

Nutzenbewertung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

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

Wirkstoff: Pegcetacoplan

Datum der Veröffentlichung: 1. Juli 2022

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	5
Hintergrund	6
1 Fragestellung	7
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien	8
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	8
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie	9
2.3 Endpunkte	15
2.3.1 Mortalität	16
2.3.2 Morbidität	16
2.3.3 Lebensqualität	23
2.3.4 Sicherheit	24
2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte	26
2.4 Statistische Methoden	27
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	31
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie	34
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	34
3.2 Mortalität	38
3.3 Morbidität	38
3.3.1 Transfusionsfreiheit (ergänzend)	38
3.3.2 FACIT-Fatigue	38
3.3.3 EORTC QLQ-C30: Symptomskalen (ergänzend)	39
3.3.4 Thrombotische und kardiovaskuläre Ereignisse	43
3.3.5 Hospitalisierungen (ergänzend)	44
3.4 Lebensqualität	45
3.4.1 LASA	45
3.4.2 EORTC QLQ-C30: Funktionsskalen und Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand/Lebensqualität (ergänzend)	46
3.5 Sicherheit	49
3.6 Subgruppenanalysen	57
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse	58
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Pegcetacoplan	58
4.2 Design und Methodik der Studie PEGASUS	58
4.3 Mortalität	61
4.4 Morbidität	61
4.5 Lebensqualität	63
4.6 Sicherheit	64
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	67
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	68
Referenzen	71
Anhang	73

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht über die Studienbasis.....	8
Tabelle 2:	Charakterisierung der Studie PEGASUS.....	9
Tabelle 3:	Charakterisierung der Intervention in der Studie PEGASUS.....	13
Tabelle 4:	Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie PEGASUS ..	14
Tabelle 5:	Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie PEGASUS	15
Tabelle 6:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie PEGASUS.....	27
Tabelle 7:	Verzerrungspotential der RCP der Studie PEGASUS	31
Tabelle 8:	Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der RCP der Studie PEGASUS.....	32
Tabelle 9:	Allgemeine Angaben; Studie PEGASUS.....	34
Tabelle 10:	Charakterisierung der Studienpopulation zu Beginn der Run-In-Periode; Studie PEGASUS	34
Tabelle 11:	Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation; Studie PEGASUS.....	36
Tabelle 12:	Häufige Begleitmedikationen während der RCP der Studie PEGASUS	37
Tabelle 13:	Transfusionsfreiheit während der 16-wöchigen RCP; Studie PEGASUS	38
Tabelle 14:	FACIT-Fatigue: Veränderung von Baseline in der Studie PEGASUS.....	39
Tabelle 15:	EORTC QLQ-C30-Symptomskalen: Veränderung von Baseline in der Studie PEGASUS.....	40
Tabelle 16:	Thrombotische Ereignisse in der Studie PEGASUS.....	43
Tabelle 17:	Kardiovaskuläre Ereignisse in der Studie PEGASUS	44
Tabelle 18:	Hospitalisierungen in der Studie PEGASUS.....	44
Tabelle 19:	LASA-Einzelskalen: Veränderung von Baseline in der Studie PEGASUS.....	45
Tabelle 20:	EORTC QLQ-C30-Funktionsskalen und Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand/Lebensqualität: Veränderung von Baseline in der Studie PEGASUS	47
Tabelle 21:	Zusammenfassung der UE in der Studie PEGASUS	50
Tabelle 22:	Zusammenfassung der UE ohne krankheitsbedingte Ereignisse in der Studie PEGASUS.....	50
Tabelle 23:	UE jeglichen Schweregrades mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ unter Kombinationstherapie während der Run-In-Periode der Studie PEGASUS.....	51
Tabelle 24:	UE jeglichen Schweregrades mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ während der RCP der Studie PEGASUS	51
Tabelle 25:	UE jeglichen Schweregrades mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ während der OLP (Woche 17-48) im Pegcetacoplan-Arm der Studie PEGASUS.....	53
Tabelle 26:	Schwere UE mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ während der RCP der Studie PEGASUS	54

