandlungsgruppe, die Studienvisite, Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Transfusions-Vorgeschichte und der Thrombozytenzahl) und die Interaktion zwischen Studienvisite und Behandlungsgruppe sowie die kontinuierliche, feste Kovariate des Hb-Wertes zu Baseline. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Retikulozytenzahl-assoziierte Endpunkte

Anhang 4-G Tabelle 3: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung der Retikulozytenzahl in der Run-In-Phase*

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan		Eculizumab		Pegcetacoplan vs. Eculizumab
	n ^a /N ^b (%)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (g/dl) [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (g/dl) [95 %-KI] ^c	ΔLS-Mean (SE) (g/dl) [95 %-KI]; p-Wert ^c
Datenschnitt 24.02.2020					
Woche -3	39/41 (95,1)	-92,14 (7,20) [-106,50; -77,79]	39/39 (100,0)	-85,67 (7,43) [-100,50; -70,85]	-6,47 (9,97) [-26,38; 13,45]; 0,5187
Woche -2	41/41 (100,0)	-134,53 (6,15) [-146,78; -122,28]	37/39 (94,9)	-140,57 (6,55) [-153,63; -127,52]	6,04 (8,54) [-10,99; 23,08]; 0,4817
Tag 1	39/41 (95,1)	-154,75 (5,26) [-165,25; -144,26]	36/39 (92,3)	-165,67 (5,67) [-176,98; -154,36]	10,92 (7,22) [-3,50; 25,33]; 0,1353
a: Anzahl an auswertbaren Studienteilnehmern für die Analyse mittels MMRM. b: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. c: Analyse basiert auf dem MMRM. Das Modell enthält feste kategoriale Effekte für die Behandlungsgruppe, die Studienvisite, Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Transfusions-Vorgeschichte und der Thrombozytenzahl) und die Interaktion zwischen Studienvisite und Behandlungsgruppe sowie die kontinuierliche, feste Kovariate des Hb-Wertes zu Baseline. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

LDH-Wert

Anhang 4-G Tabelle 4: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung des LDH-Wertes* in der *Run-In-Phase*

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan		Eculizumab		Pegcetacoplan vs. Eculizumab
	n ^a/N ^b (%)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (g/dl) [95 %-KI] ^c	n ^a/N ^b (%)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (g/dl) [95 %-KI] ^c	ΔLS-Mean (SE) (g/dl) [95 %-KI]; p-Wert ^c
Datenschnitt 24.02.2020					
Woche -3	39/41 (95,1)	-96,39 (8,13) [-112,61; -80,16]	39/39 (100,0)	-105,71 (8,46) [-122,57; -88,85]	9,32 (11,14) [-12,92; 31,56]; 0,4057
Woche -2	41/41 (100,0)	-102,94 (18,78) [-140,33; -65,56]	38/39 (97,4)	-96,06 (19,63) [-135,13; -56,98]	-6,89 (26,92) [-60,50; 46,73]; 0,7988
Tag 1	39/41 (95,1)	-122,61 (8,82) [-140,22; -105,00]	37/39 (94,9)	-136,92 (9,27) [-155,42; -118,41]	14,31 (12,25) [-10,18; 38,80]; 0,2473
a: Anzahl an auswertbaren Studienteilnehmern für die Analyse mittels MMRM. b: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. c: Analyse basiert auf dem MMRM. Das Modell enthält feste kategoriale Effekte für die Behandlungsgruppe, die Studienvisite, Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Transfusions-Vorgeschichte und der Thrombozytenzahl) und die Interaktion zwischen Studienvisite und Behandlungsgruppe sowie die kontinuierliche, feste Kovariate des Hb-Wertes zu Baseline. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

FACIT-Fatigue-Skala

Anhang 4-G Tabelle 5: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung der FACIT-Fatigue-Skala* in der *Run-In-Phase*

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan		Eculizumab		Pegcetacoplan vs. Eculizumab
	n^a/N^b (%)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (g/dl) [95 %-KI]^c	n^a/N^b (%)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (g/dl) [95 %-KI]^c	ΔLS-Mean (SE) (g/dl) [95 %-KI]; p-Wert^c
Datenschnitt 24.02.2020					
Woche -2	39/41 (95,1)	6,64 (1,40) [3,85; 9,42]	36/39 (92,3)	9,90 (1,49) [6,93; 12,86]	-3,26 (1,95) [-7,15; 0,63]; 0,0995
Tag 1	41/41 (100,0)	11,15 (1,14) [8,88; 13,42]	36/39 (92,3)	12,13 (1,24) [9,67; 14,60]	-0,98 (1,57) [-4,12; 2,15]; 0,5340
a: Anzahl an auswertbaren Studienteilnehmern für die Analyse mittels MMRM. b: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. c: Analyse basiert auf dem MMRM. Das Modell enthält feste kategoriale Effekte für die Behandlungsgruppe, die Studienvisite, Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Transfusions-Vorgeschichte und der Thrombozytenzahl) und die Interaktion zwischen Studienvisite und Behandlungsgruppe sowie die kontinuierliche, feste Kovariate des Hb-Wertes zu Baseline. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Anhang 4-G Tabelle 6: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores* in der *Run-In-Phase*

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan		Eculizumab		Pegcetacoplan vs. Eculizumab
	n ^a /N ^b (%)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	ΔLS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI]; p-Wert ^c
Datenschnitt 24.02.2020					
Schmerz					
Woche -2	39/41 (95,1)	-4,15 (2,63) [-9,39; 1,09]	36/39 (92,3)	-12,09 (2,80) [-17,68; -6,50]	7,94 (3,63) [0,69; 15,19]; 0,0323
Tag 1	41/41 (100,0)	-5,28 (3,04) [-11,33; 0,78]	36/39 (92,3)	-9,57 (3,28) [-16,10; -3,03]	4,29 (4,29) [-4,26; 12,84]; 0,3205
Fatigue					
Woche -2	39/41 (95,1)	-16,56 (3,43) [-23,40; -9,72]	36/39 (92,3)	-22,55 (3,66) [-29,83; -15,28]	5,99 (4,81) [-3,59; 15,57]; 0,2167
Tag 1	41/41 (100,0)	-24,85 (2,77) [-30,36; -19,33]	36/39 (92,3)	-30,47 (3,01) [-36,47; -24,47]	5,62 (3,83) [-2,01; 13,26]; 0,1466
Übelkeit und Erbrechen					
Woche -2	39/41 (95,1)	-0,31 (1,22) [-2,74; 2,12]	36/39 (92,3)	-3,53 (1,29) [-6,09; -0,97]	3,22 (1,74) [-0,25; 6,69]; 0,0681
Tag 1	41/41 (100,0)	-2,49 (0,71) [-3,89; -1,08]	36/39 (92,3)	-3,62 (0,77) [-5,16; -2,08]	1,14 (0,99) [-0,83; 3,10]; 0,2526
Dyspnoe					
Woche -2	39/41 (95,1)	-15,41 (3,55) [-22,48; -8,34]	36/39 (92,3)	-21,06 (3,78) [-28,58; -13,54]	5,65 (5,00) [-4,30; 15,60]; 0,2616
Tag 1	41/41 (100,0)	-21,57 (3,13) [-27,80; -15,34]	36/39 (92,3)	-31,45 (3,39) [-38,20; -24,70]	9,88 (4,39) [1,13; 18,63]; 0,0275
Insomnie					
Woche -2	39/41 (95,1)	-9,62 (3,32) [-16,23; -3,00]	36/39 (92,3)	-9,29 (3,55) [-16,35; -2,22]	-0,33 (4,64) [-9,58; 8,92]; 0,9431
Tag 1	41/41 (100,0)	-9,98 (3,72) [-17,40; -2,57]	36/39 (92,3)	-13,66 (4,03) [-21,69; -5,63]	3,67 (5,28) [-6,85; 14,20]; 0,4888

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan		Eculizumab		Pegcetacoplan vs. Eculizumab
	n ^a /N ^b (%)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	ΔLS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI]; p-Wert ^c
Appetitlosigkeit					
Woche -2	39/41 (95,1)	-1,83 (2,64) [-7,08; 3,42]	36/39 (92,3)	-6,47 (2,78) [-12,00; -0,95]	4,65 (3,74) [-2,81; 12,11]; 0,2184
Tag 1	41/41 (100,0)	-7,50 (1,87) [-11,23; -3,78]	36/39 (92,3)	-9,00 (2,03) [-13,05; -4,95]	1,50 (2,63) [-3,74; 6,73]; 0,5709
Obstipation					
Woche -2	39/41 (95,1)	0,01 (2,02) [-4,01; 4,04]	35/39 (89,7)	-4,19 (2,17) [-8,51; 0,13]	4,21 (2,87) [-1,52; 9,93]; 0,1475
Tag 1	41/41 (100,0)	-5,04 (1,74) [-8,50; -1,59]	35/39 (89,7)	-4,41 (1,91) [-8,22; -0,60]	-0,64 (2,47) [-5,55; 4,28]; 0,7969
Diarrhö					
Woche -2	39/41 (95,1)	-4,48 (2,08) [-8,64; -0,32]	34/39 (87,2)	1,10 (2,32) [-3,52; 5,71]	-5,58 (2,95) [-11,45; 0,30]; 0,0627
Tag 1	41/41 (100,0)	-2,14 (2,66) [-7,44; 3,16]	35/39 (89,7)	0,25 (2,91) [-5,55; 6,05]	-2,39 (3,81) [-10,00; 5,22]; 0,5330
Finanzielle Belastung					
Woche -2	39/41 (95,1)	-8,84 (3,13) [-15,09; -2,60]	34/39 (87,2)	-4,47 (3,42) [-11,29; 2,34]	-4,37 (4,44) [-13,22; 4,49]; 0,3286
Tag 1	41/41 (100,0)	-11,09 (2,81) [-16,69; -5,49]	35/39 (89,7)	-9,87 (3,07) [-16,00; -3,75]	-1,22 (3,94) [-9,08; 6,64]; 0,7575
a: Anzahl an auswertbaren Studienteilnehmern für die Analyse mittels MMRM. b: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. c: Analyse basiert auf dem MMRM. Das Modell enthält feste kategoriale Effekte für die Behandlungsgruppe, die Studienvsiste, Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Transfusions-Vorgeschichte und der Thrombozytenzahl) und die Interaktion zwischen Studienvsiste und Behandlungsgruppe sowie die kontinuierliche, feste Kovariate des Hb-Wertes zu Baseline. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Gesundheitsbezogene Lebensqualität***EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen***

Anhang 4-G Tabelle 7: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung der EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Scores* in der Run-In-Phase

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan		Eculizumab		Pegcetacoplan vs. Eculizumab
	n ^a/N ^b (%)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	n ^a/N ^b (%)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	ΔLS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI]; p-Wert ^c
Datenschnitt 24.02.2020					
<i>Allgemeiner Gesundheitszustand</i>					
Woche -2	39/41 (95,1)	9,46 (2,71) [4,05; 14,86]	34/39 (87,2)	17,68 (2,96) [11,78; 23,58]	-8,22 (3,83) [-15,86; -0,59]; 0,0352
Tag 1	40/41 (97,6)	19,97 (2,45) [15,09; 24,86]	35/39 (89,7)	20,54 (2,67) [15,20; 25,87]	-0,56 (3,43) [-7,39; 6,27]; 0,8701
<i>Rollenfunktion</i>					
Woche -2	39/41 (95,1)	12,87 (4,04) [4,82; 20,92]	36/39 (92,3)	15,70 (4,28) [7,18; 24,21]	-2,82 (5,71) [-14,21; 8,56]; 0,6224
Tag 1	41/41 (100,0)	20,59 (2,85) [14,91; 26,27]	36/39 (92,3)	22,83 (3,11) [16,65; 29,02]	-2,24 (3,97) [-10,15; 5,66]; 0,5733
<i>Emotionale Funktion</i>					
Woche -2	39/41 (95,1)	10,76 (2,57) [5,64; 15,89]	34/39 (87,2)	14,45 (2,81) [8,86; 20,04]	-3,69 (3,65) [-10,96; 3,59]; 0,3161
Tag 1	41/41 (100,0)	12,67 (2,20) [8,28; 17,06]	35/39 (89,7)	14,91 (2,42) [10,09; 19,73]	-2,24 (3,08) [-8,39; 3,91]; 0,4697
<i>Physische Funktion</i>					
Woche -2	39/41 (95,1)	9,41 (1,99) [5,44; 13,38]	36/39 (92,3)	11,42 (2,13) [7,19; 15,65]	-2,01 (2,79) [-7,56; 3,55]; 0,4739
Tag 1	41/41 (100,0)	14,54 (1,79) [10,97; 18,12]	36/39 (92,3)	17,96 (1,95) [14,07; 21,85]	-3,42 (2,51) [-8,41; 1,58]; 0,1767

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan		Eculizumab		Pegcetacoplan vs. Eculizumab
	n ^a /N ^b (%)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	ΔLS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI]; p-Wert ^c
Kognitive Funktion					
Woche -2	39/41 (95,1)	5,14 (2,51) [0,13; 10,14]	34/39 (87,2)	11,53 (2,75) [6,06; 17,00]	-6,39 (3,56) [-13,49; 0,70]; 0,0768
Tag 1	41/41 (100,0)	7,55 (2,20) [3,18; 11,93]	35/39 (89,7)	9,46 (2,41) [4,65; 14,27]	-1,91 (3,08) [-8,05; 4,24]; 0,5380
Soziale Funktion					
Woche -2	39/41 (95,1)	10,69 (3,29) [4,12; 17,25]	34/39 (87,2)	14,32 (3,62) [7,11; 21,54]	-3,64 (4,72) [-13,05; 5,78]; 0,4435
Tag 1	41/41 (100,0)	18,11 (2,85) [12,43; 23,79]	35/39 (89,7)	21,04 (3,14) [14,78; 27,29]	-2,93 (4,04) [-10,98; 5,12]; 0,4708
a: Anzahl an auswertbaren Studienteilnehmern für die Analyse mittels MMRM. b: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. c: Analyse basiert auf dem MMRM. Das Modell enthält feste kategoriale Effekte für die Behandlungsgruppe, die Studienvsiten, Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Transfusions-Vorgeschichte und der Thrombozytenzahl) und die Interaktion zwischen Studienvsiten und Behandlungsgruppe sowie die kontinuierliche, feste Kovariate des Hb-Wertes zu Baseline. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

LASA-Skala

Anhang 4-G Tabelle 8: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung der LASA-Scores* in der *Run-In-Phase*

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan		Eculizumab		Pegcetacoplan vs. Eculizumab
	n ^a /N ^b (%)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	n ^a /N ^b (%)	Veränderung zu Baseline LS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI] ^c	ΔLS-Mean (SE) (Punkte) [95 %-KI]; p-Wert ^c
Datenschnitt 24.02.2020					
Gesamtscore					
Woche -2	38/41 (92,7)	42,85 (9,80) [23,30; 62,39]	35/39 (89,7)	53,98 (10,47) [33,14; 74,82]	-11,13 (13,79) [-38,62; 16,35]; 0,4220
Tag 1	40/41 (97,6)	65,62 (7,99) [49,70; 81,55]	36/39 (92,3)	80,21 (8,63) [63,01; 97,42]	-14,59 (11,08) [-36,68; 7,50]; 0,1922
Aktivitätslevel					
Woche -2	38/41 (92,7)	16,18 (3,48) [9,24; 23,12]	35/39 (89,7)	21,09 (3,73) [13,66; 28,51]	-4,91 (4,90) [-14,69; 4,87]; 0,3203
Tag 1	40/41 (97,6)	23,28 (2,95) [17,40; 29,16]	36/39 (92,3)	31,56 (3,19) [25,21; 37,90]	-8,28 (4,11) [-16,47; -0,09]; 0,0477
Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen					
Woche -2	38/41 (92,7)	12,44 (3,76) [4,96; 19,93]	35/39 (89,7)	15,82 (4,00) [7,86; 23,77]	-3,37 (5,29) [-13,92; 7,18]; 0,5261
Tag 1	40/41 (97,6)	21,63 (2,86) [15,93; 27,32]	36/39 (92,3)	24,66 (3,10) [18,49; 30,84]	-3,04 (3,96) [-10,93; 4,86]; 0,4456
Generelle Lebensqualität					
Woche -2	38/41 (92,7)	14,52 (3,03) [8,46; 20,57]	35/39 (89,7)	17,42 (3,26) [10,92; 23,91]	-2,90 (4,27) [-11,41; 5,62]; 0,4993
Tag 1	40/41 (97,6)	20,87 (2,73) [15,44; 26,31]	36/39 (92,3)	24,22 (2,95) [18,35; 30,09]	-3,34 (3,81) [-10,94; 4,25]; 0,3827
a: Anzahl an auswertbaren Studienteilnehmern für die Analyse mittels MMRM. b: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. c: Analyse basiert auf dem MMRM. Das Modell enthält feste kategoriale Effekte für die Behandlungsgruppe, die Studienvisite, Stratifizierungsvariablen (basierend auf der Transfusions-Vorgeschichte und der Thrombozytenzahl) und die Interaktion zwischen Studienvisite und Behandlungsgruppe sowie die kontinuierliche, feste Kovariate des Hb-Wertes zu Baseline. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse**Gesamtraten der UE**

Anhang 4-G Tabelle 9: Ergebnisse für *Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten der UE* in der *Run-In-Phase*

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a [95 %-KI]		OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p- Wert ^b
Datenschnitt 24.02.2020						
Jegliche UE	37/41 (90,2) [76,9; 97,3]	33/39 (84,6) [69,5; 94,1]	1,68 [0,44; 6,48]	1,07 [0,90; 1,26]	5,6 [-11,4; 22,6]	0,5133
Milde UE	37/41 (90,2) [76,9; 97,3]	31/39 (79,5) [63,5; 90,7]	2,39 [0,66; 8,69]	1,14 [0,94; 1,37]	10,8 [-7,3; 28,8]	0,2199
Moderate UE	6/41 (14,6) [5,6; 29,2]	10/39 (25,6) [13,0; 42,1]	0,50 [0,16; 1,53]	0,57 [0,23; 1,42]	-11,0 [-31,0; 9,0]	0,2696
Schwere UE	2/41 (4,9) [0,6; 16,5]	1/39 (2,6) [0,1; 13,5]	1,95 [0,17; 22,40]	1,90 [0,18; 20,15]	2,3 [-8,4; 13,1]	1,0000
SUE	1/41 (2,4) [0,1; 12,9]	2/39 (5,1) [0,6; 17,3]	0,46 [0,04; 5,32]	0,48 [0,04; 5,04]	-2,7 [-13,6; 8,2]	0,6108
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten	Während der <i>Run-In-Phase</i> traten keine UE auf, die zum Abbruch der Studienmedikation führten.					
UE, die zum Tod führten	Während der <i>Run-In-Phase</i> traten keine UE auf, die zum Tod führten.					
a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Gesamtraten ohne krankheitsbezogene UE

Anhang 4-G Tabelle 10: Ergebnisse für *Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten ohne krankheitsbezogene UE* in der *Run-In-Phase*

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a [95 %-KI]		OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p-Wert ^b
Datenschnitt 24.02.2020						
<i>Jegliche UE</i>	32/41 (78,0) [62,4; 89,4]	30/39 (76,9) [60,7; 88,9]	1,07 [0,37; 3,05]	1,01 [0,80; 1,29]	1,1 [-19,7; 21,9]	1,0000
<i>Schwere UE</i>	1/41 (2,4) [0,1; 12,9]	0/39 (0,0) [0,0; 9,0]	2,93 [0,12; 74,00]	2,86 [0,12; 68,10]	2,4 [-4,8; 9,7]	1,0000
<i>SUE</i>	1/41 (2,4) [0,1; 12,9]	1/39 (2,6) [0,1; 13,5]	0,95 [0,06; 15,73]	0,95 [0,06; 14,69]	-0,1 [-9,5; 9,2]	1,0000
a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Detalldarstellung der UE nach SOC und PT

Anhang 4-G Tabelle 11: Ergebnisse für *Unerwünschte Ereignisse – Jegliche UE nach SOC und PT mit einer Inzidenz ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm in der Run-In-Phase*

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Ecilizumab	Pegcetacoplan vs. Ecilizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a [95 %-KI]		OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p-Wert ^b
Datenschnitt 24.02.2020						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Jegliche UE	1/41 (2,4) [0,0; 8,4]	4/39 (10,3) [0,0; 21,1]	0,22 [0,02; 2,05]	0,24 [0,03; 2,04]	-7,8 [-20,9; 5,3]	0,1954
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Jegliche UE	12/41 (29,3) [14,1; 44,4]	6/39 (15,4) [2,8; 28,0]	2,28 [0,76; 6,83]	1,90 [0,79; 4,57]	13,9 [-6,6; 34,3]	0,1829
Diarrhö	5/41 (12,2) [1,0; 23,4]	2/39 (5,1) [0,0; 13,3]	2,57 [0,47; 14,10]	2,38 [0,49; 11,55]	7,1 [-7,6; 21,7]	0,4327
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Jegliche UE	24/41 (58,5) [42,2; 74,8]	25/39 (64,1) [47,8; 80,4]	0,79 [0,32; 1,95]	0,91 [0,64; 1,29]	-5,6 [-29,4; 18,2]	0,6517
Ermüdung	1/41 (2,4) [0,0; 8,4]	4/39 (10,3) [0,0; 21,1]	0,22 [0,02; 2,05]	0,24 [0,03; 2,04]	-7,8 [-20,9; 5,3]	0,1954
Erythem an der Injektionsstelle	13/41 (31,7) [16,2; 47,2]	18/39 (46,2) [29,2; 63,1]	0,54 [0,22; 1,35]	0,69 [0,39; 1,21]	-14,4 [-38,1; 9,2]	0,2515
Jucken an der Injektionsstelle	6/41 (14,6) [2,6; 26,7]	5/39 (12,8) [1,0; 24,6]	1,17 [0,33; 4,18]	1,14 [0,38; 3,44]	1,8 [-15,8; 19,4]	1,0000
Schwellung an der Injektionsstelle	6/41 (14,6) [2,6; 26,7]	2/39 (5,1) [0,0; 13,3]	3,17 [0,60; 16,77]	2,85 [0,61; 13,30]	9,5 [-5,8; 24,9]	0,2647
Fieber	2/41 (4,9) [0,0; 12,7]	4/39 (10,3) [0,0; 21,1]	0,45 [0,08; 2,60]	0,48 [0,09; 2,45]	-5,4 [-19,5; 8,7]	0,4261
Schmerzen an der Impfstelle	0/41 (0,0) [0,0; 1,2]	4/39 (10,3) [0,0; 21,1]	0,10 [0,00; 1,83]	0,11 [0,01; 1,90]	-10,3 [-22,3; 1,8]	0,0520
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Jegliche UE	6/41 (14,6) [2,6; 26,7]	6/39 (15,4) [2,8; 28,0]	0,94 [0,28; 3,22]	0,95 [0,34; 2,70]	-0,8 [-18,9; 17,4]	1,0000
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen						
Jegliche UE	10/41 (24,4) [10,0; 38,8]	3/39 (7,7) [0,0; 17,3]	3,87 [0,98; 15,34]	3,17 [0,94; 10,67]	16,7 [-1,4; 34,8]	0,0674
Erkrankungen des Nervensystems						
Jegliche UE	7/41 (17,1) [4,3; 29,8]	8/39 (20,5) [6,6; 34,5]	0,80 [0,26; 2,46]	0,83 [0,33; 2,08]	-3,4 [-23,1; 16,2]	0,7785
Kopfschmerzen	4/41 (9,8) [0,0; 20,1]	6/39 (15,4) [2,8; 28,0]	0,59 [0,15; 2,29]	0,63 [0,19; 2,08]	-5,6 [-22,6; 11,4]	0,5133

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a [95 %-KI]		OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p-Wert ^b
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Jegliche UE	6/41 (14,6) [2,6; 26,7]	4/39 (10,3) [0,0; 21,1]	1,50 [0,39; 5,78]	1,43 [0,44; 4,67]	4,4 [-12,5; 21,3]	0,7379
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
Jegliche UE	9/41 (22,0) [8,1; 35,8]	6/39 (15,4) [2,8; 28,0]	1,55 [0,49; 4,85]	1,43 [0,56; 3,64]	6,6 [-12,9; 26,1]	0,5701
a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Hinsichtlich des Endpunkts *Unerwünschte Ereignisse – Schwere UE nach SOC und PT mit einer Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm* traten während der Run-In-Phase keine SOC und PT mit einer Inzidenz ≥ 5 % auf. Daher wird an dieser Stelle keine Tabelle dargestellt.

Hinsichtlich des Endpunkts *Unerwünschte Ereignisse – SUE nach SOC und PT mit einer Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm* traten während der Run-In-Phase keine SOC und PT mit einer Inzidenz ≥ 5 % auf. Daher wird an dieser Stelle keine Tabelle dargestellt.

UE von besonderem Interesse

Anhang 4-G Tabelle 12: Ergebnisse für *Unerwünschte Ereignisse – UE von besonderem Interesse – Reaktionen an der Injektionsstelle* in der *Run-In-Phase*

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a [95 %-KI]		OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p-Wert ^b
Datenschnitt 24.02.2020						
<i>Jegliche UE</i> ^{c, d}	22/41 (53,7) [37,4; 69,3]	24/39 (61,5) [44,6; 76,6]	0,72 [0,30; 1,76]	0,87 [0,60; 1,27]	-7,9 [-32,0; 16,2]	0,5055
<i>Milde UE</i>	22/41 (53,7) [37,4; 69,3]	24/39 (61,5) [44,6; 76,6]	0,72 [0,30; 1,76]	0,87 [0,60; 1,27]	-7,9 [-32,0; 16,2]	0,5055
<i>Moderate UE</i>	0/41 (0,0) [0,0; 8,6]	3/39 (7,7) [1,6; 20,9]	0,13 [0,01; 2,51]	0,14 [0,01; 2,55]	-7,7 [-18,6; 3,2]	0,1112
a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. c: Für das UESI <i>Reaktionen an der Injektionsstelle</i> traten keine <i>Schweren UE</i> während der <i>Run-In-Phase</i> auf. d: Wenn bei einem Patienten mehrere UE unterschiedlichen Schweregrades auftraten, waren Mehrfachzählungen für die einzelnen Schweregrade des <i>UE von besonderem Interesse – Reaktionen an der Injektionsstelle</i> möglich. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Anhang 4-G Tabelle 13: Ergebnisse für *Unerwünschte Ereignisse – UE von besonderem Interesse - Infektionen und parasitäre Erkrankungen* in der *Run-In-Phase*

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a [95 %-KI]		OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p-Wert ^b
Datenschnitt 24.02.2020						
<i>Jegliche UE</i> ^c	6/41 (14,6) [5,6; 29,2]	6/39 (15,4) [5,9; 30,5]	0,94 [0,28; 3,22]	0,95 [0,34; 2,70]	-0,8 [-18,9; 17,4]	1,0000
<i>Milde UE</i>	4/41 (9,8) [2,7; 23,1]	5/39 (12,8) [4,3; 27,4]	0,74 [0,18; 2,97]	0,76 [0,22; 2,63]	-3,1 [-19,4; 13,3]	0,7342
<i>Moderate UE</i>	1/41 (2,4) [0,1; 12,9]	1/39 (2,6) [0,1; 13,5]	0,95 [0,06; 15,73]	0,95 [0,06; 14,69]	-0,1 [-9,5; 9,2]	1,0000
<i>Schwere UE</i>	1/41 (2,4) [0,1; 12,9]	0/39 (0,0) [0,0; 9,0]	2,93 [0,12; 74,00]	2,86 [0,12; 68,10]	2,4 [-4,8; 9,7]	1,0000
<i>SUE</i>	1/41 (2,4) [0,1; 12,9]	1/39 (2,6) [0,1; 13,5]	0,95 [0,06; 15,73]	0,95 [0,06; 14,69]	-0,1 [-9,5; 9,2]	1,0000
a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. c: Wenn bei einem Patienten mehrere UE unterschiedlichen Schweregrades auftraten, waren Mehrfachzählungen für die einzelnen Schweregrade des <i>UE von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i> möglich. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Anhang 4-G Tabelle 14: Ergebnisse für *Unerwünschte Ereignisse – UE von besonderem Interesse - Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion* in der *Run-In-Phase*

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a [95 %-KI]		OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p-Wert ^b
Datenschnitt 24.02.2020						
<i>Jegliche UE</i> ^{c, d}	16/41 (39,0) [24,2; 55,5]	17/39 (43,6) [27,8; 60,4]	0,83 [0,34; 2,02]	0,90 [0,53; 1,51]	-4,6 [-28,6; 19,5]	0,8206
<i>Milde UE</i>	16/41 (39,0) [24,2; 55,5]	17/39 (43,6) [27,8; 60,4]	0,83 [0,34; 2,02]	0,90 [0,53; 1,51]	-4,6 [-28,6; 19,5]	0,8206
<i>Moderate UE</i>	0/41 (0,0) [0,0; 8,6]	1/39 (2,6) [0,1; 13,5]	0,31 [0,01; 7,82]	0,32 [0,01; 7,57]	-2,6 [-10,0; 4,9]	0,4875
a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. c: Für das UESI <i>Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion</i> traten keine <i>Schweren UE</i> während der <i>Run-In-Phase</i> auf. d: Wenn bei einem Patienten mehrere UE unterschiedlichen Schweregrades auftraten, waren Mehrfachzählungen für die einzelnen Schweregrade des UESI <i>Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion</i> möglich. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Anzahl an thrombotischen und kardiovaskulären Ereignissen

Es traten weder *thrombotische* noch *kardiovaskuläre Ereignisse* während der *Run-In-Phase* auf.

Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen

Anhang 4-G Tabelle 15: Ergebnisse für *Unerwünschte Ereignisse – UE von besonderem Interesse - Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion* in der *Run-In-Phase*

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a [95 %-KI]		OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	RD [95 %-KI] ^b	p-Wert ^b
Datenschnitt 24.02.2020						
<i>Jegliche UE</i> ^{c, d}	1/41 (2,4) [0,1; 12,9]	2/39 (5,1) [0,6; 17,3]	0.46 [0,04; 5,32]	0.48 [0,04; 5,04]	-2.7 [-13,6; 8,2]	0,6108
a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Open-Label-Phase**Morbidität****Transfusionsfreiheit**

Anhang 4-G Tabelle 16: Ergebnisse für den Endpunkt *Transfusionsfreiheit* in der *OLP* für Patienten, die in der *RCP* auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden

PEGASUS (APL2-302)	n ^a /N ^b (%) [95 %-KI]
Datenschnitt 06.11.2020	
<i>OLP</i> ^c	
Woche 48	31/38 (81,6) [65,7; 92,3]
a: Anzahl an auswertbaren Studienteilnehmern. b: Anzahl an auswertbaren Studienteilnehmern, die in die <i>OLP</i> eingegangen sind (Completer-Population). c: Die Analysezeiträume sind in Abschnitt 4.2.5.2, Abbildung 4-1 beschrieben. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Anhang 4-G Tabelle 17: Ergebnisse für den Endpunkt *Transfusionsfreiheit* für Patienten, die in der *RCP* auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, während des gesamten Studienverlaufs

PEGASUS (APL2-302)	n ^a /N ^b (%) [95 %-KI]
Datenschnitt 06.11.2020	
<i>Run-In-Phase</i> ^c	
Tag 1	34/36 (94,4) [81,3; 99,3]
<i>RCP</i> ^c	
Woche 16	6/36 (16,7) [6,4; 32,8]
<i>OLP Run-In-Time</i> ^c	
Woche 20	30/36 (83,3) [67,2; 93,6]
<i>OLP</i> ^c	
Woche 36	29/36 (80,6) [64,0; 91,8]
a: Anzahl an auswertbaren Studienteilnehmern. b: Anzahl an auswertbaren Studienteilnehmern, die in die <i>OLP</i> eingegangen sind (Completer-Population). c: Die Analysezeiträume sind in Abschnitt 4.2.5.2, Abbildung 4-1 beschrieben. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Hämoglobinwert-assoziierte Endpunkte

Anhang 4-G Tabelle 18: Ergebnisse zum Hb-Wert von Patienten, die in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, während des gesamten Studienverlaufs

PEGASUS (APL2-302)	n ^a/N ^b (%)	MW (SD)
Datenschnitt 06.11.2020		
<i>Run-In-Phase ^c</i>		
Baseline	38/38 (100,0)	8,80 (1,00)
Woche -3	37/38 (97,4)	10,25 (1,54)
Woche -2	38/38 (100,0)	11,10 (1,59)
<i>RCP ^c</i>		
Tag 1	38/38 (100,0)	11,81 (1,74)
Woche 2	37/38 (97,4)	11,97 (1,67)
Woche 4	38/38 (100,0)	11,59 (1,65)
Woche 6	36/38 (94,7)	11,66 (1,71)
Woche 8	36/38 (94,7)	11,50 (1,83)
Woche 12	38/38 (100,0)	11,73 (1,70)
Woche 16	37/38 (97,4)	11,52 (1,98)
<i>OLP ^c</i>		
Woche 17	37/38 (97,4)	11,56 (1,69)
Woche 18	37/38 (97,4)	11,41 (1,76)
Woche 20	38/38 (100,0)	11,53 (1,84)
Woche 22	37/38 (97,4)	11,42 (1,83)
Woche 24	37/38 (97,4)	11,47 (1,83)
Woche 28	37/38 (97,4)	11,30 (2,01)
Woche 32	38/38 (100,0)	11,32 (2,00)
Woche 36	33/38 (86,8)	11,76 (1,86)
Woche 40	34/38 (89,5)	11,69 (1,63)
Woche 44	36/38 (94,7)	11,47 (1,89)
Woche 48	33/38 (86,8)	11,31 (1,79)
a: Anzahl an auswertbaren Studienteilnehmern. b: Anzahl an auswertbaren Studienteilnehmern, die in die OLP eingegangen sind (Completer-Population). c: Die Analysezeiträume sind in Abschnitt 4.2.5.2, Abbildung 4-1 beschrieben. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Anhang 4-G Tabelle 19: Ergebnisse zum Hb-Wert von Patienten, die in der *RCP* auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, während des gesamten Studienverlaufs

PEGASUS (APL2-302)	n ^a/N ^b (%)	MW (SD)
Datenschnitt 06.11.2020		
<i>Run-In-Phase ^c</i>		
Baseline	36/36 (100,0)	8,65 (0,91)
Woche -4	1/36 (2,8)	8,10 (n. e.)
Woche -3	36/36 (100,0)	10,32 (1,12)
Woche -2	34/36 (94,4)	11,34 (1,31)
<i>RCP ^c</i>		
Tag 1	36/36 (100,0)	11,92 (1,41)
Woche 2	35/36 (97,2)	9,43 (2,26)
Woche 4	36/36 (100,0)	8,18 (1,27)
Woche 6	33/36 (91,7)	8,69 (1,12)
Woche 8	36/36 (100,0)	8,57 (1,00)
Woche 12	36/36 (100,0)	8,31 (1,23)
Woche 16	35/36 (97,2)	8,61 (0,95)
<i>OLP Run-In-Time ^c</i>		
Woche 17	36/36 (100,0)	8,59 (1,21)
Woche 18	34/36 (94,4)	10,28 (1,05)
Woche 20	34/36 (94,4)	11,91 (1,44)
<i>OLP ^c</i>		
Woche 22	35/36 (97,2)	12,01 (1,95)
Woche 24	34/36 (94,4)	12,01 (1,80)
Woche 28	35/36 (97,2)	11,43 (2,35)
Woche 32	32/36 (88,9)	11,68 (1,99)
Woche 36	33/36 (91,7)	11,51 (2,07)
Woche 40	33/36 (91,7)	11,46 (2,23)
Woche 44	30/36 (83,3)	11,00 (2,57)
Woche 48	28/36 (77,8)	11,48 (2,22)
a: Anzahl an auswertbaren Studienteilnehmern. b: Anzahl an auswertbaren Studienteilnehmern, die in die <i>OLP</i> eingegangen sind (Completer-Population). c: Die Analysezeiträume sind in Abschnitt 4.2.5.2, Abbildung 4-1 beschrieben. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Retikulozytenzahl-assoziierte Endpunkte

Anhang 4-G Tabelle 20: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung der Retikulozytenzahl* von Woche 17 bis Woche 48 für Patienten, die in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden

PEGASUS (APL2-302)	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) [95 %-KI]	p-Wert ^c
Datenschnitt 06.11.2020			
<i>OLP^d</i>			
Woche 18	35/38 (92,1)	2,29 (17,34) [-3,67; 8,24]	0,4407
Woche 20	35/38 (92,1)	-7,14 (20,23) [-14,09; -0,19]	0,0443
Woche 22	34/38 (89,5)	-0,59 (21,31) [-8,02; 6,85]	0,8731
Woche 24	35/38 (92,1)	-5,43 (19,61) [-12,16; 1,31]	0,1106
Woche 28	33/38 (86,8)	-3,03 (22,84) [-11,13; 5,07]	0,4516
Woche 32	36/38 (94,7)	-1,69 (36,07) [-13,90; 10,51]	0,7797
Woche 36	30/38 (78,9)	-5,80 (29,06) [-16,65; 5,05]	0,2832
Woche 40	32/38 (84,2)	-0,81 (21,48) [-8,55; 6,94]	0,8330
Woche 44	31/38 (81,6)	-6,31 (30,89) [-17,63; 5,02]	0,2647
Woche 48	31/38 (81,6)	-10,32 (24,95) [-19,47; -1,16]	0,0284
a: Anzahl an auswertbaren Studienteilnehmern. b: Anzahl an auswertbaren Studienteilnehmern, die in die <i>OLP</i> eingegangen sind (Completer-Population). c: Der p-Wert wurde mit einem zweiseitigen Einstichproben-t-Test. d: Die Analysezeiträume sind in Abschnitt 4.2.5.2, Abbildung 4-1 beschrieben. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Anhang 4-G Tabelle 21: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung der Retikulozytenzahl* von Woche 17 bis Woche 48 für Patienten, die in der RCP auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden

PEGASUS (APL2-302)	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) [95 %-KI]
Datenschnitt 06.11.2020		
<i>OLP Run-In-Time</i> ^c		
Woche 18	34/36 (94,4)	-90,88 (69,25) [-115,05; -66,72]
Woche 20	34/36 (94,4)	-166,76 (80,78) [-194,95; -138,58]
<i>OLP</i> ^c		
Woche 22	34/36 (94,4)	-160,88 (80,69) [-189,04; -132,73]
Woche 24	34/36 (94,4)	-148,53 (79,97) [-176,43; -120,63]
Woche 28	33/36 (91,7)	-131,82 (79,67) [-160,07; -103,57]
Woche 32	31/36 (86,1)	-135,16 (82,30) [-165,35; -104,98]
Woche 36	30/36 (83,3)	-136,00 (72,38) [-163,03; -108,97]
Woche 40	31/36 (86,1)	-120,89 (84,01) [-151,71; -90,08]
Woche 44	27/36 (75,0)	-115,64 (72,64) [-144,38; -86,91]
Woche 48	28/36 (77,8)	-125,54 (70,98) [-153,06; -98,01]
a: Anzahl an auswertbaren Studienteilnehmern. b: Anzahl an auswertbaren Studienteilnehmern, die in die <i>OLP</i> eingegangen sind (Completer-Population). c: Die Analysezeiträume sind in Abschnitt 4.2.5.2, Abbildung 4-1 beschrieben. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

LDH-Wert

Anhang 4-G Tabelle 22: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung des LDH-Wertes* von Woche 17 bis Woche 48 für Patienten, die in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden

PEGASUS (APL2-302)	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) [95 %-KI]	p-Wert ^c
Datenschnitt 06.11.2020			
<i>OLP</i> ^d			
Woche 18	37/38 (97,4)	-6,43 (56,70) [-25,34; 12,47]	0,4946
Woche 20	35/38 (92,1)	13,03 (170,36) [-45,49; 71,55]	0,6538
Woche 22	37/38 (97,4)	-6,22 (103,86) [-40,85; 28,41]	0,7179
Woche 24	37/38 (97,4)	5,84 (128,45) [-36,99; 48,66]	0,7838
Woche 28	36/38 (94,7)	27,44 (125,28) [-14,95; 69,83]	0,1973
Woche 32	37/38 (97,4)	57,14 (272,20) [-33,62; 147,89]	0,2099
Woche 36	35/38 (92,1)	-3,51 (143,83) [-52,92; 45,89]	0,8859
Woche 40	35/38 (92,1)	32,20 (186,51) [-31,87; 96,27]	0,3143
Woche 44	34/38 (89,5)	-4,59 (98,94) [-39,11; 29,93]	0,7885
Woche 48	33/38 (86,8)	7,64 (129,25) [-38,19; 53,47]	0,7365
a: Anzahl an auswertbaren Studienteilnehmern. b: Anzahl an auswertbaren Studienteilnehmern, die in die <i>OLP</i> eingegangen sind (Completer-Population). c: Der p-Wert wurde mit einem zweiseitigen Einstichproben-t-Test. d: Die Analysezeiträume sind in Abschnitt 4.2.5.2, Abbildung 4-1 beschrieben. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Anhang 4-G Tabelle 23: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung des LDH-Werts* von Woche 17 bis Woche 48 für Patienten, die in der RCP auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden

PEGASUS (APL2-302)	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) [95 %-KI]
Datenschnitt 06.11.2020		
<i>OLP Run-In-Time</i> ^c		
Woche 18	34/36 (94,4)	-46,62 (247,90) [-133,11; 39,88]
Woche 20	34/36 (94,4)	-102,68 (257,72) [-192,60; -12,75]
<i>OLP</i> ^c		
Woche 22	34/36 (94,4)	-98,94 (260,12) [-189,70; -8,18]
Woche 24	34/36 (94,4)	-77,24 (245,01) [-162,72; 8,25]
Woche 28	33/36 (91,7)	19,82 (338,10) [-100,07; 139,70]
Woche 32	33/36 (91,7)	-39,27 (289,00) [-141,75; 63,20]
Woche 36	32/36 (88,9)	-24,16 (289,58) [-128,56; 80,25]
Woche 40	31/36 (86,1)	18,32 (349,38) [-109,83; 146,48]
Woche 44	29/36 (80,6)	34,14 (428,52) [-128,86; 197,14]
Woche 48	27/36 (75,0)	-38,37 (300,17) [-157,11; 80,37]
a: Anzahl an auswertbaren Studienteilnehmern. b: Anzahl an auswertbaren Studienteilnehmern, die in die <i>OLP</i> eingegangen sind (Completer-Population) c: Die Analysezeiträume sind in Abschnitt 4.2.5.2, Abbildung 4-1 beschrieben. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

FACIT-Fatigue-Skala

Anhang 4-G Tabelle 24: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores* von Baseline bis Woche 48 für Patienten, die in der *RCP* auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden

PEGASUS (APL2-302)	n^a/N^b (%)	MW (SD)
Datenschnitt 06.11.2020		
<i>Run-In-Phase^c</i>		
Woche -2	36/38 (94,7)	6,59 (11,81)
<i>RCP^c</i>		
Tag 1	38/38 (100,0)	11,05 (8,78)
Woche 2	37/38 (97,4)	11,31 (8,74)
Woche 4	37/38 (97,4)	9,14 (10,98)
Woche 6	37/38 (97,4)	8,74 (10,95)
Woche 8	37/38 (97,4)	11,31 (10,41)
Woche 12	38/38 (100,0)	11,03 (9,97)
Woche 16	36/38 (94,7)	10,34 (11,03)
<i>OLP^c</i>		
Woche 17	38/38 (100,0)	8,79 (11,18)
Woche 18	36/38 (94,7)	8,43 (11,16)
Woche 20	37/38 (97,4)	7,93 (8,66)
Woche 22	37/38 (97,4)	10,04 (12,31)
Woche 24	36/38 (94,7)	10,34 (10,90)
Woche 28	37/38 (97,4)	9,41 (11,59)
Woche 32	35/38 (92,1)	8,75 (10,59)
Woche 36	34/38 (89,5)	7,34 (12,02)
Woche 40	31/38 (81,6)	9,33 (9,55)
Woche 44	31/38 (81,6)	8,84 (9,26)
Woche 48	30/38 (78,9)	10,14 (9,06)
a: Anzahl an auswertbaren Studienteilnehmern. b: Anzahl an auswertbaren Studienteilnehmern, die in die <i>OLP</i> eingegangen sind (Completer-Population). c: Die Analysezeiträume sind in Abschnitt 4.2.5.2, Abbildung 4-1 beschrieben. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Anhang 4-G Tabelle 25: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung des FACIT-Fatigue-Score* von Baseline bis Woche 16 für Patienten, die in der *RCP* auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden

PEGASUS (APL2-302)	n ^a /N ^b (%)	MW (SD)
Datenschnitt 06.11.2020		
<i>Run-In-Phase</i> ^c		
Woche -2	33/36 (91,7)	9,54 (9,11)
<i>RCP</i> ^c		
Tag 1	35/36 (97,2)	11,29 (9,65)
Woche 2	34/36 (94,4)	1,32 (11,13)
Woche 4	34/36 (94,4)	-4,10 (8,60)
Woche 6	35/36 (97,2)	-0,63 (8,74)
Woche 8	34/36 (94,4)	0,45 (8,15)
Woche 12	35/36 (97,2)	-0,11 (9,23)
Woche 16	34/36 (94,4)	-1,71 (7,98)
a: Anzahl an auswertbaren Studienteilnehmern. b: Anzahl an auswertbaren Studienteilnehmern, die in die <i>OLP</i> eingegangen sind (Completer-Population). c: Die Analysezeiträume sind in Abschnitt 4.2.5.2, Abbildung 4-1 beschrieben. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Die prozentualen Angaben zum Anteil auswertbarer Studienteilnehmer an der Completer-Population wurden in Excel berechnet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Anhang 4-G Tabelle 26: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung des FACIT-Fatigue-Score* von Woche 17 bis Woche 48 für Patienten, die in der RCP auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden

PEGASUS (APL2-302)	n ^a /N ^b (%)	MW (SD)
Datenschnitt 06.11.2020		
<i>OLP Run-In-Time</i> ^c		
Woche 18	33/36 (91,7)	4,74 (6,66)
<i>OLP</i> ^c		
Woche 20	32/36 (88,9)	9,00 (8,09)
Woche 22	33/36 (91,7)	10,75 (11,18)
Woche 24	32/36 (88,9)	9,78 (12,46)
Woche 28	33/36 (91,7)	8,31 (12,98)
Woche 32	32/36 (88,9)	11,03 (10,64)
Woche 36	31/36 (86,1)	11,84 (8,84)
Woche 40	29/36 (80,6)	10,24 (10,99)
Woche 44	28/36 (77,8)	7,79 (8,74)
Woche 48	25/36 (69,4)	9,36 (10,33)
a: Anzahl an auswertbaren Studienteilnehmern. b: Anzahl an auswertbaren Studienteilnehmern, die in die <i>OLP</i> eingegangen sind (Completer-Population). c: Die Analysezeiträume sind in Abschnitt 4.2.5.2, Abbildung 4-1 beschrieben. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Die prozentualen Angaben zum Anteil auswertbarer Studienteilnehmer an der Completer-Population wurden in Excel berechnet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Anhang 4-G Tabelle 27: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores* von Baseline bis Woche 48 für Patienten, die in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden

PEGASUS (APL2-302)	n ^a/N ^b (%)	MW (SD)
Datenschnitt 06.11.2020		
<i>Schmerz</i>		
<i>Run-In-Phase ^c</i>		
Woche -2	36/38 (94,7)	-6,02 (23,28)
<i>RCP ^c</i>		
Tag 1	38/38 (100,0)	-4,39 (23,15)
Woche 2	37/38 (97,4)	-3,60 (25,50)
Woche 4	37/38 (97,4)	-0,90 (30,16)
Woche 6	37/38 (97,4)	-0,90 (28,85)
Woche 8	37/38 (97,4)	-4,95 (23,53)
Woche 12	37/38 (97,4)	-3,60 (24,89)
Woche 16	36/38 (94,7)	-0,46 (32,97)
<i>OLP ^c</i>		
Woche 17	38/38 (100,0)	-0,88 (32,64)
Woche 18	37/38 (97,4)	-3,60 (26,39)
Woche 20	37/38 (97,4)	2,70 (25,91)
Woche 22	37/38 (97,4)	-4,50 (26,54)
Woche 24	36/38 (94,7)	-6,02 (24,61)
Woche 28	37/38 (97,4)	-0,45 (22,04)
Woche 32	35/38 (92,1)	-2,86 (24,42)
Woche 36	33/38 (86,8)	-1,52 (31,28)
Woche 40	31/38 (81,6)	-6,45 (23,44)
Woche 44	30/38 (78,9)	-2,78 (23,19)
Woche 48	30/38 (78,9)	0,56 (27,85)
<i>Fatigue</i>		
<i>Run-In-Phase ^c</i>		
Woche -2	36/38 (94,7)	-17,28 (29,15)
<i>RCP ^c</i>		
Tag 1	38/38 (100,0)	-24,12 (24,45)
Woche 2	37/38 (97,4)	-25,83 (23,29)
Woche 4	37/38 (97,4)	-22,22 (25,53)

PEGASUS (APL2-302)	n ^a/N ^b (%)	MW (SD)
Woche 6	37/38 (97,4)	-19,22 (24,52)
Woche 8	37/38 (97,4)	-23,72 (25,01)
Woche 12	37/38 (97,4)	-23,42 (23,39)
Woche 16	36/38 (94,7)	-23,46 (26,53)
<i>OLP^c</i>		
Woche 17	38/38 (100,0)	-20,76 (27,48)
Woche 18	37/38 (97,4)	-18,32 (25,95)
Woche 20	37/38 (97,4)	-16,22 (25,74)
Woche 22	36/38 (94,7)	-20,37 (28,79)
Woche 24	36/38 (94,7)	-22,22 (26,96)
Woche 28	37/38 (97,4)	-20,42 (28,63)
Woche 32	35/38 (92,1)	-19,68 (27,49)
Woche 36	33/38 (86,8)	-17,51 (29,00)
Woche 40	31/38 (81,6)	-20,07 (24,41)
Woche 44	30/38 (78,9)	-17,78 (28,53)
Woche 48	30/38 (78,9)	-21,48 (26,73)
Übelkeit und Erbrechen		
<i>Run-In-Phase^c</i>		
Woche -2	36/38 (94,7)	0,93 (10,50)
<i>RCP^c</i>		
Tag 1	38/38 (100,0)	-1,32 (5,98)
Woche 2	37/38 (97,4)	-2,25 (6,99)
Woche 4	37/38 (97,4)	-0,90 (9,58)
Woche 6	37/38 (97,4)	-0,90 (7,80)
Woche 8	37/38 (97,4)	-1,35 (7,22)
Woche 12	37/38 (97,4)	0,90 (14,67)
Woche 16	36/38 (94,7)	0,00 (8,91)
<i>OLP^c</i>		
Woche 17	38/38 (100,0)	0,00 (9,49)
Woche 18	37/38 (97,4)	-0,90 (9,58)
Woche 20	37/38 (97,4)	-0,45 (7,34)
Woche 22	36/38 (94,7)	-0,93 (11,23)
Woche 24	36/38 (94,7)	-1,85 (7,74)
Woche 28	37/38 (97,4)	-0,45 (6,19)
Woche 32	35/38 (92,1)	1,43 (11,70)

PEGASUS (APL2-302)	n ^a/N ^b (%)	MW (SD)
Woche 36	33/38 (86,8)	-1,01 (7,14)
Woche 40	31/38 (81,6)	-1,08 (8,54)
Woche 44	30/38 (78,9)	0,00 (13,84)
Woche 48	30/38 (78,9)	-2,22 (11,36)
<i>Dyspnoe</i>		
<i>Run-In-Phase ^c</i>		
Woche -2	36/38 (94,7)	-12,96 (32,15)
<i>RCP ^c</i>		
Tag 1	38/38 (100,0)	-16,67 (26,57)
Woche 2	37/38 (97,4)	-18,92 (27,82)
Woche 4	37/38 (97,4)	-14,41 (28,91)
Woche 6	37/38 (97,4)	-16,22 (26,78)
Woche 8	37/38 (97,4)	-18,92 (27,82)
Woche 12	37/38 (97,4)	-18,02 (28,97)
Woche 16	36/38 (94,7)	-19,44 (25,67)
<i>OLP ^c</i>		
Woche 17	38/38 (100,0)	-19,30 (24,05)
Woche 18	37/38 (97,4)	-15,32 (27,88)
Woche 20	37/38 (97,4)	-12,61 (27,61)
Woche 22	36/38 (94,7)	-15,74 (25,80)
Woche 24	36/38 (94,7)	-14,81 (26,96)
Woche 28	37/38 (97,4)	-18,02 (27,88)
Woche 32	35/38 (92,1)	-19,05 (25,93)
Woche 36	33/38 (86,8)	-15,15 (28,98)
Woche 40	31/38 (81,6)	-20,43 (28,12)
Woche 44	30/38 (78,9)	-15,56 (28,68)
Woche 48	30/38 (78,9)	-17,78 (29,99)
<i>Insomnie</i>		
<i>Run-In-Phase ^c</i>		
Woche -2	36/38 (94,7)	-10,19 (19,22)
<i>RCP ^c</i>		
Tag 1	38/38 (100,0)	-9,65 (23,13)
Woche 2	37/38 (97,4)	-9,91 (24,68)
Woche 4	37/38 (97,4)	-9,01 (23,11)
Woche 6	37/38 (97,4)	-9,91 (22,03)