Tabelle 27:	Schwere UE mit einer Inzidenz ≥ 5 % während der OLP (Woche 17-48) im Pegcetacoplan-Arm der Studie PEGASUS.....	54
Tabelle 28:	Schwerwiegende UE mit einer Inzidenz ≥ 5 % während der RCP der Studie PEGASUS.....	54
Tabelle 29:	Schwerwiegende UE mit einer Inzidenz ≥ 5 % während der OLP (Woche 17-48) im Pegcetacoplan-Arm der Studie PEGASUS.....	55
Tabelle 30:	UE von besonderem Interesse während der Run-In-Periode der Studie PEGASUS	55
Tabelle 31:	UE von besonderem Interesse während der RCP der Studie PEGASUS	56
Tabelle 32:	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der RCP der Studie PEGASUS	68
Tabelle 34:	Veränderung im Hämoglobin; Studie PEGASUS.....	73

Abkürzungsverzeichnis

AA	aplastische Anämie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AWG	Anwendungsgebiet
BMI	Body Mass Index
EK	Erythrozytenkonzentrat
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPAR	European Public Assessment Report
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
Hb	Hämoglobin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
KI	Konfidenzintervall
LASA	Linear Analog Scale Assessment
LDH	Laktatdehydrogenase
LLN	Lower Limit of Normal
MACE	Major Adverse Cardiac Events
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MMRM	gemischtes Modell für wiederholte Messungen
MW	Mittelwert
N	Anzahl
PNH	paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
PT	Preferred Term
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core 30
RCP	randomisiert kontrollierte Periode
SAP	statistischer Analyseplan
s. c.	subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEAE	Treatment emergent adverse events
UE	unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

Hintergrund

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

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

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V).

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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Pegcetacoplan in seiner Sitzung am 28. Juni 2022 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

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

Die Nutzenbewertung wird am 1. Juli 2022 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzen.

1 Fragestellung

Pegcetacoplan (Aspaveli®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die Bewertung von Pegcetacoplan bezieht sich auf folgende Indikation [14]:

Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind.

Pegcetacoplan wird als subkutane (s. c.) Infusion angewendet. Gemäß Fachinformation beträgt die zugelassene Dosierung 1.080 mg zweimal wöchentlich. Die zweimal wöchentliche Dosis muss an Tag 1 und Tag 4 jeder Behandlungswoche verabreicht werden. Es wird empfohlen, die Behandlung lebenslang fortzusetzen, es sei denn, ein Absetzen dieses Arzneimittels ist klinisch angezeigt.

Bei der Umstellung von einem C5-Inhibitor auf Pegcetacoplan wird Pegcetacoplan in den ersten 4 Wochen zusätzlich zur aktuellen Dosis des C5-Inhibitors verabreicht, um das Risiko für eine Hämolyse bei abruptem Absetzen der Behandlung zu minimieren. Nach 4 Wochen erfolgt die Absetzung des C5-Inhibitors und die Behandlung mit Pegcetacoplan wird als Monotherapie fortgesetzt.

Dosisanpassung

Das Dosierungsschema kann bei einem Laktatdehydrogenase (LDH)-Spiegel von mehr als dem 2-fachen der oberen Normgrenze auf 1.080 mg Pegcetacoplan alle 3 Tage geändert werden (z. B. Tag 1, Tag 4, Tag 7, Tag 10, Tag 13 usw.). Im Falle einer Dosiserhöhung sollte der LDH-Spiegel über mindestens 4 Wochen zweimal wöchentlich kontrolliert werden.