PEGASUS (APL2-302)	n ^a/N ^b (%)	MW (SD)
Woche 8	37/38 (97,4)	-14,41 (24,27)
Woche 12	37/38 (97,4)	-12,61 (24,03)
Woche 16	36/38 (94,7)	-11,11 (26,43)
<i>OLP^c</i>		
Woche 17	38/38 (100,0)	-13,16 (26,33)
Woche 18	36/38 (94,7)	-12,04 (21,31)
Woche 20	37/38 (97,4)	-4,50 (27,40)
Woche 22	36/38 (94,7)	-8,33 (26,87)
Woche 24	36/38 (94,7)	-9,26 (24,70)
Woche 28	37/38 (97,4)	-4,50 (23,78)
Woche 32	35/38 (92,1)	-5,71 (22,12)
Woche 36	33/38 (86,8)	-12,12 (26,11)
Woche 40	31/38 (81,6)	-12,90 (23,85)
Woche 44	30/38 (78,9)	-13,33 (25,67)
Woche 48	30/38 (78,9)	-6,67 (25,37)
<i>Appetitlosigkeit</i>		
<i>Run-In-Phase^c</i>		
Woche -2	36/38 (94,7)	-0,93 (18,66)
<i>RCP^c</i>		
Tag 1	38/38 (100,0)	-7,02 (15,80)
Woche 2	37/38 (97,4)	-9,01 (15,01)
Woche 4	37/38 (97,4)	-5,41 (16,69)
Woche 6	37/38 (97,4)	-3,60 (21,92)
Woche 8	37/38 (97,4)	-9,91 (17,33)
Woche 12	37/38 (97,4)	-7,21 (19,46)
Woche 16	36/38 (94,7)	-5,56 (18,69)
<i>OLP^c</i>		
Woche 17	38/38 (100,0)	-0,88 (23,87)
Woche 18	37/38 (97,4)	-5,41 (20,05)
Woche 20	37/38 (97,4)	-3,60 (21,92)
Woche 22	36/38 (94,7)	-5,56 (27,02)
Woche 24	36/38 (94,7)	-5,56 (16,90)
Woche 28	37/38 (97,4)	-5,41 (22,92)
Woche 32	35/38 (92,1)	-0,95 (20,59)
Woche 36	33/38 (86,8)	-3,03 (19,30)

PEGASUS (APL2-302)	n ^a/N ^b (%)	MW (SD)
Woche 40	31/38 (81,6)	1,08 (16,06)
Woche 44	30/38 (78,9)	-1,11 (22,29)
Woche 48	30/38 (78,9)	-7,78 (14,34)
Obstipation		
<i>Run-In-Phase ^c</i>		
Woche -2	36/38 (94,7)	0,00 (15,94)
<i>RCP ^c</i>		
Tag 1	38/38 (100,0)	-5,26 (12,32)
Woche 2	37/38 (97,4)	-4,50 (13,97)
Woche 4	37/38 (97,4)	-1,80 (22,15)
Woche 6	37/38 (97,4)	-1,80 (10,96)
Woche 8	37/38 (97,4)	-4,50 (11,55)
Woche 12	37/38 (97,4)	-6,31 (18,98)
Woche 16	36/38 (94,7)	2,78 (20,12)
<i>OLP ^c</i>		
Woche 17	38/38 (100,0)	0,00 (18,98)
Woche 18	36/38 (94,7)	-0,93 (18,66)
Woche 20	37/38 (97,4)	-2,70 (21,34)
Woche 22	37/38 (97,4)	0,00 (20,79)
Woche 24	36/38 (94,7)	-0,93 (14,88)
Woche 28	37/38 (97,4)	-1,80 (19,16)
Woche 32	35/38 (92,1)	2,86 (23,39)
Woche 36	33/38 (86,8)	-1,01 (17,65)
Woche 40	31/38 (81,6)	-3,23 (15,76)
Woche 44	30/38 (78,9)	4,44 (29,99)
Woche 48	30/38 (78,9)	-1,11 (22,29)
Diarrhö		
<i>Run-In-Phase ^c</i>		
Woche -2	36/38 (94,7)	-4,63 (19,76)
<i>RCP ^c</i>		
Tag 1	38/38 (100,0)	-2,63 (23,74)
Woche 2	37/38 (97,4)	2,70 (30,81)
Woche 4	37/38 (97,4)	1,80 (25,99)
Woche 6	37/38 (97,4)	2,70 (29,79)
Woche 8	37/38 (97,4)	5,41 (28,88)

PEGASUS (APL2-302)	n ^a/N ^b (%)	MW (SD)
Woche 12	37/38 (97,4)	-0,90 (25,44)
Woche 16	36/38 (94,7)	0,00 (29,81)
<i>OLP^c</i>		
Woche 17	38/38 (100,0)	4,39 (32,11)
Woche 18	36/38 (94,7)	-0,93 (25,80)
Woche 20	37/38 (97,4)	0,90 (31,90)
Woche 22	37/38 (97,4)	-0,90 (29,90)
Woche 24	36/38 (94,7)	-0,93 (27,01)
Woche 28	37/38 (97,4)	-4,50 (22,45)
Woche 32	35/38 (92,1)	-0,95 (31,81)
Woche 36	33/38 (86,8)	0,00 (27,64)
Woche 40	31/38 (81,6)	-2,15 (25,73)
Woche 44	30/38 (78,9)	1,11 (25,50)
Woche 48	30/38 (78,9)	1,11 (29,66)
Finanzielle Belastung		
<i>Run-In-Phase^c</i>		
Woche -2	36/38 (94,7)	-8,33 (26,87)
<i>RCP^c</i>		
Tag 1	38/38 (100,0)	-9,65 (25,60)
Woche 2	37/38 (97,4)	-9,91 (24,68)
Woche 4	37/38 (97,4)	-4,50 (30,59)
Woche 6	37/38 (97,4)	-9,01 (27,94)
Woche 8	37/38 (97,4)	-9,01 (27,94)
Woche 12	37/38 (97,4)	-7,21 (31,56)
Woche 16	36/38 (94,7)	-10,19 (26,21)
<i>OLP^c</i>		
Woche 17	38/38 (100,0)	-10,53 (23,39)
Woche 18	36/38 (94,7)	-9,26 (20,49)
Woche 20	37/38 (97,4)	-7,21 (23,75)
Woche 22	37/38 (97,4)	-10,81 (24,91)
Woche 24	36/38 (94,7)	-12,04 (25,39)
Woche 28	36/38 (94,7)	-8,33 (24,40)
Woche 32	35/38 (92,1)	-12,38 (22,99)
Woche 36	33/38 (86,8)	-8,08 (20,46)
Woche 40	31/38 (81,6)	-5,38 (22,93)

PEGASUS (APL2-302)	n ^a/N ^b (%)	MW (SD)
Woche 44	30/38 (78,9)	-13,33 (22,49)
Woche 48	30/38 (78,9)	-15,56 (24,34)
a: Anzahl an auswertbaren Studienteilnehmern. b: Anzahl an auswertbaren Studienteilnehmern, die in die <i>OLP</i> eingegangen sind (Completer-Population). c: Die Analysezeiträume sind in Abschnitt 4.2.5.2, Abbildung 4-1 beschrieben. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Anhang 4-G Tabelle 28: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung des Scores der EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* von Baseline bis Woche 16 für Patienten, die in der RCP auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden

PEGASUS (APL2-302)	n ^a /N ^b (%)	MW (SD)
Datenschnitt 06.11.2020		
Schmerz		
<i>Run-In-Phase ^c</i>		
Woche -2	33/36 (91,7)	-9,60 (18,18)
<i>RCP ^c</i>		
Tag 1	35/36 (97,2)	-6,67 (24,32)
Woche 2	34/36 (94,4)	8,82 (24,01)
Woche 4	34/36 (94,4)	8,33 (23,30)
Woche 6	35/36 (97,2)	6,67 (17,24)
Woche 8	35/36 (97,2)	7,62 (24,70)
Woche 12	35/36 (97,2)	0,00 (19,80)
Woche 16	34/36 (94,4)	10,78 (22,43)
Fatigue		
<i>Run-In-Phase ^c</i>		
Woche -2	33/36 (91,7)	-22,56 (21,78)
<i>RCP ^c</i>		
Tag 1	35/36 (97,2)	-29,37 (21,62)
Woche 2	34/36 (94,4)	-4,90 (28,58)
Woche 4	33/36 (91,7)	7,41 (20,91)
Woche 6	35/36 (97,2)	-2,54 (18,49)
Woche 8	35/36 (97,2)	-4,13 (19,45)
Woche 12	34/36 (94,4)	0,33 (21,62)
Woche 16	34/36 (94,4)	-1,31 (20,24)
Übelkeit und Erbrechen		
<i>Run-In-Phase ^c</i>		
Woche -2	33/36 (91,7)	-4,04 (11,05)
<i>RCP ^c</i>		
Tag 1	35/36 (97,2)	-3,81 (10,76)
Woche 2	34/36 (94,4)	2,94 (15,06)
Woche 4	33/36 (91,7)	4,04 (11,81)
Woche 6	35/36 (97,2)	2,86 (10,29)
Woche 8	35/36 (97,2)	1,43 (10,20)

PEGASUS (APL2-302)	n ^a/N ^b (%)	MW (SD)
Woche 12	34/36 (94,4)	0,00 (9,17)
Woche 16	34/36 (94,4)	6,37 (20,11)
<i>Dyspnoe</i>		
<i>Run-In-Phase ^c</i>		
Woche -2	33/36 (91,7)	-25,25 (27,68)
<i>RCP ^c</i>		
Tag 1	35/36 (97,2)	-35,24 (30,19)
Woche 2	34/36 (94,4)	-12,75 (29,60)
Woche 4	33/36 (91,7)	5,05 (30,19)
Woche 6	35/36 (97,2)	-6,67 (30,03)
Woche 8	34/36 (94,4)	-7,84 (29,65)
Woche 12	34/36 (94,4)	-5,88 (26,55)
Woche 16	34/36 (94,4)	-6,86 (29,34)
<i>Insomnie</i>		
<i>Run-In-Phase ^c</i>		
Woche -2	33/36 (91,7)	-9,09 (26,71)
<i>RCP ^c</i>		
Tag 1	35/36 (97,2)	-11,43 (31,25)
Woche 2	34/36 (94,4)	1,96 (24,54)
Woche 4	33/36 (91,7)	3,03 (24,10)
Woche 6	35/36 (97,2)	-3,81 (21,04)
Woche 8	35/36 (97,2)	-4,76 (21,61)
Woche 12	34/36 (94,4)	1,96 (30,64)
Woche 16	34/36 (94,4)	-4,90 (23,40)
<i>Appetitlosigkeit</i>		
<i>Run-In-Phase ^c</i>		
Woche -2	33/36 (91,7)	-6,06 (22,75)
<i>RCP ^c</i>		
Tag 1	35/36 (97,2)	-8,57 (18,69)
Woche 2	34/36 (94,4)	4,90 (28,58)
Woche 4	33/36 (91,7)	2,02 (20,31)
Woche 6	35/36 (97,2)	3,81 (27,74)
Woche 8	35/36 (97,2)	0,95 (26,18)
Woche 12	34/36 (94,4)	0,98 (23,90)
Woche 16	34/36 (94,4)	0,00 (23,21)

PEGASUS (APL2-302)	n ^a/N ^b (%)	MW (SD)
<i>Obstipation</i>		
<i>Run-In-Phase ^c</i>		
Woche -2	32/36 (88,9)	-4,17 (11,20)
<i>RCP ^c</i>		
Tag 1	34/36 (94,4)	-3,92 (13,64)
Woche 2	33/36 (91,7)	-2,02 (11,61)
Woche 4	33/36 (91,7)	0,00 (16,67)
Woche 6	34/36 (94,4)	0,98 (17,38)
Woche 8	34/36 (94,4)	-0,98 (15,32)
Woche 12	33/36 (91,7)	-1,01 (15,56)
Woche 16	33/36 (91,7)	-4,04 (13,84)
<i>Diarrhö</i>		
<i>Run-In-Phase ^c</i>		
Woche -2	31/36 (86,1)	2,15 (11,97)
<i>RCP ^c</i>		
Tag 1	34/36 (94,4)	1,96 (14,07)
Woche 2	33/36 (91,7)	5,05 (22,24)
Woche 4	33/36 (91,7)	1,01 (15,56)
Woche 6	33/36 (91,7)	2,02 (18,52)
Woche 8	34/36 (94,4)	4,90 (16,68)
Woche 12	34/36 (94,4)	4,90 (16,68)
Woche 16	33/36 (91,7)	10,10 (21,22)
<i>Finanzielle Belastung</i>		
<i>Run-In-Phase ^c</i>		
Woche -2	31/36 (86,1)	-7,53 (22,29)
<i>RCP ^c</i>		
Tag 1	34/36 (94,4)	-11,76 (25,80)
Woche 2	32/36 (88,9)	-7,29 (29,00)
Woche 4	33/36 (91,7)	-1,01 (24,27)
Woche 6	33/36 (91,7)	-5,05 (31,32)
Woche 8	34/36 (94,4)	-3,92 (28,15)
Woche 12	34/36 (94,4)	-2,94 (27,67)
Woche 16	33/36 (91,7)	-3,03 (29,30)

PEGASUS (APL2-302)	n ^a/N ^b (%)	MW (SD)
a: Anzahl an auswertbaren Studienteilnehmern. b: Anzahl an auswertbaren Studienteilnehmern, die in die <i>OLP</i> eingegangen sind (Completer-Population). c: Die Analysezeiträume sind in Abschnitt 4.2.5.2, Abbildung 4-1 beschrieben. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Anhang 4-G Tabelle 29: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung des Scores der EORTC QLQ-C30 Symptomskalen* von Woche 17 bis Woche 48 für Patienten, die in der RCP auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden

PEGASUS (APL2-302)	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) [95 %-KI]
Datenschnitt 06.11.2020		
Schmerz		
<i>OLP Run-In-Time^c</i>		
Woche 18	33/36 (91,7)	-5,05 (12,83)
Woche 20	34/36 (94,4)	-6,86 (22,14)
<i>OLP^c</i>		
Woche 22	33/36 (91,7)	-6,57 (27,62)
Woche 24	32/36 (88,9)	-3,65 (21,05)
Woche 28	33/36 (91,7)	1,52 (28,37)
Woche 32	32/36 (88,9)	-2,60 (23,23)
Woche 36	31/36 (86,1)	-7,53 (19,17)
Woche 40	29/36 (80,6)	-6,90 (25,01)
Woche 44	28/36 (77,8)	3,57 (31,22)
Woche 48	25/36 (69,4)	-5,33 (21,37)
Fatigue		
<i>OLP Run-In-Time^c</i>		
Woche 18	33/36 (91,7)	-11,78 (18,83)
Woche 20	34/36 (94,4)	-18,95 (23,46)
<i>OLP^c</i>		
Woche 22	33/36 (91,7)	-24,92 (25,31)
Woche 24	32/36 (88,9)	-21,70 (29,41)
Woche 28	33/36 (91,7)	-17,17 (31,07)
Woche 32	32/36 (88,9)	-22,92 (27,21)
Woche 36	31/36 (86,1)	-26,88 (22,37)
Woche 40	29/36 (80,6)	-22,61 (32,19)
Woche 44	28/36 (77,8)	-16,27 (23,32)
Woche 48	25/36 (69,4)	-21,78 (28,60)
Übelkeit und Erbrechen		
<i>OLP Run-In-Time^c</i>		
Woche 18	33/36 (91,7)	1,52 (13,41)
Woche 20	34/36 (94,4)	-4,41 (18,94)

PEGASUS (APL2-302)	n^a/N^b (%)	MW (SD) [95 %-KI]
<i>OLP^c</i>		
Woche 22	33/36 (91,7)	-4,04 (21,26)
Woche 24	32/36 (88,9)	-3,13 (22,97)
Woche 28	33/36 (91,7)	1,01 (19,07)
Woche 32	32/36 (88,9)	-5,73 (13,79)
Woche 36	31/36 (86,1)	-4,30 (16,08)
Woche 40	29/36 (80,6)	-4,60 (17,19)
Woche 44	28/36 (77,8)	-5,36 (17,60)
Woche 48	25/36 (69,4)	-4,67 (12,29)
<i>Dyspnoe</i>		
<i>OLP Run-In-Time^c</i>		
Woche 18	33/36 (91,7)	-9,09 (20,87)
Woche 20	34/36 (94,4)	-18,63 (24,88)
<i>OLP^c</i>		
Woche 22	33/36 (91,7)	-25,25 (25,04)
Woche 24	32/36 (88,9)	-23,96 (30,80)
Woche 28	33/36 (91,7)	-17,17 (31,32)
Woche 32	32/36 (88,9)	-23,96 (28,38)
Woche 36	31/36 (86,1)	-27,96 (31,15)
Woche 40	29/36 (80,6)	-19,54 (33,94)
Woche 44	28/36 (77,8)	-15,48 (34,52)
Woche 48	25/36 (69,4)	-18,67 (29,00)
<i>Insomnie</i>		
<i>OLP Run-In-Time^c</i>		
Woche 18	33/36 (91,7)	-3,03 (15,28)
Woche 20	34/36 (94,4)	-7,84 (21,80)
<i>OLP^c</i>		
Woche 22	33/36 (91,7)	-9,09 (22,47)
Woche 24	32/36 (88,9)	-8,33 (28,08)
Woche 28	33/36 (91,7)	2,02 (31,11)
Woche 32	32/36 (88,9)	-5,21 (22,58)
Woche 36	31/36 (86,1)	-5,38 (24,49)
Woche 40	29/36 (80,6)	-2,30 (23,45)
Woche 44	28/36 (77,8)	-3,57 (26,20)
Woche 48	25/36 (69,4)	-4,00 (27,76)

PEGASUS (APL2-302)	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) [95 %-KI]
<i>Appetitlosigkeit</i>		
<i>OLP Run-In-Time^c</i>		
Woche 18	33/36 (91,7)	-5,05 (20,62)
Woche 20	34/36 (94,4)	-7,84 (18,46)
<i>OLP^c</i>		
Woche 22	33/36 (91,7)	-8,08 (25,04)
Woche 24	32/36 (88,9)	-10,42 (33,27)
Woche 28	33/36 (91,7)	-1,01 (32,79)
Woche 32	32/36 (88,9)	-8,33 (18,93)
Woche 36	31/36 (86,1)	-8,60 (14,83)
Woche 40	29/36 (80,6)	-10,34 (22,01)
Woche 44	28/36 (77,8)	-5,95 (24,09)
Woche 48	25/36 (69,4)	-4,00 (22,19)
<i>Obstipation</i>		
<i>OLP Run-In-Time^c</i>		
Woche 18	33/36 (91,7)	-2,02 (14,29)
Woche 20	34/36 (94,4)	-1,96 (11,43)
<i>OLP^c</i>		
Woche 22	33/36 (91,7)	-1,01 (13,14)
Woche 24	31/36 (86,1)	-1,08 (13,56)
Woche 28	32/36 (88,9)	-2,08 (14,51)
Woche 32	32/36 (88,9)	-1,04 (15,80)
Woche 36	31/36 (86,1)	-1,08 (16,06)
Woche 40	29/36 (80,6)	0,00 (17,82)
Woche 44	28/36 (77,8)	-3,57 (10,50)
Woche 48	25/36 (69,4)	-1,33 (11,71)
<i>Diarrhö</i>		
<i>OLP Run-In-Time^c</i>		
Woche 18	33/36 (91,7)	1,01 (15,56)
Woche 20	34/36 (94,4)	2,94 (17,15)
<i>OLP</i>		
Woche 22	33/36 (91,7)	5,05 (22,24)
Woche 24	31/36 (86,1)	6,45 (29,08)
Woche 28	32/36 (88,9)	2,08 (26,69)
Woche 32	32/36 (88,9)	2,08 (20,63)

PEGASUS (APL2-302)	n ^a/N ^b (%)	MW (SD) [95 %-KI]
Woche 36	31/36 (86,1)	5,38 (25,96)
Woche 40	29/36 (80,6)	1,15 (18,86)
Woche 44	28/36 (77,8)	2,38 (22,09)
Woche 48	25/36 (69,4)	2,67 (27,08)
Finanzielle Belastung		
<i>OLP Run-In-Time^c</i>		
Woche 18	33/36 (91,7)	1,01 (13,14)
Woche 20	34/36 (94,4)	0,00 (8,21)
<i>OLP^c</i>		
Woche 22	33/36 (91,7)	-3,03 (12,81)
Woche 24	31/36 (86,1)	-5,38 (12,46)
Woche 28	32/36 (88,9)	-2,08 (14,51)
Woche 32	32/36 (88,9)	-3,13 (13,01)
Woche 36	31/36 (86,1)	-5,38 (12,46)
Woche 40	29/36 (80,6)	-3,45 (13,64)
Woche 44	28/36 (77,8)	-5,95 (18,27)
Woche 48	25/36 (69,4)	-1,33 (15,15)
a: Anzahl an auswertbaren Studienteilnehmern. b: Anzahl an auswertbaren Studienteilnehmern, die in die <i>OLP</i> eingegangen sind (Completer-Population). c: Die Analysezeiträume sind in Abschnitt 4.2.5.2, Abbildung 4-1 beschrieben. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Gesundheitsbezogene Lebensqualität***EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen***

Anhang 4-G Tabelle 30: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Score* von Baseline bis Woche 48 für Patienten, die in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden

PEGASUS (APL2-302)	n ^a/N ^b (%)	MW (SD)
Datenschnitt 06.11.2020		
<i>Allgemeiner Gesundheitszustand</i>		
<i>Run-In-Phase ^c</i>		
Woche -2	36/38 (94,7)	8,80 (22,18)
<i>RCP ^c</i>		
Tag 1	37/38 (97,4)	19,59 (18,86)
Woche 2	37/38 (97,4)	17,12 (16,54)
Woche 4	37/38 (97,4)	17,34 (19,18)
Woche 6	37/38 (97,4)	15,09 (20,02)
Woche 8	37/38 (97,4)	16,89 (16,14)
Woche 12	37/38 (97,4)	19,14 (18,72)
Woche 16	36/38 (94,7)	16,20 (21,73)
<i>OLP ^c</i>		
Woche 17	38/38 (100,0)	13,38 (20,74)
Woche 18	36/38 (94,7)	14,12 (18,88)
Woche 20	37/38 (97,4)	13,29 (24,73)
Woche 22	37/38 (97,4)	17,12 (20,12)
Woche 24	36/38 (94,7)	18,29 (16,88)
Woche 28	37/38 (97,4)	13,51 (22,34)
Woche 32	35/38 (92,1)	15,95 (18,45)
Woche 36	33/38 (86,8)	11,36 (20,07)
Woche 40	31/38 (81,6)	14,78 (18,22)
Woche 44	30/38 (78,9)	14,44 (18,17)
Woche 48	30/38 (78,9)	18,89 (17,63)
<i>Rollenfunktion</i>		
<i>Run-In-Phase ^c</i>		
Woche -2	36/38 (94,7)	12,04 (38,34)
<i>RCP ^c</i>		
Tag 1	38/38 (100,0)	19,30 (23,42)
Woche 2	37/38 (97,4)	19,37 (26,50)

PEGASUS (APL2-302)	n ^a/N ^b (%)	MW (SD)
Woche 4	37/38 (97,4)	14,41 (34,51)
Woche 6	37/38 (97,4)	15,32 (30,02)
Woche 8	37/38 (97,4)	20,27 (28,09)
Woche 12	37/38 (97,4)	19,37 (28,47)
Woche 16	36/38 (94,7)	16,67 (32,61)
<i>OLP^c</i>		
Woche 17	38/38 (100,0)	15,35 (29,86)
Woche 18	37/38 (97,4)	13,96 (30,81)
Woche 20	37/38 (97,4)	10,36 (26,45)
Woche 22	36/38 (94,7)	17,13 (32,24)
Woche 24	36/38 (94,7)	21,30 (27,78)
Woche 28	37/38 (97,4)	13,96 (31,80)
Woche 32	35/38 (92,1)	15,71 (26,80)
Woche 36	33/38 (86,8)	15,15 (34,45)
Woche 40	31/38 (81,6)	17,20 (26,70)
Woche 44	30/38 (78,9)	13,89 (28,39)
Woche 48	30/38 (78,9)	16,67 (27,33)
Emotionale Funktion		
<i>Run-In-Phase^c</i>		
Woche -2	36/38 (94,7)	10,88 (24,14)
<i>RCP^c</i>		
Tag 1	38/38 (100,0)	12,65 (19,63)
Woche 2	37/38 (97,4)	13,59 (19,53)
Woche 4	37/38 (97,4)	12,16 (20,09)
Woche 6	37/38 (97,4)	12,61 (22,45)
Woche 8	37/38 (97,4)	14,86 (22,15)
Woche 12	37/38 (97,4)	12,16 (23,21)
Woche 16	36/38 (94,7)	7,64 (24,83)
<i>OLP^c</i>		
Woche 17	38/38 (100,0)	10,75 (25,62)
Woche 18	36/38 (94,7)	11,34 (23,33)
Woche 20	37/38 (97,4)	11,71 (16,60)
Woche 22	37/38 (97,4)	11,49 (21,64)
Woche 24	36/38 (94,7)	12,27 (20,56)
Woche 28	37/38 (97,4)	12,69 (18,69)

PEGASUS (APL2-302)	n ^a/N ^b (%)	MW (SD)
Woche 32	35/38 (92,1)	8,65 (20,96)
Woche 36	33/38 (86,8)	6,31 (22,63)
Woche 40	31/38 (81,6)	9,68 (17,62)
Woche 44	30/38 (78,9)	8,06 (17,98)
Woche 48	30/38 (78,9)	10,28 (18,66)
<i>Physische Funktion</i>		
<i>Run-In-Phase ^c</i>		
Woche -2	36/38 (94,7)	9,07 (15,71)
<i>RCP ^c</i>		
Tag 1	38/38 (100,0)	14,68 (14,73)
Woche 2	37/38 (97,4)	16,58 (16,15)
Woche 4	37/38 (97,4)	13,15 (17,46)
Woche 6	37/38 (97,4)	14,77 (19,95)
Woche 8	37/38 (97,4)	17,12 (17,04)
Woche 12	37/38 (97,4)	16,40 (16,30)
Woche 16	36/38 (94,7)	17,78 (16,94)
<i>OLP ^c</i>		
Woche 17	38/38 (100,0)	15,09 (18,84)
Woche 18	37/38 (97,4)	14,14 (15,38)
Woche 20	37/38 (97,4)	12,43 (16,34)
Woche 22	36/38 (94,7)	13,70 (17,88)
Woche 24	36/38 (94,7)	12,96 (19,32)
Woche 28	37/38 (97,4)	11,98 (17,98)
Woche 32	35/38 (92,1)	11,05 (16,80)
Woche 36	33/38 (86,8)	9,29 (21,73)
Woche 40	31/38 (81,6)	13,17 (14,68)
Woche 44	30/38 (78,9)	13,56 (15,90)
Woche 48	30/38 (78,9)	15,33 (15,28)
<i>Kognitive Funktion</i>		
<i>Run-In-Phase ^c</i>		
Woche -2	36/38 (94,7)	5,09 (21,39)
<i>RCP ^c</i>		
Tag 1	38/38 (100,0)	7,89 (15,37)
Woche 2	37/38 (97,4)	10,81 (19,33)
Woche 4	37/38 (97,4)	7,66 (20,26)

PEGASUS (APL2-302)	n ^a/N ^b (%)	MW (SD)
Woche 6	37/38 (97,4)	9,01 (22,43)
Woche 8	37/38 (97,4)	11,26 (22,92)
Woche 12	37/38 (97,4)	8,11 (22,09)
Woche 16	36/38 (94,7)	7,41 (24,70)
<i>OLP^c</i>		
Woche 17	38/38 (100,0)	8,77 (24,12)
Woche 18	36/38 (94,7)	6,48 (24,00)
Woche 20	37/38 (97,4)	6,76 (20,59)
Woche 22	37/38 (97,4)	6,76 (23,06)
Woche 24	36/38 (94,7)	6,48 (23,66)
Woche 28	37/38 (97,4)	5,86 (23,64)
Woche 32	35/38 (92,1)	2,86 (19,59)
Woche 36	33/38 (86,8)	4,55 (22,54)
Woche 40	31/38 (81,6)	8,06 (20,13)
Woche 44	30/38 (78,9)	5,56 (24,89)
Woche 48	30/38 (78,9)	7,78 (23,46)
Soziale Funktion		
<i>Run-In-Phase^c</i>		
Woche -2	36/38 (94,7)	8,33 (27,17)
<i>RCP^c</i>		
Tag 1	38/38 (100,0)	14,91 (24,44)
Woche 2	37/38 (97,4)	14,41 (22,28)
Woche 4	37/38 (97,4)	12,16 (21,03)
Woche 6	37/38 (97,4)	12,16 (21,03)
Woche 8	37/38 (97,4)	14,86 (22,49)
Woche 12	37/38 (97,4)	15,77 (24,20)
Woche 16	36/38 (94,7)	12,96 (22,58)
<i>OLP^c</i>		
Woche 17	38/38 (100,0)	12,72 (21,73)
Woche 18	36/38 (94,7)	13,89 (20,89)
Woche 20	37/38 (97,4)	10,36 (21,64)
Woche 22	37/38 (97,4)	13,06 (24,26)
Woche 24	36/38 (94,7)	16,67 (20,31)
Woche 28	37/38 (97,4)	12,61 (21,66)
Woche 32	35/38 (92,1)	15,71 (19,36)

PEGASUS (APL2-302)	n ^a/N ^b (%)	MW (SD)
Woche 36	33/38 (86,8)	13,13 (24,21)
Woche 40	31/38 (81,6)	15,59 (24,32)
Woche 44	30/38 (78,9)	12,78 (21,30)
Woche 48	30/38 (78,9)	16,11 (24,17)
a: Anzahl an auswertbaren Studienteilnehmern. b: Anzahl an auswertbaren Studienteilnehmern, die in die <i>OLP</i> eingegangen sind (Completer-Population). c: Die Analysezeiträume sind in Abschnitt 4.2.5.2, Abbildung 4-1 beschrieben. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Anhang 4-G Tabelle 31: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Score* von Baseline bis Woche 16 für Patienten, die in der *RCP* auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden

PEGASUS (APL2-302)	n ^a/N ^b (%)	MW (SD)
Datenschnitt 06.11.2020		
Allgemeiner Gesundheitszustand		
<i>Run-In-Phase^c</i>		
Woche -2	31/36 (86,1)	15,59 (19,09)
<i>RCP^c</i>		
Tag 1	34/36 (94,4)	17,40 (20,66)
Woche 2	33/36 (91,7)	-2,02 (24,21)
Woche 4	33/36 (91,7)	-12,88 (21,76)
Woche 6	33/36 (91,7)	-10,10 (17,52)
Woche 8	34/36 (94,4)	-6,62 (21,40)
Woche 12	34/36 (94,4)	-3,92 (17,32)
Woche 16	33/36 (91,7)	-5,81 (17,61)
Rollenfunktion		
<i>Run-In-Phase^c</i>		
Woche -2	33/36 (91,7)	18,18 (25,47)
<i>RCP^c</i>		
Tag 1	35/36 (97,2)	23,81 (27,80)
Woche 2	34/36 (94,4)	0,49 (26,11)
Woche 4	33/36 (91,7)	-6,06 (25,96)
Woche 6	35/36 (97,2)	0,95 (24,57)

PEGASUS (APL2-302)	n ^a/N ^b (%)	MW (SD)
Woche 8	35/36 (97,2)	1,43 (23,70)
Woche 12	34/36 (94,4)	1,96 (24,54)
Woche 16	34/36 (94,4)	-3,92 (25,97)
Emotionale Funktion		
<i>Run-In-Phase ^c</i>		
Woche -2	31/36 (86,1)	14,25 (16,13)
<i>RCP ^c</i>		
Tag 1	34/36 (94,4)	14,95 (15,32)
Woche 2	33/36 (91,7)	2,53 (22,96)
Woche 4	33/36 (91,7)	-4,80 (19,77)
Woche 6	33/36 (91,7)	1,01 (22,02)
Woche 8	34/36 (94,4)	2,45 (20,16)
Woche 12	34/36 (94,4)	0,98 (22,26)
Woche 16	33/36 (91,7)	-0,51 (20,62)
Physische Funktion		
<i>Run-In-Phase ^c</i>		
Woche -2	33/36 (91,7)	10,51 (11,79)
<i>RCP ^c</i>		
Tag 1	35/36 (97,2)	16,76 (14,13)
Woche 2	34/36 (94,4)	4,31 (16,97)
Woche 4	33/36 (91,7)	-1,82 (13,67)
Woche 6	35/36 (97,2)	2,10 (12,40)
Woche 8	35/36 (97,2)	0,95 (14,38)
Woche 12	34/36 (94,4)	3,14 (16,27)
Woche 16	34/36 (94,4)	0,39 (13,82)
Kognitive Funktion		
<i>Run-In-Phase ^c</i>		
Woche -2	31/36 (86,1)	12,90 (17,06)
<i>RCP ^c</i>		
Tag 1	34/36 (94,4)	9,80 (16,47)
Woche 2	33/36 (91,7)	-1,01 (22,80)
Woche 4	33/36 (91,7)	-4,55 (20,95)
Woche 6	33/36 (91,7)	-1,01 (19,07)

PEGASUS (APL2-302)	n ^a/N ^b (%)	MW (SD)
Woche 8	34/36 (94,4)	-0,49 (19,02)
Woche 12	34/36 (94,4)	-3,43 (21,23)
Woche 16	33/36 (91,7)	-6,06 (18,07)
<i>Soziale Funktion</i>		
<i>Run-In-Phase ^c</i>		
Woche -2	31/36 (86,1)	13,44 (18,96)
<i>RCP ^c</i>		
Tag 1	34/36 (94,4)	18,63 (23,84)
Woche 2	33/36 (91,7)	1,01 (23,55)
Woche 4	33/36 (91,7)	-4,04 (21,26)
Woche 6	33/36 (91,7)	-1,01 (23,55)
Woche 8	34/36 (94,4)	-0,98 (20,49)
Woche 12	34/36 (94,4)	1,96 (21,62)
Woche 16	33/36 (91,7)	0,51 (22,24)
a: Anzahl an auswertbaren Studienteilnehmern. b: Anzahl an auswertbaren Studienteilnehmern, die in die <i>OLP</i> eingegangen sind (Completer-Population). c: Die Analysezeiträume sind in Abschnitt 4.2.5.2, Abbildung 4-1 beschrieben. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Die prozentualen Angaben zum Anteil auswertbarer Studienteilnehmer an der Completer-Population wurden in Excel berechnet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Anhang 4-G Tabelle 32: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen Score* von Woche 17 bis Woche 48 für Patienten, die in der RCP auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden

PEGASUS (APL2-302)	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) [95 %-KI]
Datenschnitt 06.11.2020		
Allgemeiner Gesundheitszustand		
<i>OLP Run-In-Time^c</i>		
Woche 18	33/36 (91,7)	12,37 (12,69)
Woche 20	33/36 (91,7)	19,44 (20,80)
<i>OLP^c</i>		
Woche 22	33/36 (91,7)	20,45 (20,21)
Woche 24	31/36 (86,1)	16,94 (26,74)
Woche 28	32/36 (88,9)	18,23 (27,71)
Woche 32	32/36 (88,9)	19,01 (22,52)
Woche 36	31/36 (86,1)	27,15 (19,36)
Woche 40	29/36 (80,6)	25,57 (17,95)
Woche 44	28/36 (77,8)	14,88 (19,95)
Woche 48	25/36 (69,4)	21,67 (21,38)
Rollenfunktion		
<i>OLP Run-In-Time^c</i>		
Woche 18	33/36 (91,7)	8,59 (22,87)
Woche 20	34/36 (94,4)	11,76 (23,76)
<i>OLP^c</i>		
Woche 22	33/36 (91,7)	18,69 (26,27)
Woche 24	32/36 (88,9)	15,10 (26,89)
Woche 28	33/36 (91,7)	15,66 (31,44)
Woche 32	32/36 (88,9)	16,67 (23,19)
Woche 36	31/36 (86,1)	25,27 (22,72)
Woche 40	29/36 (80,6)	14,37 (22,59)
Woche 44	28/36 (77,8)	8,93 (21,02)
Woche 48	25/36 (69,4)	18,67 (22,22)
Emotionale Funktion		
<i>OLP Run-In-Time^c</i>		
Woche 18	33/36 (91,7)	5,81 (12,58)
Woche 20	34/36 (94,4)	7,35 (12,61)

PEGASUS (APL2-302)	n^a/N^b (%)	MW (SD) [95 %-KI]
<i>OLP</i>		
Woche 22	33/36 (91,7)	9,34 (23,55)
Woche 24	31/36 (86,1)	8,33 (26,70)
Woche 28	32/36 (88,9)	7,81 (27,75)
Woche 32	32/36 (88,9)	6,25 (27,52)
Woche 36	31/36 (86,1)	10,75 (24,83)
Woche 40	29/36 (80,6)	9,20 (21,17)
Woche 44	28/36 (77,8)	3,27 (19,16)
Woche 48	25/36 (69,4)	1,67 (14,03)
<i>Physische Funktion</i>		
<i>OLP Run-In-Time^c</i>		
Woche 18	33/36 (91,7)	7,88 (11,60)
Woche 20	34/36 (94,4)	10,98 (15,82)
<i>OLP^c</i>		
Woche 22	33/36 (91,7)	15,76 (18,09)
Woche 24	32/36 (88,9)	14,11 (18,86)
Woche 28	33/36 (91,7)	10,71 (21,98)
Woche 32	32/36 (88,9)	14,79 (18,30)
Woche 36	31/36 (86,1)	16,13 (16,67)
Woche 40	29/36 (80,6)	11,72 (19,49)
Woche 44	28/36 (77,8)	12,62 (14,44)
Woche 48	25/36 (69,4)	10,40 (17,22)
<i>Kognitive Funktion</i>		
<i>OLP Run-In-Time^c</i>		
Woche 18	33/36 (91,7)	4,55 (14,60)
Woche 20	34/36 (94,4)	7,35 (17,50)
<i>OLP^c</i>		
Woche 22	33/36 (91,7)	8,59 (20,88)
Woche 24	31/36 (86,1)	11,29 (19,43)
Woche 28	32/36 (88,9)	5,73 (25,61)
Woche 32	32/36 (88,9)	11,46 (22,97)
Woche 36	31/36 (86,1)	11,29 (22,93)
Woche 40	29/36 (80,6)	4,60 (28,83)
Woche 44	28/36 (77,8)	2,38 (24,31)
Woche 48	25/36 (69,4)	2,00 (24,68)

PEGASUS (APL2-302)	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) [95 %-KI]
Soziale Funktion		
<i>OLP Run-In-Time^c</i>		
Woche 18	33/36 (91,7)	7,58 (15,64)
Woche 20	34/36 (94,4)	6,86 (16,98)
<i>OLP^c</i>		
Woche 22	33/36 (91,7)	13,13 (21,55)
Woche 24	31/36 (86,1)	10,22 (21,38)
Woche 28	32/36 (88,9)	8,33 (27,11)
Woche 32	32/36 (88,9)	15,63 (18,42)
Woche 36	31/36 (86,1)	12,90 (19,58)
Woche 40	29/36 (80,6)	10,34 (22,01)
Woche 44	28/36 (77,8)	5,95 (16,49)
Woche 48	25/36 (69,4)	10,67 (22,51)
a: Anzahl an auswertbaren Studienteilnehmern. b: Anzahl an auswertbaren Studienteilnehmern, die in die <i>OLP</i> eingegangen sind (Completer-Population). c: Die Analysezeiträume sind in Abschnitt 4.2.5.2, Abbildung 4-1 beschrieben. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

LASA-Skala

Anhang 4-G Tabelle 33: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung des LASA-Scores* von Baseline bis Woche 48 für Patienten, die in der RCP auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden

PEGASUS (APL2-302)	n ^a /N ^b (%)	MW (SD)
Datenschnitt 06.11.2020		
Gesamtscore		
<i>Run-In-Phase ^c</i>		
Woche -2	35/38 (92,1)	43,29 (79,32)
<i>RCP ^c</i>		
Tag 1	37/38 (97,4)	63,30 (57,78)
Woche 2	36/38 (94,7)	59,11 (53,30)
Woche 4	36/38 (94,7)	56,19 (63,77)
Woche 6	35/38 (92,1)	47,66 (63,05)
Woche 8	36/38 (94,7)	58,83 (61,08)
Woche 12	36/38 (94,7)	66,36 (68,55)
Woche 16	35/38 (92,1)	56,83 (64,70)
<i>OLP ^c</i>		
Woche 17	37/38 (97,4)	47,43 (65,72)
Woche 18	35/38 (92,1)	41,40 (57,56)
Woche 20	36/38 (94,7)	47,89 (51,02)
Woche 22	36/38 (94,7)	60,78 (68,52)
Woche 24	35/38 (92,1)	62,31 (71,14)
Woche 28	34/38 (89,5)	53,65 (69,81)
Woche 32	34/38 (89,5)	53,24 (60,81)
Woche 36	33/38 (86,8)	46,52 (70,54)
Woche 40	30/38 (78,9)	43,33 (61,57)
Woche 44	29/38 (76,3)	51,97 (56,91)
Woche 48	29/38 (76,3)	58,66 (51,15)
Aktivitätslevel		
<i>Run-In-Phase ^c</i>		
Woche -2	35/38 (92,1)	15,06 (28,08)
<i>RCP ^c</i>		
Tag 1	37/38 (97,4)	21,03 (22,68)
Woche 2	36/38 (94,7)	21,47 (20,57)
Woche 4	36/38 (94,7)	20,67 (21,85)

PEGASUS (APL2-302)	n ^a/N ^b (%)	MW (SD)
Woche 6	35/38 (92,1)	17,46 (20,92)
Woche 8	36/38 (94,7)	21,39 (21,30)
Woche 12	36/38 (94,7)	24,03 (24,01)
Woche 16	35/38 (92,1)	21,54 (21,81)
<i>OLP^c</i>		
Woche 17	37/38 (97,4)	16,92 (24,63)
Woche 18	35/38 (92,1)	15,49 (19,06)
Woche 20	36/38 (94,7)	16,81 (19,50)
Woche 22	36/38 (94,7)	20,94 (22,30)
Woche 24	35/38 (92,1)	22,74 (23,10)
Woche 28	34/38 (89,5)	18,50 (24,93)
Woche 32	34/38 (89,5)	18,12 (21,86)
Woche 36	33/38 (86,8)	15,85 (25,84)
Woche 40	30/38 (78,9)	13,40 (20,58)
Woche 44	29/38 (76,3)	16,86 (21,42)
Woche 48	29/38 (76,3)	19,79 (20,15)
<i>Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen</i>		
<i>Run-In-Phase^c</i>		
Woche -2	35/38 (92,1)	12,89 (31,15)
<i>RCP^c</i>		
Tag 1	37/38 (97,4)	21,57 (20,77)
Woche 2	36/38 (94,7)	19,03 (20,46)
Woche 4	36/38 (94,7)	17,58 (24,93)
Woche 6	35/38 (92,1)	14,77 (25,99)
Woche 8	36/38 (94,7)	18,25 (23,53)
Woche 12	36/38 (94,7)	20,36 (25,83)
Woche 16	35/38 (92,1)	18,20 (23,29)
<i>OLP^c</i>		
Woche 17	37/38 (97,4)	14,43 (25,05)
Woche 18	35/38 (92,1)	12,94 (23,00)
Woche 20	36/38 (94,7)	14,89 (19,16)
Woche 22	36/38 (94,7)	20,67 (25,29)
Woche 24	35/38 (92,1)	19,89 (27,21)
Woche 28	34/38 (89,5)	17,35 (26,55)
Woche 32	34/38 (89,5)	17,74 (22,74)

PEGASUS (APL2-302)	n ^a/N ^b (%)	MW (SD)
Woche 36	33/38 (86,8)	15,39 (22,90)
Woche 40	30/38 (78,9)	15,17 (20,71)
Woche 44	29/38 (76,3)	17,00 (19,32)
Woche 48	29/38 (76,3)	18,76 (19,34)
Generelle Lebensqualität		
<i>Run-In-Phase ^c</i>		
Woche -2	35/38 (92,1)	15,34 (26,69)
<i>RCP ^c</i>		
Tag 1	37/38 (97,4)	20,70 (21,99)
Woche 2	36/38 (94,7)	18,61 (19,53)
Woche 4	36/38 (94,7)	17,94 (22,48)
Woche 6	35/38 (92,1)	15,43 (21,18)
Woche 8	36/38 (94,7)	19,19 (22,96)
Woche 12	36/38 (94,7)	21,97 (23,88)
Woche 16	35/38 (92,1)	17,09 (24,44)
<i>OLP ^c</i>		
Woche 17	37/38 (97,4)	16,08 (23,53)
Woche 18	35/38 (92,1)	12,97 (23,33)
Woche 20	36/38 (94,7)	16,19 (19,80)
Woche 22	36/38 (94,7)	19,17 (25,52)
Woche 24	35/38 (92,1)	19,69 (25,73)
Woche 28	34/38 (89,5)	17,79 (24,75)
Woche 32	34/38 (89,5)	17,38 (22,39)
Woche 36	33/38 (86,8)	15,27 (26,52)
Woche 40	30/38 (78,9)	14,77 (24,14)
Woche 44	29/38 (76,3)	18,10 (21,43)
Woche 48	29/38 (76,3)	20,10 (18,54)
a: Anzahl an auswertbaren Studienteilnehmern. b: Anzahl an auswertbaren Studienteilnehmern, die in die <i>OLP</i> eingegangen sind (Completer-Population). c: Die Analysezeiträume sind in Abschnitt 4.2.5.2, Abbildung 4-1 beschrieben. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Anhang 4-G Tabelle 34: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung des LASA-Scores* von Baseline bis Woche 16 für Patienten, die in der RCP auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden

PEGASUS (APL2-302)	n ^a /N ^b (%)	MW (SD)
Datenschnitt 06.11.2020		
Gesamtscore		
<i>Run-In-Phase ^c</i>		
Woche -2	32/36 (88,9)	50,53 (51,25)
<i>RCP ^c</i>		
Tag 1	35/36 (97,2)	73,31 (57,10)
Woche 2	34/36 (94,4)	3,38 (69,91)
Woche 4	34/36 (94,4)	-37,18 (58,32)
Woche 6	35/36 (97,2)	-10,89 (49,54)
Woche 8	34/36 (94,4)	-3,18 (56,12)
Woche 12	35/36 (97,2)	-0,69 (51,70)
Woche 16	34/36 (94,4)	-9,62 (41,13)
Aktivitätslevel		
<i>Run-In-Phase ^c</i>		
Woche -2	32/36 (88,9)	19,81 (20,67)
<i>RCP ^c</i>		
Tag 1	35/36 (97,2)	29,54 (20,66)
Woche 2	34/36 (94,4)	6,15 (23,77)
Woche 4	34/36 (94,4)	-9,50 (21,74)
Woche 6	35/36 (97,2)	1,57 (17,25)
Woche 8	34/36 (94,4)	2,21 (19,19)
Woche 12	35/36 (97,2)	1,74 (17,08)
Woche 16	34/36 (94,4)	-1,06 (15,77)
Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen		
<i>Run-In-Phase ^c</i>		
Woche -2	32/36 (88,9)	15,75 (20,96)
<i>RCP ^c</i>		
Tag 1	35/36 (97,2)	22,57 (23,45)
Woche 2	34/36 (94,4)	-1,68 (27,35)
Woche 4	34/36 (94,4)	-12,94 (21,56)
Woche 6	35/36 (97,2)	-5,40 (21,16)
Woche 8	34/36 (94,4)	-2,15 (23,86)

PEGASUS (APL2-302)	n ^a/N ^b (%)	MW (SD)
Woche 12	35/36 (97,2)	-1,46 (22,57)
Woche 16	34/36 (94,4)	-4,91 (18,75)
<i>Generelle Lebensqualität</i>		
<i>Run-In-Phase ^c</i>		
Woche -2	32/36 (88,9)	14,97 (16,62)
<i>RCP ^c</i>		
Tag 1	35/36 (97,2)	21,20 (18,79)
Woche 2	34/36 (94,4)	-1,09 (24,34)
Woche 4	34/36 (94,4)	-14,74 (21,82)
Woche 6	35/36 (97,2)	-7,06 (19,44)
Woche 8	34/36 (94,4)	-3,24 (18,16)
Woche 12	35/36 (97,2)	-0,97 (17,89)
Woche 16	34/36 (94,4)	-3,65 (15,55)
a: Anzahl an auswertbaren Studienteilnehmern. b: Anzahl an auswertbaren Studienteilnehmern, die in die <i>OLP</i> eingegangen sind (Completer-Population). c: Die Analysezeiträume sind in Abschnitt 4.2.5.2, Abbildung 4-1 beschrieben. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Anhang 4-G Tabelle 35: Ergebnisse für den Endpunkt *Veränderung des LASA-Scores* von Woche 17 bis Woche 48 für Patienten, die in der RCP auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden

PEGASUS (APL2-302)	n ^a /N ^b (%)	MW (SD) [95 %-KI]
Datenschnitt 06.11.2020		
Gesamtscore		
<i>OLP Run-In-Time^c</i>		
Woche 18	33/36 (91,7)	29,79 (28,33)
Woche 20	34/36 (94,4)	57,71 (56,21)
<i>OLP^c</i>		
Woche 22	33/36 (91,7)	65,88 (60,49)
Woche 24	32/36 (88,9)	63,63 (69,69)
Woche 28	31/36 (86,1)	59,65 (68,84)
Woche 32	32/36 (88,9)	64,38 (59,60)
Woche 36	31/36 (86,1)	78,87 (54,24)
Woche 40	29/36 (80,6)	73,97 (58,42)
Woche 44	28/36 (77,8)	47,93 (60,28)
Woche 48	25/36 (69,4)	58,96 (57,72)
Aktivitätslevel		
<i>OLP Run-In-Time^c</i>		
Woche 18	33/36 (91,7)	9,64 (8,45)
Woche 20	34/36 (94,4)	21,59 (18,97)
<i>OLP^c</i>		
Woche 22	33/36 (91,7)	24,61 (20,61)
Woche 24	32/36 (88,9)	23,34 (23,20)
Woche 28	31/36 (86,1)	21,45 (22,46)
Woche 32	32/36 (88,9)	22,44 (18,66)
Woche 36	31/36 (86,1)	27,45 (18,07)
Woche 40	29/36 (80,6)	25,00 (21,21)
Woche 44	28/36 (77,8)	16,50 (21,70)
Woche 48	25/36 (69,4)	21,08 (20,81)
Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen		
<i>OLP Run-In-Time^c</i>		
Woche 18	33/36 (91,7)	11,15 (10,73)
Woche 20	34/36 (94,4)	19,76 (19,67)

PEGASUS (APL2-302)	n ^a/N ^b (%)	MW (SD) [95 %-KI]
<i>OLP^c</i>		
Woche 22	33/36 (91,7)	22,61 (19,91)
Woche 24	32/36 (88,9)	22,41 (24,98)
Woche 28	31/36 (86,1)	21,55 (23,32)
Woche 32	32/36 (88,9)	23,25 (21,61)
Woche 36	31/36 (86,1)	27,06 (19,51)
Woche 40	29/36 (80,6)	25,86 (21,03)
Woche 44	28/36 (77,8)	15,57 (19,50)
Woche 48	25/36 (69,4)	19,68 (20,76)
Generelle Lebensqualität		
<i>OLP Run-In-Time^c</i>		
Woche 18	33/36 (91,7)	9,00 (11,00)
Woche 20	34/36 (94,4)	16,35 (19,30)
<i>OLP^c</i>		
Woche 22	33/36 (91,7)	18,67 (21,41)
Woche 24	32/36 (88,9)	17,88 (23,38)
Woche 28	31/36 (86,1)	16,65 (24,38)
Woche 32	32/36 (88,9)	18,69 (22,04)
Woche 36	31/36 (86,1)	24,35 (17,98)
Woche 40	29/36 (80,6)	23,10 (19,54)
Woche 44	28/36 (77,8)	15,86 (20,62)
Woche 48	25/36 (69,4)	18,20 (18,66)
a: Anzahl an auswertbaren Studienteilnehmern. b: Anzahl an auswertbaren Studienteilnehmern, die in die <i>OLP</i> eingegangen sind (Completer-Population). c: Die Analysezeiträume sind in Abschnitt 4.2.5.2, Abbildung 4-1 beschrieben. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse

Die Ergebnisse zu *Unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT* differenziert nach Schweregrad aus der *OLP* sind in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt.

Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen

Anhang 4-G Tabelle 36: Ergebnisse für den Endpunkt *Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen* in der *OLP* für Patienten, die in der *RCP* auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden

PEGASUS (APL2-302)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a [95 %-KI]
Datenschnitt 06.11.2020	
<i>OLP</i> ^b	
Woche 48	7/38 (18,4) [7,7; 34,3]
a: Analysepopulation: Patienten, die in die <i>OLP</i> eingetreten sind und während der <i>RCP</i> auf den Pegcetacoplan-Arm randomisiert waren (Completer-Population). b: Die Analysezeiträume sind in Abschnitt 4.2.5.2, Abbildung 4-1 beschrieben. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Anhang 4-G Tabelle 37: Ergebnisse für den Endpunkt *Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen* für Patienten, die in der *RCP* auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden, während des gesamten Studienverlaufs

PEGASUS (APL2-302)	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a [95 %-KI]
Datenschnitt 06.11.2020	
<i>Run-In-Phase</i> ^b	
Tag 1	2/36 (5,6) [0,7; 18,7]
<i>RCP</i> ^b	
Woche 16	5/36 (13,9) [4,7; 29,5]
<i>OLP Run-In-Time</i> ^b	
Woche 20	1/36 (2,8) [0,1; 14,5]
<i>OLP</i> ^b	
Woche 36	6/36 (16,7) [6,4; 32,8]
a: Analysepopulation: Patienten, die in die <i>OLP</i> eingetreten sind und während der <i>RCP</i> auf den Eculizumab-Arm randomisiert wurden (Completer-Population). b: Die Analysezeiträume sind in Abschnitt 4.2.5.2, Abbildung 4-1 beschrieben. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Nicht-signifikante Subgruppenanalysen**Morbidität****Transfusionsfreiheit**

Anhang 4-G Tabelle 38: Nicht-signifikante Subgruppenanalysen für den Endpunkt
Transfusionsfreiheit

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a [95 %-KI]		OR ^b [95 %-KI]	RR ^b [95 %-KI]	RD ^b [95 %-KI]	p-Wert ^b
Datenschnitt 24.02.2020						
Alter (p = 0,3634)						
≤ 65 Jahre	27/31 (87,1) [70,2; 96,4]	6/32 (18,8) [7,2; 36,4]	29,25 [7,40; 115,69]	4,65 [2,23; 9,68]	68,3 [47,2; 89,5]	<0,0001
> 65 Jahre	8/10 (80,0) [44,4; 97,5]	0/7 (0,0) [0,0; 41,0]	51,00 [2,10; 1.240,17]	12,36 [0,83; 184,49]	80,0 [43,1; 100,0]	0,0023
Geschlecht (p = 0,2777)						
Weiblich	22/27 (81,5) [61,9; 93,7]	4/22 (18,2) [5,2; 40,3]	19,80 [4,62; 84,82]	4,48 [1,81; 11,07]	63,3 [37,4; 89,2]	<0,0001
Männlich	13/14 (92,9) [66,1; 99,8]	2/17 (11,8) [1,5; 36,4]	97,50 [7,90; 1.203,00]	7,89 [2,13; 29,25]	81,1 [54,2; 100,0]	<0,0001
EK-Transfusionen (p = 0,0992)^c						
< 4	17/20 (85,0) [62,1; 96,8]	5/16 (31,3) [11,0; 58,7]	12,47 [2,47; 62,99]	2,72 [1,29; 5,76]	53,8 [20,5; 87,0]	0,0017
≥ 4	18/21 (85,7) [63,7; 97,0]	1/23 (4,3) [0,1; 21,9]	132,00 [12,62; 1.380,41]	19,71 [2,88; 135,12]	81,4 [59,7; 100,0]	<0,0001
Region (p = 0,3351)						
Europa	22/25 (88,0) [68,8; 97,5]	5/19 (26,3) [9,1; 51,2]	20,53 [4,23; 99,73]	3,34 [1,55; 7,19]	61,7 [33,5; 89,9]	<0,0001
Rest der Welt	13/16 (81,3) [54,4; 96,0]	1/20 (5,0) [0,1; 24,9]	82,33 [7,69; 881,26]	16,25 [2,37; 111,37]	76,3 [49,2; 100,0]	<0,0001
Thrombozytenzahl zum Screening (p = 0,2424)						
< 100.000/mm ³	10/12 (83,3) [51,6; 97,9]	0/9 (0,0) [0,0; 33,6]	79,80 [3,38; 1.882,16]	16,15 [1,07; 243,90]	83,3 [52,5; 100,0]	0,0002
≥ 100.000/mm ³	25/29 (86,2) [68,3; 96,1]	6/30 (20,0) [7,7; 38,6]	25,00 [6,27; 99,73]	4,31 [2,08; 8,95]	66,2 [43,8; 88,6]	<0,0001
a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. c: Die Subgruppenanalyse zu EK-Transfusionen dient der Erfassung der Krankheitsschwere in der Indikation PNH. Es handelt sich dabei um die Transfusionen innerhalb von 12 Monaten vor Baseline (Tag -28). Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Hämoglobinwert-assoziierte Endpunkte

Anhang 4-G Tabelle 39: Nicht-signifikante Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Hb-Ansprechen*

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetaco- plan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a [95 %-KI]		OR ^b [95 %-KI]	RR ^b [95 %-KI]	RD ^b [95 %-KI]	p- Wert ^b
Datenschnitt 24.02.2020						
Alter (p = NE)						
≤ 65 Jahre	25/31 (80,6) [62,5; 92,5]	0/32 (0,0) [0,0; 10,9]	255,00 [13,71; 4.741,28]	52,59 [3,34; 827,89]	80,6 [63,6; 97,7]	<0,0001
> 65 Jahre	6/10 (60,0) [26,2; 87,8]	0/7 (0,0) [0,0; 41,0]	21,67 [0,97; 483,27]	9,45 [0,62; 144,74]	60,0 [17,5; 100,0]	0,0345
Geschlecht (p = NE)						
Weiblich	20/27 (74,1) [53,7; 88,9]	0/22 (0,0) [0,0; 15,4]	123,00 [6,60; 2.291,07]	33,68 [2,15; 527,17]	74,1 [53,4; 94,7]	<0,0001
Männlich	11/14 (78,6) [49,2; 95,3]	0/17 (0,0) [0,0; 19,5]	115,00 [5,42; 2.440,84]	27,60 [1,77; 430,56]	78,6 [50,6; 100,0]	<0,0001
EK-Transfusionen (p = NE) ^c						
< 4	16/20 (80,0) [56,3; 94,3]	0/16 (0,0) [0,0; 20,6]	121,00 [6,02; 2.431,24]	26,71 [1,73; 413,67]	80,0 [56,8; 100,0]	<0,0001
≥ 4	15/21 (71,4) [47,8; 88,7]	0/23 (0,0) [0,0; 14,8]	112,08 [5,88; 2.135,07]	33,82 [2,15; 532,24]	71,4 [47,6; 95,3]	<0,0001
Region (p = NE)						
Europa	19/25 (76,0) [54,9; 90,6]	0/19 (0,0) [0,0; 17,6]	117,00 [6,16; 2.222,32]	30,00 [1,93; 467,37]	76,0 [54,6; 97,4]	<0,0001
Rest der Welt	12/16 (75,0) [47,6; 92,7]	0/20 (0,0) [0,0; 16,8]	113,89 [5,64; 2.299,47]	30,88 [1,97; 484,74]	75,0 [48,2; 100,0]	<0,0001
Thrombozytenzahl zum Screening (p = NE)						
< 100.000/mm ³	9/12 (75,0) [42,8; 94,5]	0/9 (0,0) [0,0; 33,6]	51,57 [2,33; 1.140,94]	14,62 [0,96; 222,24]	75,0 [40,8; 100,0]	0,0011
≥ 100.000/mm ³	22/29 (75,9) [56,5; 89,7]	0/30 (0,0) [0,0; 11,6]	183,00 [9,93; 3.372,99]	46,50 [2,95; 732,58]	75,9 [56,9; 94,8]	<0,0001
Für den p-Interaktionsterm wurde NE angegeben, wenn in einem Behandlungsarm in allen Kategorien keine Ereignisse auftraten, weshalb der Interaktionsterm nicht berechenbar ist.						
a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten.						
b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe.						
c: Die Subgruppenanalyse zu EK-Transfusionen dient der Erfassung der Krankheitsschwere in der Indikation PNH. Es handelt sich dabei um die Transfusionen innerhalb von 12 Monaten vor Baseline (Tag -28).						
Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9].						
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Anhang 4-G Tabelle 40: Nicht-signifikante Subgruppenanalysen für den Endpunkt
Hb-Wert-Normalisierung

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a [95 %-KI]		OR ^b [95 %-KI]	RR ^b [95 %-KI]	RD ^b [95 %-KI]	p-Wert ^b
Datenschnitt 24.02.2020						
Alter (p = NE)						
≤ 65 Jahre	13/31 (41,9) [24,5; 60,9]	0/32 (0,0) [0,0; 10,9]	47,43 [2,66; 844,82]	27,84 [1,73; 449,03]	41,9 [21,4; 62,5]	<0,0001
> 65 Jahre	1/10 (10,0) [0,3; 44,5]	0/7 (0,0) [0,0; 41,0]	2,37 [0,08; 66,88]	2,18 [0,10; 46,92]	10,0 [-20,7; 40,7]	1,0000
Region (p = NE)						
Europa	11/25 (44,0) [24,4; 65,1]	0/19 (0,0) [0,0; 17,6]	30,93 [1,68; 568,85]	17,69 [1,11; 282,56]	44,0 [19,9; 68,1]	0,0009
Rest der Welt	3/16 (18,8) [4,0; 45,6]	0/20 (0,0) [0,0; 16,8]	10,63 [0,51; 222,61]	8,65 [0,48; 156,11]	18,8 [-6,0; 43,5]	0,0784
Für den p-Interaktionsterm wurde NE angegeben, wenn in einem Behandlungsarm in allen Kategorien keine Ereignisse auftraten, weshalb der Interaktionsterm nicht berechenbar ist. a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

FACIT-Fatigue-Skala

Anhang 4-G Tabelle 41: Nicht-signifikante Subgruppenanalysen für den Endpunkt
Verbesserung des FACIT-Fatigue-Scores um eine MCID von ≥ 3 Punkten

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%) [95 %-KI]		OR ^b [95 %-KI]	RR ^b [95 %-KI]	RD ^b [95 %-KI]	p-Wert ^b
Datenschnitt 24.02.2020						
Alter (p = 0,6067)						
≤ 65 Jahre	23/31 (74,2) [55,4; 88,1]	9/32 (28,1) [13,7; 46,7]	7,35 [2,41; 22,38]	2,64 [1,46; 4,77]	46,1 [21,0; 71,2]	0,0004
> 65 Jahre	7/10 (70,0) [34,8; 93,3]	2/7 (28,6) [3,7; 71,0]	5,83 [0,70; 48,87]	2,45 [0,71; 8,46]	41,4 [-14,6; 97,5]	0,1534
Geschlecht (p = 0,3973)						
Weiblich	20/27 (74,1) [53,7; 88,9]	6/22 (27,3) [10,7; 50,2]	7,62 [2,13; 27,22]	2,72 [1,32; 5,57]	46,8 [17,8; 75,8]	0,0016
Männlich	10/14 (71,4) [41,9; 91,6]	5/17 (29,4) [10,3; 56,0]	6,00 [1,26; 28,55]	2,43 [1,08; 5,45]	42,0 [3,4; 80,6]	0,0320
EK-Transfusionen (p = 0,4192)^c						
< 4	14/20 (70,0) [45,7; 88,1]	5/16 (31,3) [11,0; 58,7]	5,13 [1,23; 21,36]	2,24 [1,03; 4,89]	38,8 [2,8; 74,7]	0,0425
≥ 4	16/21 (76,2) [52,8; 91,8]	6/23 (26,1) [10,2; 48,4]	9,07 [2,31; 35,65]	2,92 [1,41; 6,05]	50,1 [20,0; 80,2]	0,0022
Region (p = 0,1857)						
Europa	20/25 (80,0) [59,3; 93,2]	5/19 (26,3) [9,1; 51,2]	11,20 [2,72; 46,12]	3,04 [1,40; 6,62]	53,7 [23,8; 83,6]	0,0006
Rest der Welt	10/16 (62,5) [35,4; 84,8]	6/20 (30,0) [11,9; 54,3]	3,89 [0,97; 15,65]	2,08 [0,97; 4,50]	32,5 [-4,2; 69,2]	0,0910
Thrombozytenzahl zum Screening (p = 0,3131)						
$< 100.000/\text{mm}^3$	8/12 (66,7) [34,9; 90,1]	3/9 (33,3) [7,5; 70,1]	4,00 [0,64; 25,02]	2,00 [0,73; 5,47]	33,3 [-17,1; 83,8]	0,1984
$\geq 100.000/\text{mm}^3$	22/29 (75,9) [56,5; 89,7]	8/30 (26,7) [12,3; 45,9]	8,64 [2,67; 27,96]	2,84 [1,52; 5,33]	49,2 [23,6; 74,8]	0,0002
a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. c: Die Subgruppenanalyse zu EK-Transfusionen dient der Erfassung der Krankheitsschwere in der Indikation PNH. Es handelt sich dabei um die Transfusionen innerhalb von 12 Monaten vor Baseline (Tag -28). Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Anhang 4-G Tabelle 42: Nicht-signifikante Subgruppenanalysen für den Endpunkt
Verschlechterung des FACIT-Fatigue-Scores um eine MCID von ≥ 3 Punkten

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Ecilizumab	Pegcetacoplan vs. Ecilizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%) [95 %-KI]		OR ^b [95 %-KI]	RR ^b [95 %-KI]	RD ^b [95 %-KI]	p-Wert ^b
Datenschnitt 24.02.2020						
Alter (p = 0,4558)						
≤ 65 Jahre	1/31 (3,2) [0,1; 16,7]	16/32 (50,0) [31,9; 68,1]	0,03 [0,00; 0,27]	0,06 [0,01; 0,46]	-46,8 [-68,4; -25,2]	<0,0001
> 65 Jahre	1/10 (10,0) [0,3; 44,5]	3/7 (42,9) [9,9; 81,6]	0,15 [0,01; 1,90]	0,23 [0,03; 1,81]	-32,9 [-86,1; 20,4]	0,2500
Geschlecht (p = 0,5638)						
Weiblich	1/27 (3,7) [0,1; 19,0]	12/22 (54,5) [32,2; 75,6]	0,03 [0,00; 0,28]	0,07 [0,01; 0,48]	-50,8 [-77,0; -24,7]	<0,0001
Männlich	1/14 (7,1) [0,2; 33,9]	7/17 (41,2) [18,4; 67,1]	0,11 [0,01; 1,04]	0,17 [0,02; 1,25]	-34,0 [-67,6; -0,5]	0,0454
EK-Transfusionen (p = 0,1608)^c						
< 4	2/20 (10,0) [1,2; 31,7]	8/16 (50,0) [24,7; 75,3]	0,11 [0,02; 0,65]	0,20 [0,05; 0,81]	-40,0 [-73,4; -6,6]	0,0113
≥ 4	0/21 (0,0) [0,0; 16,1]	11/23 (47,8) [26,8; 69,4]	0,03 [0,00; 0,47]	0,05 [0,00; 0,76]	-47,8 [-72,8; -22,9]	0,0002
Thrombozytenzahl zum Screening (p = 0,6892)						
< 100.000/mm ³	1/12 (8,3) [0,2; 38,5]	5/9 (55,6) [21,2; 86,3]	0,07 [0,01; 0,83]	0,15 [0,02; 1,07]	-47,2 [-93,0; -1,5]	0,0464
≥ 100.000/mm ³	1/29 (3,4) [0,1; 17,8]	14/30 (46,7) [28,3; 65,7]	0,04 [0,00; 0,34]	0,07 [0,01; 0,53]	-43,2 [-65,7; -20,8]	0,0002
a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensurierte Daten. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. c: Die Subgruppenanalyse zu EK-Transfusionen dient der Erfassung der Krankheitsschwere in der Indikation PNH. Es handelt sich dabei um die Transfusionen innerhalb von 12 Monaten vor Baseline (Tag -28). Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen

Anhang 4-G Tabelle 43: Nicht-signifikante Subgruppenanalysen für den Endpunkt
Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Schmerz um eine MCID von
 ≥ 10 Punkten

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N^a (%) [95 %-KI]		OR^b [95 %-KI]	RR^b [95 %-KI]	RD^b [95 %-KI]	p-Wert^b
Datenschnitt 24.02.2020						
Alter (p = 0,2493)						
≤ 65 Jahre	9/31 (29,0) [14,2; 48,0]	5/32 (15,6) [5,3; 32,8]	2,21 [0,65; 7,56]	1,86 [0,70; 4,93]	13,4 [-10,1; 36,9]	0,2374
> 65 Jahre	2/10 (20,0) [2,5; 55,6]	2/7 (28,6) [3,7; 71,0]	0,63 [0,07; 5,97]	0,70 [0,13; 3,85]	-8,6 [-62,4; 45,2]	1,0000
EK-Transfusionen (p = 0,8277)^c						
< 4	5/20 (25,0) [8,7; 49,1]	3/16 (18,8) [4,0; 45,6]	1,44 [0,29; 7,24]	1,33 [0,37; 4,75]	6,3 [-26,3; 38,8]	0,7086
≥ 4	6/21 (28,6) [11,3; 52,2]	4/23 (17,4) [5,0; 38,8]	1,90 [0,45; 7,98]	1,64 [0,54; 5,03]	11,2 [-18,1; 40,5]	0,4805
Thrombozytenzahl zum Screening (p = 0,3937)						
$< 100.000/\text{mm}^3$	4/12 (33,3) [9,9; 65,1]	1/9 (11,1) [0,3; 48,2]	4,00 [0,36; 44,11]	3,00 [0,40; 22,47]	22,2 [-21,2; 65,6]	0,3383
$\geq 100.000/\text{mm}^3$	7/29 (24,1) [10,3; 43,5]	6/30 (20,0) [7,7; 38,6]	1,27 [0,37; 4,37]	1,21 [0,46; 3,16]	4,1 [-20,4; 28,7]	0,7611
a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. c: Die Subgruppenanalyse zu EK-Transfusionen dient der Erfassung der Krankheitsschwere in der Indikation PNH. Es handelt sich dabei um die Transfusionen innerhalb von 12 Monaten vor Baseline (Tag -28). Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Anhang 4-G Tabelle 44: Nicht-signifikante Subgruppenanalysen für den Endpunkt
Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Schmerz um eine MCID von ≥ 10 Punkten

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%) [95 %-KI]		OR ^b [95 %-KI]	RR ^b [95 %-KI]	RD ^b [95 %-KI]	p-Wert ^b
Datenschnitt 24.02.2020						
Alter (p = 0,5973)						
≤ 65 Jahre	7/31 (22,6) [9,6; 41,1]	14/32 (43,8) [26,4; 62,3]	0,38 [0,13; 1,12]	0,52 [0,24; 1,10]	-21,2 [-47,0; 4,6]	0,1091
> 65 Jahre	4/10 (40,0) [12,2; 73,8]	3/7 (42,9) [9,9; 81,6]	0,89 [0,13; 6,31]	0,93 [0,30; 2,93]	-2,9 [-62,6; 56,9]	1,0000
Geschlecht (p = 0,2981)						
Weiblich	8/27 (29,6) [13,8; 50,2]	9/22 (40,9) [20,7; 63,6]	0,61 [0,19; 1,99]	0,72 [0,34; 1,56]	-11,3 [-42,2; 19,7]	0,5480
Männlich	3/14 (21,4) [4,7; 50,8]	8/17 (47,1) [23,0; 72,2]	0,31 [0,06; 1,51]	0,46 [0,15; 1,40]	-25,6 [-64,2; 12,9]	0,2580
EK-Transfusionen (p = 0,6711)^c						
< 4	6/20 (30,0) [11,9; 54,3]	7/16 (43,8) [19,8; 70,1]	0,55 [0,14; 2,18]	0,69 [0,29; 1,64]	-13,8 [-50,9; 23,4]	0,4932
≥ 4	5/21 (23,8) [8,2; 47,2]	10/23 (43,5) [23,2; 65,5]	0,41 [0,11; 1,49]	0,55 [0,22; 1,34]	-19,7 [-51,5; 12,1]	0,2131
Region (p = 0,2050)						
Europa	5/25 (20,0) [6,8; 40,7]	9/19 (47,4) [24,4; 71,1]	0,28 [0,07; 1,05]	0,42 [0,17; 1,06]	-27,4 [-59,4; 4,6]	0,1007
Rest der Welt	6/16 (37,5) [15,2; 64,6]	8/20 (40,0) [19,1; 63,9]	0,90 [0,23; 3,47]	0,94 [0,41; 2,15]	-2,5 [-40,1; 35,1]	1,0000
Thrombozytenzahl zum Screening (p = 0,0792)						
$< 100.000/\text{mm}^3$	2/12 (16,7) [2,1; 48,4]	6/9 (66,7) [29,9; 92,5]	0,10 [0,01; 0,78]	0,25 [0,07; 0,96]	-50,0 [-97,0; -3,0]	0,0318
$\geq 100.000/\text{mm}^3$	9/29 (31,0) [15,3; 50,8]	11/30 (36,7) [19,9; 56,1]	0,78 [0,26; 2,29]	0,85 [0,41; 1,74]	-5,6 [-33,1; 21,9]	0,7847
a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. c: Die Subgruppenanalyse zu EK-Transfusionen dient der Erfassung der Krankheitsschwere in der Indikation PNH. Es handelt sich dabei um die Transfusionen innerhalb von 12 Monaten vor Baseline (Tag -28). Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Anhang 4-G Tabelle 45: Nicht-signifikante Subgruppenanalysen für den Endpunkt
Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Fatigue um eine MCID von
 ≥ 10 Punkten

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%) [95 %-KI]		OR ^b [95 %-KI]	RR ^b [95 %-KI]	RD ^b [95 %-KI]	p-Wert ^b
Datenschnitt 24.02.2020						
Alter (p = 0,2158)						
≤ 65 Jahre	22/31 (71,0) [52,0; 85,8]	10/32 (31,3) [16,1; 50,0]	5,38 [1,83; 15,79]	2,27 [1,30; 3,98]	39,7 [13,9; 65,5]	0,0024
> 65 Jahre	6/10 (60,0) [26,2; 87,8]	3/7 (42,9) [9,9; 81,6]	2,00 [0,28; 14,20]	1,40 [0,52; 3,78]	17,1 [-42,6; 76,9]	0,6372
Geschlecht (p = 0,5685)						
Weiblich	19/27 (70,4) [49,8; 86,2]	8/22 (36,4) [17,2; 59,3]	4,16 [1,25; 13,78]	1,94 [1,06; 3,54]	34,0 [3,4; 64,6]	0,0231
Männlich	9/14 (64,3) [35,1; 87,2]	5/17 (29,4) [10,3; 56,0]	4,32 [0,95; 19,58]	2,19 [0,95; 5,03]	34,9 [-4,8; 74,5]	0,0759
Region (p = 0,6791)						
Europa	19/25 (76,0) [54,9; 90,6]	8/19 (42,1) [20,3; 66,5]	4,35 [1,19; 15,87]	1,81 [1,02; 3,20]	33,9 [1,5; 66,3]	0,0311
Rest der Welt	9/16 (56,3) [29,9; 80,2]	5/20 (25,0) [8,7; 49,1]	3,86 [0,94; 15,87]	2,25 [0,94; 5,39]	31,3 [-5,2; 67,7]	0,0874
Thrombozytenzahl zum Screening (p = 0,3566)						
$< 100.000/\text{mm}^3$	9/12 (75,0) [42,8; 94,5]	2/9 (22,2) [2,8; 60,0]	10,50 [1,36; 81,05]	3,38 [0,95; 11,96]	52,8 [6,5; 99,1]	0,0300
$\geq 100.000/\text{mm}^3$	19/29 (65,5) [45,7; 82,1]	11/30 (36,7) [19,9; 56,1]	3,28 [1,13; 9,54]	1,79 [1,04; 3,06]	28,9 [1,0; 56,7]	0,0379
a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Anhang 4-G Tabelle 46: Nicht-signifikante Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Fatigue* um eine MCID von ≥ 10 Punkten

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%) [95 %-KI]		OR ^b [95 %-KI]	RR ^b [95 %-KI]	RD ^b [95 %-KI]	p-Wert ^b
Datenschnitt 24.02.2020						
Geschlecht (p = 0,1519)						
Weiblich	1/27 (3,7) [0,1; 19,0]	9/22 (40,9) [20,7; 63,6]	0,06 [0,01; 0,49]	0,09 [0,01; 0,66]	-37,2 [-63,1; -11,3]	0,0027
Männlich	2/14 (14,3) [1,8; 42,8]	4/17 (23,5) [6,8; 49,9]	0,54 [0,08; 3,51]	0,61 [0,13; 2,84]	-9,2 [-43,0; 24,5]	0,6638
EK-Transfusionen (p = 0,2723)^c						
< 4	2/20 (10,0) [1,2; 31,7]	4/16 (25,0) [7,3; 52,4]	0,33 [0,05; 2,12]	0,40 [0,08; 1,91]	-15,0 [-45,6; 15,6]	0,3738
≥ 4	1/21 (4,8) [0,1; 23,8]	9/23 (39,1) [19,7; 61,5]	0,08 [0,01; 0,69]	0,12 [0,02; 0,88]	-34,4 [-60,9; -7,9]	0,0102
Thrombozytenzahl zum Screening (p = 0,5064)						
< 100.000/mm ³	1/12 (8,3) [0,2; 38,5]	5/9 (55,6) [21,2; 86,3]	0,07 [0,01; 0,83]	0,15 [0,02; 1,07]	-47,2 [-93,0; -1,5]	0,0464
$\geq 100.000/\text{mm}^3$	2/29 (6,9) [0,8; 22,8]	8/30 (26,7) [12,3; 45,9]	0,20 [0,04; 1,06]	0,26 [0,06; 1,12]	-19,8 [-41,5; 1,9]	0,0797
a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. c: Die Subgruppenanalyse zu EK-Transfusionen dient der Erfassung der Krankheitsschwere in der Indikation PNH. Es handelt sich dabei um die Transfusionen innerhalb von 12 Monaten vor Baseline (Tag -28). Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Anhang 4-G Tabelle 47: Nicht-signifikante Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Dyspnoe* um eine MCID von ≥ 10 Punkten

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%) [95 %-KI]		OR ^b [95 %-KI]	RR ^b [95 %-KI]	RD ^b [95 %-KI]	p-Wert ^b
Datenschnitt 24.02.2020						
Alter (p = 0,4091)						
≤ 65 Jahre	17/31 (54,8) [36,0; 72,7]	9/32 (28,1) [13,7; 46,7]	3,10 [1,09; 8,83]	1,95 [1,03; 3,70]	26,7 [0,1; 53,3]	0,0420
> 65 Jahre	3/10 (30,0) [6,7; 65,2]	0/7 (0,0) [0,0; 41,0]	7,00 [0,31; 160,32]	5,09 [0,30; 85,39]	30,0 [-10,5; 70,5]	0,2279
Geschlecht (p = 0,2598)						
Weiblich	16/27 (59,3) [38,8; 77,6]	6/22 (27,3) [10,7; 50,2]	3,88 [1,15; 13,04]	2,17 [1,03; 4,60]	32,0 [1,6; 62,4]	0,0426
Männlich	4/14 (28,6) [8,4; 58,1]	3/17 (17,6) [3,8; 43,4]	1,87 [0,34; 10,25]	1,62 [0,43; 6,06]	10,9 [-25,4; 47,2]	0,6705
EK-Transfusionen (p = 0,2208)^c						
< 4	10/20 (50,0) [27,2; 72,8]	6/16 (37,5) [15,2; 64,6]	1,67 [0,44; 6,36]	1,33 [0,62; 2,88]	12,5 [-25,4; 50,4]	0,5152
≥ 4	10/21 (47,6) [25,7; 70,2]	3/23 (13,0) [2,8; 33,6]	6,06 [1,37; 26,76]	3,65 [1,16; 11,49]	34,6 [4,6; 64,5]	0,0199
Region (p = 0,6481)						
Europa	12/25 (48,0) [27,8; 68,7]	5/19 (26,3) [9,1; 51,2]	2,58 [0,71; 9,37]	1,82 [0,78; 4,29]	21,7 [-10,8; 54,2]	0,2133
Rest der Welt	8/16 (50,0) [24,7; 75,3]	4/20 (20,0) [5,7; 43,7]	4,00 [0,92; 17,40]	2,50 [0,92; 6,82]	30,0 [-5,8; 65,8]	0,0815
Thrombozytenzahl zum Screening (p = 0,5896)						
< 100.000/mm ³	7/12 (58,3) [27,7; 84,8]	2/9 (22,2) [2,8; 60,0]	4,90 [0,70; 34,30]	2,63 [0,71; 9,75]	36,1 [-12,5; 84,8]	0,1842
≥ 100.000/mm ³	13/29 (44,8) [26,4; 64,3]	7/30 (23,3) [9,9; 42,3]	2,67 [0,87; 8,17]	1,92 [0,89; 4,12]	21,5 [-5,5; 48,5]	0,1033
a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. c: Die Subgruppenanalyse zu EK-Transfusionen dient der Erfassung der Krankheitsschwere in der Indikation PNH. Es handelt sich dabei um die Transfusionen innerhalb von 12 Monaten vor Baseline (Tag -28). Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Anhang 4-G Tabelle 48: Nicht-signifikante Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Insomnie* um eine MCID von ≥ 10 Punkten

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%) [95 %-KI]		OR ^b [95 %-KI]	RR ^b [95 %-KI]	RD ^b [95 %-KI]	p-Wert ^b
Datenschnitt 24.02.2020						
Alter (p = 0,9308)						
≤ 65 Jahre	10/31 (32,3) [16,7; 51,4]	9/32 (28,1) [13,7; 46,7]	1,22 [0,41; 3,57]	1,15 [0,54; 2,44]	4,1 [-21,7; 30,0]	0,7879
> 65 Jahre	4/10 (40,0) [12,2; 73,8]	2/7 (28,6) [3,7; 71,0]	1,67 [0,21; 13,22]	1,40 [0,35; 5,65]	11,4 [-45,9; 68,8]	1,0000
Geschlecht (p = 0,8540)						
Weiblich	8/27 (29,6) [13,8; 50,2]	6/22 (27,3) [10,7; 50,2]	1,12 [0,32; 3,92]	1,09 [0,44; 2,66]	2,4 [-27,1; 31,8]	1,0000
Männlich	6/14 (42,9) [17,7; 71,1]	5/17 (29,4) [10,3; 56,0]	1,80 [0,41; 7,96]	1,46 [0,56; 3,78]	13,4 [-26,8; 53,7]	0,4775
EK-Transfusionen (p = 0,7649)^c						
< 4	9/20 (45,0) [23,1; 68,5]	6/16 (37,5) [15,2; 64,6]	1,36 [0,36; 5,22]	1,20 [0,54; 2,66]	7,5 [-30,3; 45,3]	0,7412
≥ 4	5/21 (23,8) [8,2; 47,2]	5/23 (21,7) [7,5; 43,7]	1,13 [0,27; 4,61]	1,10 [0,37; 3,26]	2,1 [-27,3; 31,4]	1,0000
Region (p = 0,5911)						
Europa	6/25 (24,0) [9,4; 45,1]	4/19 (21,1) [6,1; 45,6]	1,18 [0,28; 4,97]	1,14 [0,37; 3,48]	2,9 [-26,5; 32,4]	1,0000
Rest der Welt	8/16 (50,0) [24,7; 75,3]	7/20 (35,0) [15,4; 59,2]	1,86 [0,48; 7,12]	1,43 [0,66; 3,09]	15,0 [-22,8; 52,8]	0,4996
Thrombozytenzahl zum Screening (p = 0,7635)						
$< 100.000/\text{mm}^3$	4/12 (33,3) [9,9; 65,1]	2/9 (22,2) [2,8; 60,0]	1,75 [0,24; 12,64]	1,50 [0,35; 6,46]	11,1 [-36,7; 58,9]	0,6594
$\geq 100.000/\text{mm}^3$	10/29 (34,5) [17,9; 54,3]	9/30 (30,0) [14,7; 49,4]	1,23 [0,41; 3,67]	1,15 [0,55; 2,41]	4,5 [-22,7; 31,7]	0,7847
a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. c: Die Subgruppenanalyse zu EK-Transfusionen dient der Erfassung der Krankheitsschwere in der Indikation PNH. Es handelt sich dabei um die Transfusionen innerhalb von 12 Monaten vor Baseline (Tag -28). Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Anhang 4-G Tabelle 49: Nicht-signifikante Subgruppenanalysen für den Endpunkt
Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Appetitlosigkeit um eine MCID
 von ≥ 10 Punkten

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%) [95 %-KI]		OR ^b [95 %-KI]	RR ^b [95 %-KI]	RD ^b [95 %-KI]	p-Wert ^b
Datenschnitt 24.02.2020						
Region (p = 0,4407)						
Europa	7/25 (28,0) [12,1; 49,4]	3/19 (15,8) [3,4; 39,6]	2,07 [0,46; 9,40]	1,77 [0,53; 5,97]	12,2 [-16,5; 40,9]	0,4744
Rest der Welt	2/16 (12,5) [1,6; 38,3]	3/20 (15,0) [3,2; 37,9]	0,81 [0,12; 5,54]	0,83 [0,16; 4,40]	-2,5 [-30,7; 25,7]	1,0000
Thrombozytenzahl zum Screening (p = 0,4835)						
< 100.000/mm ³	1/12 (8,3) [0,2; 38,5]	0/9 (0,0) [0,0; 33,6]	2,48 [0,09; 68,14]	2,31 [0,10; 50,85]	8,3 [-17,0; 33,7]	1,0000
$\geq 100.000/\text{mm}^3$	8/29 (27,6) [12,7; 47,2]	6/30 (20,0) [7,7; 38,6]	1,52 [0,45; 5,11]	1,38 [0,55; 3,49]	7,6 [-17,5; 32,6]	0,5520
a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Anhang 4-G Tabelle 50: Nicht-signifikante Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Diarrhö* um eine MCID von ≥ 10 Punkten

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Ecilizumab	Pegcetacoplan vs. Ecilizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%) [95 %-KI]		OR ^b [95 %-KI]	RR ^b [95 %-KI]	RD ^b [95 %-KI]	p-Wert ^b
Datenschnitt 24.02.2020						
Alter (p = 0,6271)						
≤ 65 Jahre	7/31 (22,6) [9,6; 41,1]	10/32 (31,3) [16,1; 50,0]	0,64 [0,21; 1,98]	0,72 [0,32; 1,66]	-8,7 [-33,6; 16,3]	0,5722
> 65 Jahre	2/10 (20,0) [2,5; 55,6]	1/7 (14,3) [0,4; 57,9]	1,50 [0,11; 20,68]	1,40 [0,16; 12,60]	5,7 [-42,3; 53,7]	1,0000
Geschlecht (p = 0,4207)						
Weiblich	4/27 (14,8) [4,2; 33,7]	6/22 (27,3) [10,7; 50,2]	0,46 [0,11; 1,91]	0,54 [0,17; 1,69]	-12,5 [-39,5; 14,6]	0,3114
Männlich	5/14 (35,7) [12,8; 64,9]	5/17 (29,4) [10,3; 56,0]	1,33 [0,29; 6,04]	1,21 [0,44; 3,36]	6,3 [-33,4; 46,0]	1,0000
EK-Transfusionen (p = 0,2659)^c						
< 4	4/20 (20,0) [5,7; 43,7]	2/16 (12,5) [1,6; 38,3]	1,75 [0,28; 11,05]	1,60 [0,33; 7,65]	7,5 [-22,0; 37,0]	0,6722
≥ 4	5/21 (23,8) [8,2; 47,2]	9/23 (39,1) [19,7; 61,5]	0,49 [0,13; 1,80]	0,61 [0,24; 1,53]	-15,3 [-46,9; 16,2]	0,3419
Region (p = 0,4922)						
Europa	5/25 (20,0) [6,8; 40,7]	6/19 (31,6) [12,6; 56,6]	0,54 [0,14; 2,15]	0,63 [0,23; 1,77]	-11,6 [-42,3; 19,2]	0,4885
Rest der Welt	4/16 (25,0) [7,3; 52,4]	5/20 (25,0) [8,7; 49,1]	1,00 [0,22; 4,56]	1,00 [0,32; 3,12]	0,0 [-34,1; 34,1]	1,0000
Thrombozytenzahl zum Screening (p = 0,5470)						
< 100.000/mm ³	3/12 (25,0) [5,5; 57,2]	2/9 (22,2) [2,8; 60,0]	1,17 [0,15; 9,01]	1,13 [0,23; 5,39]	2,8 [-43,5; 49,1]	1,0000
≥ 100.000/mm ³	6/29 (20,7) [8,0; 39,7]	9/30 (30,0) [14,7; 49,4]	0,61 [0,19; 2,00]	0,69 [0,28; 1,69]	-9,3 [-34,8; 16,1]	0,5520
a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. c: Die Subgruppenanalyse zu EK-Transfusionen dient der Erfassung der Krankheitsschwere in der Indikation PNH. Es handelt sich dabei um die Transfusionen innerhalb von 12 Monaten vor Baseline (Tag -28). Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Anhang 4-G Tabelle 51: Nicht-signifikante Subgruppenanalysen für den Endpunkt
Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Symptomskalen Scores – Finanzielle Belastung um eine MCID von ≥ 10 Punkten

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%) [95 %-KI]		OR ^b [95 %-KI]	RR ^b [95 %-KI]	RD ^b [95 %-KI]	p-Wert ^b
Datenschnitt 24.02.2020						
Geschlecht (p = 0,5123)						
Weiblich	9/27 (33,3) [16,5; 54,0]	4/22 (18,2) [5,2; 40,3]	2,25 [0,59; 8,65]	1,83 [0,65; 5,16]	15,2 [-13,0; 43,3]	0,3328
Männlich	2/14 (14,3) [1,8; 42,8]	2/17 (11,8) [1,5; 36,4]	1,25 [0,15; 10,23]	1,21 [0,20; 7,55]	2,5 [-27,9; 32,9]	1,0000
Thrombozytenzahl zum Screening (p = 0,8214)						
< 100.000/mm ³	2/12 (16,7) [2,1; 48,4]	1/9 (11,1) [0,3; 48,2]	1,60 [0,12; 20,99]	1,50 [0,16; 14,08]	5,6 [-33,6; 44,7]	1,0000
$\geq 100.000/\text{mm}^3$	9/29 (31,0) [15,3; 50,8]	5/30 (16,7) [5,6; 34,7]	2,25 [0,65; 7,79]	1,86 [0,71; 4,90]	14,4 [-10,5; 39,2]	0,2326
a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Gesundheitsbezogene Lebensqualität***EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand und Funktionsskalen***

Anhang 4-G Tabelle 52: Nicht-signifikante Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand* um eine MCID von ≥ 10 Punkten

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N^a (%) [95 %-KI]		OR^b [95 %-KI]	RR^b [95 %-KI]	RD^b [95 %-KI]	p-Wert^b
Datenschnitt 24.02.2020						
Alter (p = 0,3469)						
≤ 65 Jahre	19/31 (61,3) [42,2; 78,2]	4/32 (12,5) [3,5; 29,0]	11,08 [3,10; 39,57]	4,90 [1,88; 12,79]	48,8 [25,0; 72,6]	<0,0001
> 65 Jahre	4/10 (40,0) [12,2; 73,8]	1/7 (14,3) [0,4; 57,9]	4,00 [0,34; 47,11]	2,80 [0,39; 20,02]	25,7 [-26,4; 77,8]	0,3382
Geschlecht (p = 0,9485)						
Weiblich	15/27 (55,6) [35,3; 74,5]	3/22 (13,6) [2,9; 34,9]	7,92 [1,89; 33,24]	4,07 [1,35; 12,29]	41,9 [14,2; 69,6]	0,0031
Männlich	8/14 (57,1) [28,9; 82,3]	2/17 (11,8) [1,5; 36,4]	10,00 [1,63; 61,46]	4,86 [1,22; 19,28]	45,4 [8,8; 82,0]	0,0181
EK-Transfusionen (p = 0,4796)^c						
< 4	11/20 (55,0) [31,5; 76,9]	1/16 (6,3) [0,2; 30,2]	18,33 [2,02; 166,73]	8,80 [1,27; 61,16]	48,8 [18,3; 79,2]	0,0035
≥ 4	12/21 (57,1) [34,0; 78,2]	4/23 (17,4) [5,0; 38,8]	6,33 [1,59; 25,22]	3,29 [1,25; 8,62]	39,8 [9,0; 70,5]	0,0113
Region (p = 0,1284)						
Europa	17/25 (68,0) [46,5; 85,1]	2/19 (10,5) [1,3; 33,1]	18,06 [3,34; 97,80]	6,46 [1,69; 24,63]	57,5 [29,9; 85,0]	0,0002
Rest der Welt	6/16 (37,5) [15,2; 64,6]	3/20 (15,0) [3,2; 37,9]	3,40 [0,69; 16,69]	2,50 [0,74; 8,47]	22,5 [-11,5; 56,5]	0,1461
a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. c: Die Subgruppenanalyse zu EK-Transfusionen dient der Erfassung der Krankheitsschwere in der Indikation PNH. Es handelt sich dabei um die Transfusionen innerhalb von 12 Monaten vor Baseline (Tag -28). Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Anhang 4-G Tabelle 53: Nicht-signifikante Subgruppenanalysen für den Endpunkt
Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Allgemeiner Gesundheitszustand um eine MCID von ≥ 10 Punkten

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%) [95 %-KI]		OR ^b [95 %-KI]	RR ^b [95 %-KI]	RD ^b [95 %-KI]	p-Wert ^b
Datenschnitt 24.02.2020						
Alter (p = 0,3163)						
≤ 65 Jahre	2/31 (6,5) [0,8; 21,4]	11/32 (34,4) [18,6; 53,2]	0,13 [0,03; 0,66]	0,19 [0,05; 0,78]	-27,9 [-49,7; -6,2]	0,0109
> 65 Jahre	2/10 (20,0) [2,5; 55,6]	2/7 (28,6) [3,7; 71,0]	0,63 [0,07; 5,97]	0,70 [0,13; 3,85]	-8,6 [-62,4; 45,2]	1,0000
Geschlecht (p = 0,5029)						
Weiblich	2/27 (7,4) [0,9; 24,3]	8/22 (36,4) [17,2; 59,3]	0,14 [0,03; 0,75]	0,20 [0,05; 0,86]	-29,0 [-55,5; -2,4]	0,0289
Männlich	2/14 (14,3) [1,8; 42,8]	5/17 (29,4) [10,3; 56,0]	0,40 [0,06; 2,48]	0,49 [0,11; 2,13]	-15,1 [-50,0; 19,8]	0,4117
Thrombozytenzahl zum Screening (p = 0,1260)						
$< 100.000/\text{mm}^3$	0/12 (0,0) [0,0; 26,5]	4/9 (44,4) [13,7; 78,8]	0,05 [0,00; 1,07]	0,09 [0,01; 1,41]	-44,4 [-86,6; -2,3]	0,0211
$\geq 100.000/\text{mm}^3$	4/29 (13,8) [3,9; 31,7]	9/30 (30,0) [14,7; 49,4]	0,37 [0,10; 1,39]	0,46 [0,16; 1,33]	-16,2 [-40,2; 7,8]	0,2092
a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensurierte Daten. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Anhang 4-G Tabelle 54: Nicht-signifikante Subgruppenanalysen für den Endpunkt
Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Rollenfunktion um eine MCID
 von ≥ 10 Punkten

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%) [95 %-KI]		OR ^b [95 %-KI]	RR ^b [95 %-KI]	RD ^b [95 %-KI]	p-Wert ^b
Datenschnitt 24.02.2020						
Alter (p = 0,7526)						
≤ 65 Jahre	14/31 (45,2) [27,3; 64,0]	7/32 (21,9) [9,3; 40,0]	2,94 [0,98; 8,81]	2,06 [0,96; 4,42]	23,3 [-2,5; 49,1]	0,0643
> 65 Jahre	5/10 (50,0) [18,7; 81,3]	2/7 (28,6) [3,7; 71,0]	2,50 [0,32; 19,53]	1,75 [0,47; 6,58]	21,4 [-36,3; 79,2]	0,6221
Geschlecht (p = 0,6563)						
Weiblich	12/27 (44,4) [25,5; 64,7]	6/22 (27,3) [10,7; 50,2]	2,13 [0,64; 7,13]	1,63 [0,73; 3,63]	17,2 [-13,4; 47,7]	0,2481
Männlich	7/14 (50,0) [23,0; 77,0]	3/17 (17,6) [3,8; 43,4]	4,67 [0,92; 23,79]	2,83 [0,89; 8,97]	32,4 [-6,0; 70,7]	0,1206
EK-Transfusionen (p = 0,1930)^c						
< 4	8/20 (40,0) [19,1; 63,9]	5/16 (31,3) [11,0; 58,7]	1,47 [0,37; 5,86]	1,28 [0,52; 3,16]	8,8 [-28,1; 45,6]	0,7314
≥ 4	11/21 (52,4) [29,8; 74,3]	4/23 (17,4) [5,0; 38,8]	5,23 [1,32; 20,71]	3,01 [1,13; 8,02]	35,0 [4,0; 65,9]	0,0250
Thrombozytenzahl zum Screening (p = 0,3399)						
$< 100.000/\text{mm}^3$	6/12 (50,0) [21,1; 78,9]	1/9 (11,1) [0,3; 48,2]	8,00 [0,75; 85,31]	4,50 [0,65; 31,08]	38,9 [-5,8; 83,6]	0,1588
$\geq 100.000/\text{mm}^3$	13/29 (44,8) [26,4; 64,3]	8/30 (26,7) [12,3; 45,9]	2,23 [0,75; 6,65]	1,68 [0,82; 3,45]	18,2 [-9,3; 45,6]	0,1799
a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensurierte Daten. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. c: Die Subgruppenanalyse zu EK-Transfusionen dient der Erfassung der Krankheitsschwere in der Indikation PNH. Es handelt sich dabei um die Transfusionen innerhalb von 12 Monaten vor Baseline (Tag -28). Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Anhang 4-G Tabelle 55: Nicht-signifikante Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Verschlechterung EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Rollenfunktion* um eine MCID von ≥ 10 Punkten

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Ecilizumab	Pegcetacoplan vs. Ecilizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%) [95 %-KI]		OR ^b [95 %-KI]	RR ^b [95 %-KI]	RD ^b [95 %-KI]	p-Wert ^b
Datenschnitt 24.02.2020						
Alter (p = 0,1268)						
≤ 65 Jahre	2/31 (6,5) [0,8; 21,4]	12/32 (37,5) [21,1; 56,3]	0,11 [0,02; 0,57]	0,17 [0,04; 0,71]	-31,0 [-53,1; -9,0]	0,0052
> 65 Jahre	3/10 (30,0) [6,7; 65,2]	2/7 (28,6) [3,7; 71,0]	1,07 [0,13; 8,98]	1,05 [0,23; 4,73]	1,4 [-54,6; 57,5]	1,0000
Geschlecht (p = 0,6584)						
Weiblich	4/27 (14,8) [4,2; 33,7]	9/22 (40,9) [20,7; 63,6]	0,25 [0,06; 0,98]	0,36 [0,13; 1,02]	-26,1 [-54,7; 2,6]	0,0545
Männlich	1/14 (7,1) [0,2; 33,9]	5/17 (29,4) [10,3; 56,0]	0,18 [0,02; 1,82]	0,24 [0,03; 1,84]	-22,3 [-54,3; 9,8]	0,1848
EK-Transfusionen (p = 0,4165)^c						
< 4	3/20 (15,0) [3,2; 37,9]	5/16 (31,3) [11,0; 58,7]	0,39 [0,08; 1,96]	0,48 [0,13; 1,71]	-16,3 [-49,5; 17,0]	0,4217
≥ 4	2/21 (9,5) [1,2; 30,4]	9/23 (39,1) [19,7; 61,5]	0,16 [0,03; 0,88]	0,24 [0,06; 1,00]	-29,6 [-57,7; -1,5]	0,0365
Region (p = 0,5997)						
Europa	2/25 (8,0) [1,0; 26,0]	6/19 (31,6) [12,6; 56,6]	0,19 [0,03; 1,07]	0,25 [0,06; 1,12]	-23,6 [-51,7; 4,5]	0,0596
Rest der Welt	3/16 (18,8) [4,0; 45,6]	8/20 (40,0) [19,1; 63,9]	0,35 [0,07; 1,62]	0,47 [0,15; 1,48]	-21,3 [-55,6; 13,1]	0,2767
Thrombozytenzahl zum Screening (p = 0,7036)						
< 100.000/mm ³	2/12 (16,7) [2,1; 48,4]	5/9 (55,6) [21,2; 86,3]	0,16 [0,02; 1,19]	0,30 [0,07; 1,21]	-38,9 [-87,3; 9,5]	0,1588
≥ 100.000/mm ³	3/29 (10,3) [2,2; 27,4]	9/30 (30,0) [14,7; 49,4]	0,27 [0,06; 1,12]	0,34 [0,10; 1,15]	-19,7 [-42,8; 3,5]	0,1042
a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. c: Die Subgruppenanalyse zu EK-Transfusionen dient der Erfassung der Krankheitsschwere in der Indikation PNH. Es handelt sich dabei um die Transfusionen innerhalb von 12 Monaten vor Baseline (Tag -28). Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Anhang 4-G Tabelle 56: Nicht-signifikante Subgruppenanalysen für den Endpunkt
Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Emotionale Funktion um eine MCID von ≥ 10 Punkten

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%) [95 %-KI]		OR ^b [95 %-KI]	RR ^b [95 %-KI]	RD ^b [95 %-KI]	p-Wert ^b
Datenschnitt 24.02.2020						
Alter (p = 0,1207)						
≤ 65 Jahre	13/31 (41,9) [24,5; 60,9]	9/32 (28,1) [13,7; 46,7]	1,85 [0,65; 5,27]	1,49 [0,75; 2,98]	13,8 [-12,7; 40,3]	0,2974
> 65 Jahre	1/10 (10,0) [0,3; 44,5]	2/7 (28,6) [3,7; 71,0]	0,28 [0,02; 3,88]	0,35 [0,04; 3,15]	-18,6 [-69,0; 31,9]	0,5368
Geschlecht (p = 0,8452)						
Weiblich	11/27 (40,7) [22,4; 61,2]	8/22 (36,4) [17,2; 59,3]	1,20 [0,38; 3,84]	1,12 [0,55; 2,29]	4,4 [-27,1; 35,8]	0,7774
Männlich	3/14 (21,4) [4,7; 50,8]	3/17 (17,6) [3,8; 43,4]	1,27 [0,21; 7,58]	1,21 [0,29; 5,10]	3,8 [-30,8; 38,4]	1,0000
EK-Transfusionen (p = 0,4362)^c						
< 4	8/20 (40,0) [19,1; 63,9]	4/16 (25,0) [7,3; 52,4]	2,00 [0,47; 8,46]	1,60 [0,59; 4,37]	15,0 [-20,8; 50,8]	0,4815
≥ 4	6/21 (28,6) [11,3; 52,2]	7/23 (30,4) [13,2; 52,9]	0,91 [0,25; 3,35]	0,94 [0,38; 2,35]	-1,9 [-33,4; 29,7]	1,0000
Region (p = 0,1840)						
Europa	11/25 (44,0) [24,4; 65,1]	5/19 (26,3) [9,1; 51,2]	2,20 [0,61; 8,00]	1,67 [0,70; 4,00]	17,7 [-14,7; 50,1]	0,3440
Rest der Welt	3/16 (18,8) [4,0; 45,6]	6/20 (30,0) [11,9; 54,3]	0,54 [0,11; 2,61]	0,63 [0,18; 2,12]	-11,3 [-44,6; 22,1]	0,7003
Thrombozytenzahl zum Screening (p = 0,4094)						
$< 100.000/\text{mm}^3$	5/12 (41,7) [15,2; 72,3]	2/9 (22,2) [2,8; 60,0]	2,50 [0,36; 17,50]	1,88 [0,47; 7,55]	19,4 [-29,2; 68,1]	0,6424
$\geq 100.000/\text{mm}^3$	9/29 (31,0) [15,3; 50,8]	9/30 (30,0) [14,7; 49,4]	1,05 [0,35; 3,18]	1,03 [0,48; 2,23]	1,0 [-25,9; 27,9]	1,0000
a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensurierte Daten. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. c: Die Subgruppenanalyse zu EK-Transfusionen dient der Erfassung der Krankheitsschwere in der Indikation PNH. Es handelt sich dabei um die Transfusionen innerhalb von 12 Monaten vor Baseline (Tag -28). Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Anhang 4-G Tabelle 57: Nicht-signifikante Subgruppenanalysen für den Endpunkt
Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Emotionale Funktion um
 eine MCID von ≥ 10 Punkten

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%) [95 %-KI]		OR ^b [95 %-KI]	RR ^b [95 %-KI]	RD ^b [95 %-KI]	p-Wert ^b
Datenschnitt 24.02.2020						
Alter (p = 0,3976)						
≤ 65 Jahre	4/31 (12,9) [3,6; 29,8]	9/32 (28,1) [13,7; 46,7]	0,38 [0,10; 1,39]	0,46 [0,16; 1,34]	-15,2 [-37,9; 7,5]	0,2132
> 65 Jahre	2/10 (20,0) [2,5; 55,6]	1/7 (14,3) [0,4; 57,9]	1,50 [0,11; 20,68]	1,40 [0,16; 12,60]	5,7 [-42,3; 53,7]	1,0000
Geschlecht (p = 0,4154)						
Weiblich	5/27 (18,5) [6,3; 38,1]	6/22 (27,3) [10,7; 50,2]	0,61 [0,16; 2,34]	0,68 [0,24; 1,93]	-8,8 [-36,6; 19,1]	0,5095
Männlich	1/14 (7,1) [0,2; 33,9]	4/17 (23,5) [6,8; 49,9]	0,25 [0,02; 2,55]	0,30 [0,04; 2,42]	-16,4 [-47,2; 14,4]	0,3445
a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensurierte Daten. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Anhang 4-G Tabelle 58: Nicht-signifikante Subgruppenanalysen für den Endpunkt
Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Physische Funktion um eine
 MCID von ≥ 10 Punkten

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%) [95 %-KI]		OR ^b [95 %-KI]	RR ^b [95 %-KI]	RD ^b [95 %-KI]	p-Wert ^b
Datenschnitt 24.02.2020						
Alter (p = 0,4421)						
≤ 65 Jahre	20/31 (64,5) [45,4; 80,8]	6/32 (18,8) [7,2; 36,4]	7,88 [2,49; 24,96]	3,44 [1,60; 7,41]	45,8 [21,0; 70,5]	0,0003
> 65 Jahre	4/10 (40,0) [12,2; 73,8]	1/7 (14,3) [0,4; 57,9]	4,00 [0,34; 47,11]	2,80 [0,39; 20,02]	25,7 [-26,4; 77,8]	0,3382
Geschlecht (p = 0,1694)						
Weiblich	18/27 (66,7) [46,0; 83,5]	4/22 (18,2) [5,2; 40,3]	9,00 [2,34; 34,61]	3,67 [1,45; 9,25]	48,5 [20,4; 76,6]	0,0013
Männlich	6/14 (42,9) [17,7; 71,1]	3/17 (17,6) [3,8; 43,4]	3,50 [0,68; 17,96]	2,43 [0,74; 8,00]	25,2 [-12,9; 63,4]	0,2329
EK-Transfusionen (p = 0,2805)^c						
< 4	11/20 (55,0) [31,5; 76,9]	4/16 (25,0) [7,3; 52,4]	3,67 [0,87; 15,38]	2,20 [0,86; 5,61]	30,0 [-6,0; 66,0]	0,0958
≥ 4	13/21 (61,9) [38,4; 81,9]	3/23 (13,0) [2,8; 33,6]	10,83 [2,42; 48,52]	4,75 [1,57; 14,36]	48,9 [19,4; 78,3]	0,0014
Region (p = 0,1764)						
Europa	17/25 (68,0) [46,5; 85,1]	3/19 (15,8) [3,4; 39,6]	11,33 [2,55; 50,40]	4,31 [1,47; 12,59]	52,2 [23,0; 81,4]	0,0008
Rest der Welt	7/16 (43,8) [19,8; 70,1]	4/20 (20,0) [5,7; 43,7]	3,11 [0,71; 13,60]	2,19 [0,77; 6,18]	23,8 [-11,8; 59,3]	0,1593
Thrombozytenzahl zum Screening (p = 0,9896)						
$< 100.000/\text{mm}^3$	6/12 (50,0) [21,1; 78,9]	1/9 (11,1) [0,3; 48,2]	8,00 [0,75; 85,31]	4,50 [0,65; 31,08]	38,9 [-5,8; 83,6]	0,1588
$\geq 100.000/\text{mm}^3$	18/29 (62,1) [42,3; 79,3]	6/30 (20,0) [7,7; 38,6]	6,55 [2,04; 21,04]	3,10 [1,44; 6,70]	42,1 [15,9; 68,2]	0,0014
a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. c: Die Subgruppenanalyse zu EK-Transfusionen dient der Erfassung der Krankheitsschwere in der Indikation PNH. Es handelt sich dabei um die Transfusionen innerhalb von 12 Monaten vor Baseline (Tag -28). Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Anhang 4-G Tabelle 59: Nicht-signifikante Subgruppenanalysen für den Endpunkt
Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Kognitive Funktion um eine
 MCID von ≥ 10 Punkten

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Ecilizumab	Pegcetacoplan vs. Ecilizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%) [95 %-KI]		OR ^b [95 %-KI]	RR ^b [95 %-KI]	RD ^b [95 %-KI]	p-Wert ^b
Datenschnitt 24.02.2020						
Alter (p = 0,0894)						
≤ 65 Jahre	12/31 (38,7) [21,8; 57,8]	4/32 (12,5) [3,5; 29,0]	4,42 [1,24; 15,79]	3,10 [1,12; 8,57]	26,2 [2,4; 50,0]	0,0219
> 65 Jahre	2/10 (20,0) [2,5; 55,6]	2/7 (28,6) [3,7; 71,0]	0,63 [0,07; 5,97]	0,70 [0,13; 3,85]	-8,6 [-62,4; 45,2]	1,0000
Geschlecht (p = 0,2754)						
Weiblich	9/27 (33,3) [16,5; 54,0]	5/22 (22,7) [7,8; 45,4]	1,70 [0,47; 6,10]	1,47 [0,57; 3,74]	10,6 [-18,5; 39,7]	0,5304
Männlich	5/14 (35,7) [12,8; 64,9]	1/17 (5,9) [0,1; 28,7]	8,89 [0,89; 88,40]	6,07 [0,80; 46,10]	29,8 [-4,2; 63,8]	0,0671
EK-Transfusionen (p = 0,5090)^c						
< 4	8/20 (40,0) [19,1; 63,9]	4/16 (25,0) [7,3; 52,4]	2,00 [0,47; 8,46]	1,60 [0,59; 4,37]	15,0 [-20,8; 50,8]	0,4815
≥ 4	6/21 (28,6) [11,3; 52,2]	2/23 (8,7) [1,1; 28,0]	4,20 [0,74; 23,74]	3,29 [0,74; 14,53]	19,9 [-7,2; 46,9]	0,1255
Region (p = 0,2243)						
Europa	10/25 (40,0) [21,1; 61,3]	2/19 (10,5) [1,3; 33,1]	5,67 [1,07; 30,08]	3,80 [0,94; 15,35]	29,5 [1,2; 57,8]	0,0422
Rest der Welt	4/16 (25,0) [7,3; 52,4]	4/20 (20,0) [5,7; 43,7]	1,33 [0,28; 6,44]	1,25 [0,37; 4,23]	5,0 [-28,1; 38,1]	1,0000
a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. c: Die Subgruppenanalyse zu EK-Transfusionen dient der Erfassung der Krankheitsschwere in der Indikation PNH. Es handelt sich dabei um die Transfusionen innerhalb von 12 Monaten vor Baseline (Tag -28). Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Anhang 4-G Tabelle 60: Nicht-signifikante Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Kognitive Funktion* um eine MCID von ≥ 10 Punkten

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%) [95 %-KI]		OR ^b [95 %-KI]	RR ^b [95 %-KI]	RD ^b [95 %-KI]	p-Wert ^b
Datenschnitt 24.02.2020						
Region (p = 0,0812)						
Europa	1/25 (4,0) [0,1; 20,4]	6/19 (31,6) [12,6; 56,6]	0,09 [0,01; 0,83]	0,13 [0,02; 0,97]	-27,6 [-54,5; -0,7]	0,0316
Rest der Welt	4/16 (25,0) [7,3; 52,4]	6/20 (30,0) [11,9; 54,3]	0,78 [0,18; 3,42]	0,83 [0,28; 2,46]	-5,0 [-39,8; 29,8]	1,0000
a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Anhang 4-G Tabelle 61: Nicht-signifikante Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Verbesserung des EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen Scores – Soziale Funktion* um eine MCID von ≥ 10 Punkten

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%) [95 %-KI]		OR ^b [95 %-KI]	RR ^b [95 %-KI]	RD ^b [95 %-KI]	p-Wert ^b
Datenschnitt 24.02.2020						
Alter (p = 0,4024)						
≤ 65 Jahre	14/31 (45,2) [27,3; 64,0]	10/32 (31,3) [16,1; 50,0]	1,81 [0,65; 5,07]	1,45 [0,76; 2,75]	13,9 [-13,0; 40,9]	0,3055
> 65 Jahre	4/10 (40,0) [12,2; 73,8]	3/7 (42,9) [9,9; 81,6]	0,89 [0,13; 6,31]	0,93 [0,30; 2,93]	-2,9 [-62,6; 56,9]	1,0000
Geschlecht (p = 0,9624)						
Weiblich	11/27 (40,7) [22,4; 61,2]	7/22 (31,8) [13,9; 54,9]	1,47 [0,45; 4,80]	1,28 [0,60; 2,74]	8,9 [-22,1; 39,9]	0,5647
Männlich	7/14 (50,0) [23,0; 77,0]	6/17 (35,3) [14,2; 61,7]	1,83 [0,43; 7,77]	1,42 [0,62; 3,25]	14,7 [-26,5; 55,9]	0,4809
EK-Transfusionen (p = 0,7662)^c						
< 4	9/20 (45,0) [23,1; 68,5]	6/16 (37,5) [15,2; 64,6]	1,36 [0,36; 5,22]	1,20 [0,54; 2,66]	7,5 [-30,3; 45,3]	0,7412
≥ 4	9/21 (42,9) [21,8; 66,0]	7/23 (30,4) [13,2; 52,9]	1,71 [0,50; 5,92]	1,41 [0,64; 3,11]	12,4 [-20,4; 45,3]	0,5325

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N^a (%) [95 %-KI]		OR^b [95 %-KI]	RR^b [95 %-KI]	RD^b [95 %-KI]	p-Wert^b
Region (p = 0,6806)						
Europa	10/25 (40,0) [21,1; 61,3]	6/19 (31,6) [12,6; 56,6]	1,44 [0,41; 5,07]	1,27 [0,56; 2,87]	8,4 [-24,6; 41,4]	0,7530
Rest der Welt	8/16 (50,0) [24,7; 75,3]	7/20 (35,0) [15,4; 59,2]	1,86 [0,48; 7,12]	1,43 [0,66; 3,09]	15,0 [-22,8; 52,8]	0,4996
Thrombozytenzahl zum Screening (p = 0,3175)						
< 100.000/mm ³	6/12 (50,0) [21,1; 78,9]	2/9 (22,2) [2,8; 60,0]	3,50 [0,50; 24,27]	2,25 [0,59; 8,65]	27,8 [-21,2; 76,7]	0,3666
≥ 100.000/mm ³	12/29 (41,4) [23,5; 61,1]	11/30 (36,7) [19,9; 56,1]	1,22 [0,43; 3,48]	1,13 [0,60; 2,14]	4,7 [-23,6; 33,0]	0,7925
a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. c: Die Subgruppenanalyse zu EK-Transfusionen dient der Erfassung der Krankheitsschwere in der Indikation PNH. Es handelt sich dabei um die Transfusionen innerhalb von 12 Monaten vor Baseline (Tag -28). Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

LASA-Skala

Anhang 4-G Tabelle 62: Nicht-signifikante Subgruppenanalysen für den Endpunkt
Verbesserung des LASA-Scores – Gesamtscore um ≥ 15 % der Skalenspannweite (45 Punkte)

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%) [95 %-KI]		OR ^b [95 %-KI]	RR ^b [95 %-KI]	RD ^b [95 %-KI]	p-Wert ^b
Datenschnitt 24.02.2020						
Alter (p = 0,3552)						
≤ 65 Jahre	17/31 (54,8) [36,0; 72,7]	4/32 (12,5) [3,5; 29,0]	8,50 [2,40; 30,09]	4,39 [1,66; 11,58]	42,3 [18,2; 66,4]	0,0005
> 65 Jahre	3/10 (30,0) [6,7; 65,2]	1/7 (14,3) [0,4; 57,9]	2,57 [0,21; 31,71]	2,10 [0,27; 16,26]	15,7 [-34,9; 66,3]	0,6029
Geschlecht (p = 0,7960)						
Weiblich	12/27 (44,4) [25,5; 64,7]	3/22 (13,6) [2,9; 34,9]	5,07 [1,21; 21,28]	3,26 [1,05; 10,12]	30,8 [3,1; 58,5]	0,0294
Männlich	8/14 (57,1) [28,9; 82,3]	2/17 (11,8) [1,5; 36,4]	10,00 [1,63; 61,46]	4,86 [1,22; 19,28]	45,4 [8,8; 82,0]	0,0181
EK-Transfusionen (p = 0,9862) ^c						
< 4	10/20 (50,0) [27,2; 72,8]	2/16 (12,5) [1,6; 38,3]	7,00 [1,25; 39,15]	4,00 [1,02; 15,72]	37,5 [4,6; 70,4]	0,0317
≥ 4	10/21 (47,6) [25,7; 70,2]	3/23 (13,0) [2,8; 33,6]	6,06 [1,37; 26,76]	3,65 [1,16; 11,49]	34,6 [4,6; 64,5]	0,0199
Region (p = 0,1142)						
Europa	15/25 (60,0) [38,7; 78,9]	2/19 (10,5) [1,3; 33,1]	12,75 [2,40; 67,69]	5,70 [1,48; 21,97]	49,5 [21,2; 77,8]	0,0014
Rest der Welt	5/16 (31,3) [11,0; 58,7]	3/20 (15,0) [3,2; 37,9]	2,58 [0,51; 13,01]	2,08 [0,58; 7,43]	16,3 [-17,0; 49,5]	0,4217
a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. c: Die Subgruppenanalyse zu EK-Transfusionen dient der Erfassung der Krankheitsschwere in der Indikation PNH. Es handelt sich dabei um die Transfusionen innerhalb von 12 Monaten vor Baseline (Tag -28). Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Anhang 4-G Tabelle 63: Nicht-signifikante Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Verbesserung des LASA-Scores – Aktivitätslevel* um ≥ 15 % der Skalenspannweite (15 Punkte)

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%) [95 %-KI]		OR ^b [95 %-KI]	RR ^b [95 %-KI]	RD ^b [95 %-KI]	p-Wert ^b
Datenschnitt 24.02.2020						
Alter (p = 0,3881)						
≤ 65 Jahre	18/31 (58,1) [39,1; 75,5]	5/32 (15,6) [5,3; 32,8]	7,48 [2,27; 24,61]	3,72 [1,57; 8,77]	42,4 [17,8; 67,1]	0,0006
> 65 Jahre	3/10 (30,0) [6,7; 65,2]	1/7 (14,3) [0,4; 57,9]	2,57 [0,21; 31,71]	2,10 [0,27; 16,26]	15,7 [-34,9; 66,3]	0,6029
Geschlecht (p = 0,6905)						
Weiblich	13/27 (48,1) [28,7; 68,1]	4/22 (18,2) [5,2; 40,3]	4,18 [1,12; 15,65]	2,65 [1,00; 6,98]	30,0 [1,0; 58,9]	0,0375
Männlich	8/14 (57,1) [28,9; 82,3]	2/17 (11,8) [1,5; 36,4]	10,00 [1,63; 61,46]	4,86 [1,22; 19,28]	45,4 [8,8; 82,0]	0,0181
EK-Transfusionen (p = 0,5315)^c						
< 4	10/20 (50,0) [27,2; 72,8]	3/16 (18,8) [4,0; 45,6]	4,33 [0,94; 20,03]	2,67 [0,88; 8,09]	31,3 [-3,5; 66,0]	0,0827
≥ 4	11/21 (52,4) [29,8; 74,3]	3/23 (13,0) [2,8; 33,6]	7,33 [1,66; 32,38]	4,02 [1,30; 12,45]	39,3 [9,4; 69,3]	0,0088
Region (p = 0,1466)						
Europa	16/25 (64,0) [42,5; 82,0]	3/19 (15,8) [3,4; 39,6]	9,48 [2,16; 41,61]	4,05 [1,38; 11,93]	48,2 [18,6; 77,8]	0,0020
Rest der Welt	5/16 (31,3) [11,0; 58,7]	3/20 (15,0) [3,2; 37,9]	2,58 [0,51; 13,01]	2,08 [0,58; 7,43]	16,3 [-17,0; 49,5]	0,4217
Thrombozytenzahl zum Screening (p = 0,1506)						
< 100.000/mm ³	9/12 (75,0) [42,8; 94,5]	1/9 (11,1) [0,3; 48,2]	24,00 [2,06; 279,62]	6,75 [1,03; 44,08]	63,9 [22,2; 100,0]	0,0075
≥ 100.000/mm ³	12/29 (41,4) [23,5; 61,1]	5/30 (16,7) [5,6; 34,7]	3,53 [1,05; 11,86]	2,48 [1,00; 6,17]	24,7 [-1,0; 50,4]	0,0470
a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. c: Die Subgruppenanalyse zu EK-Transfusionen dient der Erfassung der Krankheitsschwere in der Indikation PNH. Es handelt sich dabei um die Transfusionen innerhalb von 12 Monaten vor Baseline (Tag -28). Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Anhang 4-G Tabelle 64: Nicht-signifikante Subgruppenanalysen für den Endpunkt
Verbesserung des LASA-Scores – Fähigkeit alltägliche Aktivitäten durchzuführen um ≥ 15 %
 der Skalenspannweite (15 Punkte)

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Ecilizumab	Pegcetacoplan vs. Ecilizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%) [95 %-KI]		OR ^b [95 %-KI]	RR ^b [95 %-KI]	RD ^b [95 %-KI]	p-Wert ^b
Datenschnitt 24.02.2020						
Alter (p = 0,5503)						
≤ 65 Jahre	17/31 (54,8) [36,0; 72,7]	6/32 (18,8) [7,2; 36,4]	5,26 [1,69; 16,37]	2,92 [1,33; 6,44]	36,1 [10,8; 61,4]	0,0040
> 65 Jahre	3/10 (30,0) [6,7; 65,2]	1/7 (14,3) [0,4; 57,9]	2,57 [0,21; 31,71]	2,10 [0,27; 16,26]	15,7 [-34,9; 66,3]	0,6029
Geschlecht (p = 0,8783)						
Weiblich	12/27 (44,4) [25,5; 64,7]	4/22 (18,2) [5,2; 40,3]	3,60 [0,96; 13,52]	2,44 [0,92; 6,52]	26,3 [-2,6; 55,1]	0,0696
Männlich	8/14 (57,1) [28,9; 82,3]	3/17 (17,6) [3,8; 43,4]	6,22 [1,21; 31,94]	3,24 [1,05; 9,95]	39,5 [1,4; 77,6]	0,0309
EK-Transfusionen (p = 0,4479)^c						
< 4	10/20 (50,0) [27,2; 72,8]	4/16 (25,0) [7,3; 52,4]	3,00 [0,72; 12,55]	2,00 [0,77; 5,20]	25,0 [-11,1; 61,1]	0,1760
≥ 4	10/21 (47,6) [25,7; 70,2]	3/23 (13,0) [2,8; 33,6]	6,06 [1,37; 26,76]	3,65 [1,16; 11,49]	34,6 [4,6; 64,5]	0,0199
Region (p = 0,2487)						
Europa	14/25 (56,0) [34,9; 75,6]	3/19 (15,8) [3,4; 39,6]	6,79 [1,57; 29,35]	3,55 [1,19; 10,60]	40,2 [10,1; 70,3]	0,0116
Rest der Welt	6/16 (37,5) [15,2; 64,6]	4/20 (20,0) [5,7; 43,7]	2,40 [0,54; 10,67]	1,88 [0,64; 5,53]	17,5 [-17,6; 52,6]	0,2853
a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. c: Die Subgruppenanalyse zu EK-Transfusionen dient der Erfassung der Krankheitsschwere in der Indikation PNH. Es handelt sich dabei um die Transfusionen innerhalb von 12 Monaten vor Baseline (Tag -28). Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Anhang 4-G Tabelle 65: Nicht-signifikante Subgruppenanalysen für den Endpunkt
Verbesserung des LASA-Scores – Generelle Lebensqualität um ≥ 15 % der Skalenspannweite
 (15 Punkte)

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%) [95 %-KI]		OR ^b [95 %-KI]	RR ^b [95 %-KI]	RD ^b [95 %-KI]	p- Wert ^b
Datenschnitt 24.02.2020						
Alter (p = 0,3044)						
≤ 65 Jahre	16/31 (51,6) [33,1; 69,8]	3/32 (9,4) [2,0; 25,0]	10,31 [2,59; 41,06]	5,51 [1,78; 17,04]	42,2 [18,8; 65,7]	0,0003
> 65 Jahre	3/10 (30,0) [6,7; 65,2]	1/7 (14,3) [0,4; 57,9]	2,57 [0,21; 31,71]	2,10 [0,27; 16,26]	15,7 [-34,9; 66,3]	0,6029
Geschlecht (p = 0,5814)						
Weiblich	12/27 (44,4) [25,5; 64,7]	3/22 (13,6) [2,9; 34,9]	5,07 [1,21; 21,28]	3,26 [1,05; 10,12]	30,8 [3,1; 58,5]	0,0294
Männlich	7/14 (50,0) [23,0; 77,0]	1/17 (5,9) [0,1; 28,7]	16,00 [1,64; 155,77]	8,50 [1,18; 61,09]	44,1 [9,1; 79,1]	0,0109
EK-Transfusionen (p = 0,5997)^c						
< 4	9/20 (45,0) [23,1; 68,5]	2/16 (12,5) [1,6; 38,3]	5,73 [1,02; 32,10]	3,60 [0,90; 14,37]	32,5 [-0,3; 65,3]	0,0671
≥ 4	10/21 (47,6) [25,7; 70,2]	2/23 (8,7) [1,1; 28,0]	9,55 [1,77; 51,44]	5,48 [1,35; 22,17]	38,9 [10,1; 67,7]	0,0060
Region (p = 0,3382)						
Europa	14/25 (56,0) [34,9; 75,6]	2/19 (10,5) [1,3; 33,1]	10,82 [2,05; 57,15]	5,32 [1,37; 20,65]	45,5 [17,0; 74,0]	0,0037
Rest der Welt	5/16 (31,3) [11,0; 58,7]	2/20 (10,0) [1,2; 31,7]	4,09 [0,67; 24,83]	3,13 [0,70; 14,04]	21,3 [-10,6; 53,1]	0,2036
Thrombozytenzahl zum Screening (p = 0,0896)						
< 100.000/mm ³	8/12 (66,7) [34,9; 90,1]	0/9 (0,0) [0,0; 33,6]	35,89 [1,67; 769,09]	13,08 [0,85; 200,59]	66,7 [30,3; 100,0]	0,0046
≥ 100.000/mm ³	11/29 (37,9) [20,7; 57,7]	4/30 (13,3) [3,8; 30,7]	3,97 [1,09; 14,47]	2,84 [1,02; 7,92]	24,6 [-0,2; 49,4]	0,0391
a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. c: Die Subgruppenanalyse zu EK-Transfusionen dient der Erfassung der Krankheitsschwere in der Indikation PNH. Es handelt sich dabei um die Transfusionen innerhalb von 12 Monaten vor Baseline (Tag -28). Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Sicherheit – Unerwünschte Ereignisse**Gesamtraten der UE**

Anhang 4-G Tabelle 66: Nicht-signifikante Subgruppenanalysen für den Endpunkt
Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten der UE – Jegliche UE

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%) [95 %-KI]		OR ^b [95 %-KI]	RR ^b [95 %-KI]	RD ^b [95 %-KI]	p-Wert ^b
Datenschnitt 24.02.2020						
Alter (p = 0,1499)						
≤ 65 Jahre	28/31 (90,3) [74,2; 98,0]	27/32 (84,4) [67,2; 94,7]	1,73 [0,38; 7,95]	1,07 [0,89; 1,29]	5,9 [-13,6; 25,5]	0,7078
> 65 Jahre	8/10 (80,0) [44,4; 97,5]	7/7 (100,0) [59,0; 100,0]	0,23 [0,01; 5,51]	0,80 [0,59; 1,09]	-20,0 [-56,9; 16,9]	0,4853
Geschlecht (p = 0,7837)						
Weiblich	23/27 (85,2) [66,3; 95,8]	18/22 (81,8) [59,7; 94,8]	1,28 [0,28; 5,82]	1,04 [0,81; 1,34]	3,4 [-21,7; 28,5]	1,0000
Männlich	13/14 (92,9) [66,1; 99,8]	16/17 (94,1) [71,3; 99,9]	0,81 [0,05; 14,28]	0,99 [0,82; 1,19]	-1,3 [-25,3; 22,8]	1,0000
EK-Transfusionen (p = 0,3297)^c						
< 4	19/20 (95,0) [75,1; 99,9]	14/16 (87,5) [61,7; 98,4]	2,71 [0,22; 32,99]	1,09 [0,88; 1,34]	7,5 [-16,9; 31,9]	0,5742
≥ 4	17/21 (81,0) [58,1; 94,6]	20/23 (87,0) [66,4; 97,2]	0,64 [0,12; 3,26]	0,93 [0,72; 1,21]	-6,0 [-32,3; 20,3]	0,6927
Region (p = 0,3296)						
Europa	21/25 (84,0) [63,9; 95,5]	17/19 (89,5) [66,9; 98,7]	0,62 [0,10; 3,79]	0,94 [0,75; 1,18]	-5,5 [-30,0; 19,1]	0,6843
Rest der Welt	15/16 (93,8) [69,8; 99,8]	17/20 (85,0) [62,1; 96,8]	2,65 [0,25; 28,24]	1,10 [0,88; 1,38]	8,8 [-16,5; 34,0]	0,6129
Thrombozytenzahl zum Screening (p = 0,2095)						
< 100.000/mm ³	12/12 (100,0) [73,5; 100,0]	8/9 (88,9) [51,8; 99,7]	4,41 [0,16; 121,68]	1,13 [0,89; 1,42]	11,1 [-19,1; 41,4]	0,4286
≥ 100.000/mm ³	24/29 (82,8) [64,2; 94,2]	26/30 (86,7) [69,3; 96,2]	0,74 [0,18; 3,08]	0,95 [0,77; 1,19]	-3,9 [-25,7; 17,8]	0,7306
a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. c: Die Subgruppenanalyse zu EK-Transfusionen dient der Erfassung der Krankheitsschwere in der Indikation PNH. Es handelt sich dabei um die Transfusionen innerhalb von 12 Monaten vor Baseline (Tag -28). Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Anhang 4-G Tabelle 67: Nicht-signifikante Subgruppenanalysen für den Endpunkt
Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten der UE – Schwere UE

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%) [95 %-KI]		OR ^b [95 %-KI]	RR ^b [95 %-KI]	RD ^b [95 %-KI]	p-Wert ^b
Datenschnitt 24.02.2020						
Alter (p = 0,9402)						
≤ 65 Jahre	6/31 (19,4) [7,5; 37,5]	4/32 (12,5) [3,5; 29,0]	1,68 [0,42; 6,65]	1,55 [0,48; 4,96]	6,9 [-14,3; 28,1]	0,5092
> 65 Jahre	2/10 (20,0) [2,5; 55,6]	1/7 (14,3) [0,4; 57,9]	1,50 [0,11; 20,68]	1,40 [0,16; 12,60]	5,7 [-42,3; 53,7]	1,0000
EK-Transfusionen (p = 0,4880)^c						
< 4	1/20 (5,0) [0,1; 24,9]	1/16 (6,3) [0,2; 30,2]	0,79 [0,05; 13,69]	0,80 [0,05; 11,82]	-1,3 [-22,1; 19,6]	1,0000
≥ 4	7/21 (33,3) [14,6; 57,0]	4/23 (17,4) [5,0; 38,8]	2,38 [0,58; 9,72]	1,92 [0,65; 5,63]	15,9 [-14,0; 45,9]	0,3028
Thrombozytenzahl zum Screening (p = 0,9689)						
< 100.000/mm ³	2/12 (16,7) [2,1; 48,4]	1/9 (11,1) [0,3; 48,2]	1,60 [0,12; 20,99]	1,50 [0,16; 14,08]	5,6 [-33,6; 44,7]	1,0000
≥ 100.000/mm ³	6/29 (20,7) [8,0; 39,7]	4/30 (13,3) [3,8; 30,7]	1,70 [0,42; 6,77]	1,55 [0,49; 4,94]	7,4 [-15,1; 29,9]	0,5062
a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. c: Die Subgruppenanalyse zu EK-Transfusionen dient der Erfassung der Krankheitsschwere in der Indikation PNH. Es handelt sich dabei um die Transfusionen innerhalb von 12 Monaten vor Baseline (Tag -28). Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Anhang 4-G Tabelle 68: Nicht-signifikante Subgruppenanalysen für den Endpunkt
Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten der UE – SUE

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%) [95 %-KI]		OR ^b [95 %-KI]	RR ^b [95 %-KI]	RD ^b [95 %-KI]	p-Wert ^b
Datenschnitt 24.02.2020						
Alter (p = 0,2191)						
≤ 65 Jahre	6/31 (19,4) [7,5; 37,5]	4/32 (12,5) [3,5; 29,0]	1,68 [0,42; 6,65]	1,55 [0,48; 4,96]	6,9 [-14,3; 28,1]	0,5092
> 65 Jahre	1/10 (10,0) [0,3; 44,5]	2/7 (28,6) [3,7; 71,0]	0,28 [0,02; 3,88]	0,35 [0,04; 3,15]	-18,6 [-69,0; 31,9]	0,5368

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N^a (%) [95 %-KI]		OR^b [95 %-KI]	RR^b [95 %-KI]	RD^b [95 %-KI]	p-Wert^b
EK-Transfusionen (p = 0,7877)^c						
< 4	2/20 (10,0) [1,2; 31,7]	1/16 (6,3) [0,2; 30,2]	1,67 [0,14; 20,23]	1,60 [0,16; 16,10]	3,8 [-19,6; 27,1]	1,0000
≥ 4	5/21 (23,8) [8,2; 47,2]	5/23 (21,7) [7,5; 43,7]	1,13 [0,27; 4,61]	1,10 [0,37; 3,26]	2,1 [-27,3; 31,4]	1,0000
Thrombozytenzahl zum Screening (p = 0,0822)						
< 100.000/mm ³	3/12 (25,0) [5,5; 57,2]	0/9 (0,0) [0,0; 33,6]	7,00 [0,32; 154,87]	5,38 [0,31; 92,73]	25,0 [-9,2; 59,2]	0,2286
≥ 100.000/mm ³	4/29 (13,8) [3,9; 31,7]	6/30 (20,0) [7,7; 38,6]	0,64 [0,16; 2,55]	0,69 [0,22; 2,19]	-6,2 [-28,6; 16,2]	0,7306
a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. c: Die Subgruppenanalyse zu EK-Transfusionen dient der Erfassung der Krankheitsschwere in der Indikation PNH. Es handelt sich dabei um die Transfusionen innerhalb von 12 Monaten vor Baseline (Tag -28). Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Gesamtraten für UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse

Anhang 4-G Tabelle 69: Nicht-signifikante Subgruppenanalysen für den Endpunkt
Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten ohne krankheitsbezogene UE – Jegliche UE

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%) [95 %-KI]		OR ^b [95 %-KI]	RR ^b [95 %-KI]	RD ^b [95 %-KI]	p-Wert ^b
Datenschnitt 24.02.2020						
Alter (p = 0,8269)						
≤ 65 Jahre	21/31 (67,7) [48,6; 83,3]	11/32 (34,4) [18,6; 53,2]	4,01 [1,41; 11,44]	1,97 [1,15; 3,37]	33,4 [6,9; 59,8]	0,0118
> 65 Jahre	7/10 (70,0) [34,8; 93,3]	3/7 (42,9) [9,9; 81,6]	3,11 [0,41; 23,39]	1,63 [0,63; 4,21]	27,1 [-31,4; 85,7]	0,3500
Geschlecht (p = 0,5181)						
Weiblich	18/27 (66,7) [46,0; 83,5]	6/22 (27,3) [10,7; 50,2]	5,33 [1,55; 18,30]	2,44 [1,17; 5,09]	39,4 [9,5; 69,3]	0,0096
Männlich	10/14 (71,4) [41,9; 91,6]	8/17 (47,1) [23,0; 72,2]	2,81 [0,63; 12,61]	1,52 [0,83; 2,77]	24,4 [-15,7; 64,4]	0,2749
EK-Transfusionen (p = 0,1410)^c						
< 4	15/20 (75,0) [50,9; 91,3]	4/16 (25,0) [7,3; 52,4]	9,00 [1,97; 41,08]	3,00 [1,24; 7,27]	50,0 [15,9; 84,1]	0,0064
≥ 4	13/21 (61,9) [38,4; 81,9]	10/23 (43,5) [23,2; 65,5]	2,11 [0,63; 7,06]	1,42 [0,80; 2,53]	18,4 [-15,1; 52,0]	0,2457
Region (p = 0,7575)						
Europa	16/25 (64,0) [42,5; 82,0]	5/19 (26,3) [9,1; 51,2]	4,98 [1,35; 18,40]	2,43 [1,08; 5,45]	37,7 [5,7; 69,6]	0,0173
Rest der Welt	12/16 (75,0) [47,6; 92,7]	9/20 (45,0) [23,1; 68,5]	3,67 [0,87; 15,38]	1,67 [0,95; 2,92]	30,0 [-6,0; 66,0]	0,0958
Thrombozytenzahl zum Screening (p = 0,2626)						
< 100.000/mm ³	9/12 (75,0) [42,8; 94,5]	2/9 (22,2) [2,8; 60,0]	10,50 [1,36; 81,05]	3,38 [0,95; 11,96]	52,8 [6,5; 99,1]	0,0300
≥ 100.000/mm ³	19/29 (65,5) [45,7; 82,1]	12/30 (40,0) [22,7; 59,4]	2,85 [0,99; 8,21]	1,64 [0,98; 2,73]	25,5 [-2,5; 53,5]	0,0692
a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. c: Die Subgruppenanalyse zu EK-Transfusionen dient der Erfassung der Krankheitsschwere in der Indikation PNH. Es handelt sich dabei um die Transfusionen innerhalb von 12 Monaten vor Baseline (Tag -28). Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Detalldarstellung der UE nach SOC und PT

Anhang 4-G Tabelle 70: Nicht-signifikante Subgruppenanalysen für den Endpunkt
*Unerwünschte Ereignisse – Jegliche UE nach SOC und PT mit einer Inzidenz ≥ 10 % in
 mindestens einem Studienarm – SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%) [95 %-KI]		OR ^b [95 %-KI]	RR ^b [95 %-KI]	RD ^b [95 %-KI]	p-Wert ^b
Datenschnitt 24.02.2020						
Alter (p = 0,1624)						
≤ 65 Jahre	4/31 (12,9) [3,6; 29,8]	14/32 (43,8) [26,4; 62,3]	0,19 [0,05; 0,67]	0,29 [0,11; 0,80]	-30,8 [-54,9; -6,8]	0,0111
> 65 Jahre	3/10 (30,0) [6,7; 65,2]	2/7 (28,6) [3,7; 71,0]	1,07 [0,13; 8,98]	1,05 [0,23; 4,73]	1,4 [-54,6; 57,5]	1,0000
Geschlecht (p = 0,7744)						
Weiblich	5/27 (18,5) [6,3; 38,1]	9/22 (40,9) [20,7; 63,6]	0,33 [0,09; 1,19]	0,45 [0,18; 1,16]	-22,4 [-51,7; 7,0]	0,1161
Männlich	2/14 (14,3) [1,8; 42,8]	7/17 (41,2) [18,4; 67,1]	0,24 [0,04; 1,41]	0,35 [0,09; 1,41]	-26,9 [-63,1; 9,3]	0,1317
EK-Transfusionen (p = 0,9708)^c						
< 4	3/20 (15,0) [3,2; 37,9]	6/16 (37,5) [15,2; 64,6]	0,29 [0,06; 1,44]	0,40 [0,12; 1,35]	-22,5 [-56,5; 11,5]	0,1461
≥ 4	4/21 (19,0) [5,4; 41,9]	10/23 (43,5) [23,2; 65,5]	0,31 [0,08; 1,20]	0,44 [0,16; 1,19]	-24,4 [-55,3; 6,4]	0,1112
Region (p = 0,8907)						
Europa	4/25 (16,0) [4,5; 36,1]	7/19 (36,8) [16,3; 61,6]	0,33 [0,08; 1,35]	0,43 [0,15; 1,27]	-20,8 [-51,5; 9,8]	0,1639
Rest der Welt	3/16 (18,8) [4,0; 45,6]	9/20 (45,0) [23,1; 68,5]	0,28 [0,06; 1,31]	0,42 [0,13; 1,29]	-26,3 [-60,9; 8,4]	0,1566
Thrombozytenzahl zum Screening (p = 0,2390)						
< 100.000/mm ³	2/12 (16,7) [2,1; 48,4]	6/9 (66,7) [29,9; 92,5]	0,10 [0,01; 0,78]	0,25 [0,07; 0,96]	-50,0 [-97,0; -3,0]	0,0318
≥ 100.000/mm ³	5/29 (17,2) [5,8; 35,8]	10/30 (33,3) [17,3; 52,8]	0,42 [0,12; 1,42]	0,52 [0,20; 1,33]	-16,1 [-41,2; 9,1]	0,2326
a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. c: Die Subgruppenanalyse zu EK-Transfusionen dient der Erfassung der Krankheitsschwere in der Indikation PNH. Es handelt sich dabei um die Transfusionen innerhalb von 12 Monaten vor Baseline (Tag -28). Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Anhang 4-G Tabelle 71: Nicht-signifikante Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse – Jegliche UE nach SOC und PT mit einer Inzidenz ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm –SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen*

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%) [95 %-KI]		OR ^b [95 %-KI]	RR ^b [95 %-KI]	RD ^b [95 %-KI]	p-Wert ^b
Datenschnitt 24.02.2020						
Alter (p = 0,8873)						
≤ 65 Jahre	11/31 (35,5) [19,2; 54,6]	5/32 (15,6) [5,3; 32,8]	2,97 [0,89; 9,91]	2,27 [0,89; 5,78]	19,9 [-4,3; 44,1]	0,0879
> 65 Jahre	5/10 (50,0) [18,7; 81,3]	2/7 (28,6) [3,7; 71,0]	2,50 [0,32; 19,53]	1,75 [0,47; 6,58]	21,4 [-36,3; 79,2]	0,6221
Geschlecht (p = 0,7954)						
Weiblich	10/27 (37,0) [19,4; 57,6]	4/22 (18,2) [5,2; 40,3]	2,65 [0,70; 10,07]	2,04 [0,74; 5,61]	18,9 [-9,6; 47,3]	0,2074
Männlich	6/14 (42,9) [17,7; 71,1]	3/17 (17,6) [3,8; 43,4]	3,50 [0,68; 17,96]	2,43 [0,74; 8,00]	25,2 [-12,9; 63,4]	0,2329
EK-Transfusionen (p = 0,9911)^c						
< 4	8/20 (40,0) [19,1; 63,9]	3/16 (18,8) [4,0; 45,6]	2,89 [0,62; 13,50]	2,13 [0,67; 6,76]	21,3 [-13,1; 55,6]	0,2767
≥ 4	8/21 (38,1) [18,1; 61,6]	4/23 (17,4) [5,0; 38,8]	2,92 [0,73; 11,76]	2,19 [0,77; 6,22]	20,7 [-9,8; 51,2]	0,1791
Thrombozytenzahl zum Screening (p = 0,1770)						
< 100.000/mm ³	4/12 (33,3) [9,9; 65,1]	3/9 (33,3) [7,5; 70,1]	1,00 [0,16; 6,25]	1,00 [0,29; 3,39]	0,0 [-50,5; 50,5]	1,0000
≥ 100.000/mm ³	12/29 (41,4) [23,5; 61,1]	4/30 (13,3) [3,8; 30,7]	4,59 [1,27; 16,60]	3,10 [1,13; 8,52]	28,0 [3,0; 53,1]	0,0204
a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. c: Die Subgruppenanalyse zu EK-Transfusionen dient der Erfassung der Krankheitsschwere in der Indikation PNH. Es handelt sich dabei um die Transfusionen innerhalb von 12 Monaten vor Baseline (Tag -28). Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

UE von besonderem Interesse

Anhang 4-G Tabelle 72: Nicht-signifikante Subgruppenanalysen für den Endpunkt
Unerwünschte Ereignisse – UE von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Jegliche UE

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%) [95 %-KI]		OR ^b [95 %-KI]	RR ^b [95 %-KI]	RD ^b [95 %-KI]	p-Wert ^b
Datenschnitt 24.02.2020						
Alter (p = 0,5155)						
≤ 65 Jahre	10/31 (32,3) [16,7; 51,4]	8/32 (25,0) [11,5; 43,4]	1,43 [0,48; 4,29]	1,29 [0,59; 2,84]	7,3 [-18,2; 32,7]	0,5850
> 65 Jahre	2/10 (20,0) [2,5; 55,6]	2/7 (28,6) [3,7; 71,0]	0,63 [0,07; 5,97]	0,70 [0,13; 3,85]	-8,6 [-62,4; 45,2]	1,0000
Geschlecht (p = 0,3676)						
Weiblich	9/27 (33,3) [16,5; 54,0]	5/22 (22,7) [7,8; 45,4]	1,70 [0,47; 6,10]	1,47 [0,57; 3,74]	10,6 [-18,5; 39,7]	0,5304
Männlich	3/14 (21,4) [4,7; 50,8]	5/17 (29,4) [10,3; 56,0]	0,65 [0,13; 3,40]	0,73 [0,21; 2,53]	-8,0 [-45,0; 29,0]	0,6980
EK-Transfusionen (p = 0,4955)^c						
< 4	6/20 (30,0) [11,9; 54,3]	3/16 (18,8) [4,0; 45,6]	1,86 [0,38; 9,00]	1,60 [0,47; 5,42]	11,3 [-22,1; 44,6]	0,7003
≥ 4	6/21 (28,6) [11,3; 52,2]	7/23 (30,4) [13,2; 52,9]	0,91 [0,25; 3,35]	0,94 [0,38; 2,35]	-1,9 [-33,4; 29,7]	1,0000
Region (p = 0,1843)						
Europa	8/25 (32,0) [14,9; 53,5]	3/19 (15,8) [3,4; 39,6]	2,51 [0,56; 11,16]	2,03 [0,62; 6,63]	16,2 [-13,0; 45,4]	0,3006
Rest der Welt	4/16 (25,0) [7,3; 52,4]	7/20 (35,0) [15,4; 59,2]	0,62 [0,14; 2,66]	0,71 [0,25; 2,02]	-10,0 [-45,4; 25,4]	0,7182
Thrombozytenzahl zum Screening (p = 0,6594)						
< 100.000/mm ³	4/12 (33,3) [9,9; 65,1]	2/9 (22,2) [2,8; 60,0]	1,75 [0,24; 12,64]	1,50 [0,35; 6,46]	11,1 [-36,7; 58,9]	0,6594
≥ 100.000/mm ³	8/29 (27,6) [12,7; 47,2]	8/30 (26,7) [12,3; 45,9]	1,05 [0,33; 3,30]	1,03 [0,45; 2,39]	0,9 [-25,2; 27,0]	1,0000
a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten.						
b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe.						
c: Die Subgruppenanalyse zu EK-Transfusionen dient der Erfassung der Krankheitsschwere in der Indikation PNH. Es handelt sich dabei um die Transfusionen innerhalb von 12 Monaten vor Baseline (Tag -28).						
Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9].						
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Anhang 4-G Tabelle 73: Nicht-signifikante Subgruppenanalysen für den Endpunkt
Unerwünschte Ereignisse – UE von besonderem Interesse – Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Milde UE

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%) [95 %-KI]		OR ^b [95 %-KI]	RR ^b [95 %-KI]	RD ^b [95 %-KI]	p-Wert ^b
Datenschnitt 24.02.2020						
Alter (p = 0,6635)						
≤ 65 Jahre	9/31 (29,0) [14,2; 48,0]	4/32 (12,5) [3,5; 29,0]	2,86 [0,78; 10,54]	2,32 [0,80; 6,77]	16,5 [-6,3; 39,4]	0,1289
> 65 Jahre	2/10 (20,0) [2,5; 55,6]	1/7 (14,3) [0,4; 57,9]	1,50 [0,11; 10,68]	1,40 [0,16; 12,60]	5,7 [-42,3; 53,7]	1,0000
Geschlecht (p = 0,8314)						
Weiblich	8/27 (29,6) [13,8; 50,2]	3/22 (13,6) [2,9; 34,9]	2,67 [0,61; 11,61]	2,17 [0,65; 7,23]	16,0 [-10,5; 42,5]	0,3028
Männlich	3/14 (21,4) [4,7; 50,8]	2/17 (11,8) [1,5; 36,4]	2,05 [0,29; 14,39]	1,82 [0,35; 9,42]	9,7 [-23,2; 42,6]	0,6358
Thrombozytenzahl zum Screening (p = 0,3943)						
< 100.000/mm ³	3/12 (25,0) [5,5; 57,2]	2/9 (22,2) [2,8 60,0]	1,17 [0,15; 9,01]	1,13 [0,23; 60,0]	2,8 [-43,5; 49,1]	1,0000
≥ 100.000/mm ³	8/29 (27,6) [12,7; 47,2]	3/30 (10,0) [2,1; 26,5]	3,43 [0,81; 14,53]	2,76 [0,81; 9,39]	17,6 [-5,3; 40,5]	0,1042
a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Anhang 4-G Tabelle 74: Nicht-signifikante Subgruppenanalysen für den Endpunkt
*Unerwünschte Ereignisse – UE von besonderem Interesse – Reaktionen an der Injektions-
 stelle – Jegliche UE*

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a [95 %-KI]		OR ^b [95 %-KI]	RR ^b [95 %-KI]	RD ^b [95 %-KI]	p- Wert ^b
Datenschnitt 24.02.2020						
Alter (p = 0,5096)						
≤ 65 Jahre	10/31 (32,3) [16,7; 51,4]	1/32 (3,1) [0,1; 16,2]	14,76 [1,76; 124,09]	10,32 [1,40; 75,92]	29,1 [8,4; 49,8]	0,0027
> 65 Jahre	5/10 (50,0) [18,7; 81,3]	0/7 (0,0) [0,0; 41,0]	15,00 [0,68; 332,00]	8,00 [0,51; 124,90]	50,0 [6,9; 93,1]	0,0441
Geschlecht (p = 0,2510)						
Weiblich	10/27 (37,0) [19,4; 57,6]	0/22 (0,0) [0,0; 15,4]	27,00 [1,48; 493,16]	17,25 [1,07; 278,86]	37,0 [14,7; 59,4]	0,0011
Männlich	5/14 (35,7) [12,8; 64,9]	1/17 (5,9) [0,1; 28,7]	8,89 [0,89; 88,40]	6,07 [0,80; 46,10]	29,8 [-4,2; 63,8]	0,0671
a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Anhang 4-G Tabelle 75: Nicht-signifikante Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse – UE von besonderem Interesse – Reaktionen an der Injektionsstelle – Milde UE*

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Ecilizumab	Pegcetacoplan vs. Ecilizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a [95 %-KI]		OR ^b [95 %-KI]	RR ^b [95 %-KI]	RD ^b [95 %-KI]	p-Wert ^b
Datenschnitt 24.02.2020						
Alter (p = 0,5096)						
≤ 65 Jahre	10/31 (32,3) [16,7; 51,4]	1/32 (3,1) [0,1; 16,2]	14,76 [1,76; 124,09]	10,32 [1,40; 75,92]	29,1 [8,4; 49,8]	0,0027
> 65 Jahre	5/10 (50,0) [18,7; 81,3]	0/7 (0,0) [0,0; 41,0]	15,00 [0,68; 332,00]	8,00 [0,51; 124,90]	50,0 [6,9; 93,1]	0,0441
Geschlecht (p = 0,2510)						
Weiblich	10/27 (37,0) [19,4; 57,6]	0/22 (0,0) [0,0; 15,4]	27,00 [1,48; 493,16]	17,25 [1,07; 278,86]	37,0 [14,7; 59,4]	0,0011
Männlich	5/14 (35,7) [12,8; 64,9]	1/17 (5,9) [0,1; 28,7]	8,89 [0,89; 88,40]	6,07 [0,80; 46,10]	29,8 [-4,2; 63,8]	0,0671
a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensierte Daten. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Anhang 4-G Tabelle 76: Nicht-signifikante Subgruppenanalysen für den Endpunkt *Unerwünschte Ereignisse – Anzahl an Patienten mit Hospitalisierungen*

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Ecilizumab	Pegcetacoplan vs. Ecilizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N ^a (%) [95 %-KI]		OR ^b [95 %-KI]	RR ^b [95 %-KI]	RD ^b [95 %-KI]	p-Wert ^b
Datenschnitt 24.02.2020						
Alter (p = 0,2191)						
≤ 65 Jahre	6/31 (19,4) [7,5; 37,5]	4/32 (12,5) [3,5; 29,0]	1,68 [0,42; 6,65]	1,55 [0,48; 4,96]	6,9 [-14,3; 28,1]	0,5092
> 65 Jahre	1/10 (10,0) [0,3; 44,5]	2/7 (28,6) [3,7; 71,0]	0,28 [0,02; 3,88]	0,35 [0,04; 3,15]	-18,6 [-60,0; 31,9]	0,5368
EK-Transfusionen (p = 0,7877)^c						
< 4	2/20 (10,0) [1,2; 31,7]	1/16 (6,3) [0,2; 30,2]	1,67 [0,14; 20,23]	1,60 [0,16; 16,10]	3,8 [-19,6; 27,1]	1,0000
≥ 4	5/21 (23,8) [8,2; 47,2]	5/23 (21,7) [7,5; 43,7]	1,13 [0,27; 4,61]	1,10 [0,37; 4,61]	2,1 [-27,3; 31,4]	1,0000

PEGASUS (APL2-302)	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan vs. Eculizumab			
	Patienten mit Ereignis n/N^a (%) [95 %-KI]		OR^b [95 %-KI]	RR^b [95 %-KI]	RD^b [95 %-KI]	p- Wert^b
Thrombozytenzahl zum Screening (p = 0,0822)						
< 100.000/mm ³	3/12 (25,0) [5,5; 57,2]	0/9 (0,0) [0,2; 30,2]	7,00 [0,32; 154,87]	5,38 [0,31; 92,73]	25,0 [-9,2; 59,2]	0,2286
≥ 100.000/mm ³	4/29 (13,8) [3,9; 31,7]	6/30 (20,0) [7,7; 38,6]	0,64 [0,16; 2,55]	0,69 [0,22; 2,19]	-6,2 [-28,6; 16,2]	0,7306
a: Analysepopulation: ITT-Population, unzensurierte Daten. b: OR, RR und RD (inkl. p-Wert) berechnet mittels exaktem Fisher's Test. Für OR und RR wird das zweiseitige 95 %-Wald-KI dargestellt, für RD das zweiseitige 95 %-KI nach Newcombe. c: Die Subgruppenanalyse zu EK-Transfusionen dient der Erfassung der Krankheitsschwere in der Indikation PNH. Es handelt sich dabei um die Transfusionen innerhalb von 12 Monaten vor Baseline (Tag -28). Quelle: Nachberechnungsdokument 2021 [9]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						