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studien-name	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des ZN erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
Studien zum Wirkstoff Pegcetacoplan				
APL2_302 (PEGASUS) ¹⁾	Ja	Ja	Ja	-
APL2_202 ²⁾	Ja	Nein	Nein	Offene, unkontrollierte Phase 2a-Studie zur Untersuchung von Pegcetacoplan bei PNH <ul style="list-style-type: none"> • Studienpopulation abweichend vom AWG: Ausschluss von Personen mit vorheriger Eculizumab-Behandlung • nicht FI-konforme Intervention: 270 mg/d Pegcetacoplan • Unkontrollierte Kohortenstudie mit N = 4
APL2_204 ²⁾	Ja	Nein	Nein	Offene Phase 1b-Studie zur Untersuchung von Pegcetacoplan bei PNH <ul style="list-style-type: none"> • Studienpopulation abweichend vom AWG: Ausschluss von Personen mit vorheriger Eculizumab-Behandlung • nicht FI-konforme Intervention: <ul style="list-style-type: none"> ○ Kohorte 1: 180mg/d (N = 3) ○ Kohorte 2: 270mg/d (N = 20)
APL_CP0514	Nein ³⁾	Nein	Nein	Offene Phase 1-Studie zur Untersuchung von Pegcetacoplan bei PNH ⁴⁾ <ul style="list-style-type: none"> • nicht FI-konforme Intervention <ul style="list-style-type: none"> ○ Kohorte 1: Einzeldosis von 25 mg an Tag 1 plus nachfolgend nach 28 Tage 5 mg/d für 28 Tage (N = 2) ○ Kohorte 2: Einzeldosis von 50 mg an Tag 1 plus nachfolgend 30mg/d für 28 Tage (N = 2) ○ Kohorte 3: 180 mg/d für 28 Tage (N = 2) ○ Kohorte 4: 270 mg/d für bis zu 729 Tage mit optionaler Dosisescalation auf 360 mg/d nach Tag 28 (N = 6)
APL2_307	Ja	Nein	Nein	Offene, nicht-randomisierte, multizentrische Extensionsstudie zur Bewertung der Langzeitsicherheit und -Wirksamkeit von Pegcetacoplan bei PNH (Einschluss von Personen, die eine vorangegangene Pegcetacoplan-Studie abgeschlossen haben)

Studienname	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des ZN erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
				<ul style="list-style-type: none"> • Noch keine Studienergebnisse vorliegend (für August 2022 erwartet) • Unkontrollierte Daten von bis zu 48 Wochen Beobachtungszeit für Wirksamkeit und von bis zu 2 Jahren für Sicherheit
APL2_308 (PRINCE)	Ja	Nein	Nein	multizentrische, offene, randomisiert kontrollierte Phase 3-Studie zur Untersuchung von Pegcetacoplan bei PNH <ul style="list-style-type: none"> • Studienpopulation abweichend vom AWG: Ausschluss von Personen, die innerhalb der letzten 3 Monate mit einem C5-Inhibitor behandelt wurden

¹⁾ Pivotal Studie gemäß EPAR

²⁾ Supportive Studie gemäß EPAR

³⁾ Für diese Studie liegen dem pU keine Studienunterlagen vor.

⁴⁾ Informationen basieren auf dem EPAR und Angaben im Studienregister

Abkürzungen: AWG: Anwendungsgebiet; EPAR: European Public Assessment Report; PNH: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; ZN: Zusatznutzen

Zur Nutzenbewertung von Pegcetacoplan herangezogene Dokumente

- Dossier zur Nutzenbewertung von Pecetacoplan des pU [15]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [8]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie APL2_302 (PEGASUS) [1,2] sowie Zusatzauswertungen der Studie für das Dossier [16]

2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie

Die Nutzenbewertung für Pecetacoplan basiert auf der Zulassungsstudie APL2_302 (= PEGASUS). Die Studie einschließlich der Intervention werden in den Tabellen 2-4 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie PEGASUS

Charakteristikum	Beschreibung
Design und Studienablauf	PEGASUS ist eine multizentrische, offene, randomisiert kontrollierte Phase 3-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pegcetacoplan im Vergleich zu Eculizumab bei Patientinnen und Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die mit Eculizumab vorbehandelt sind und trotzdem einen Hb-Wert < 10,5 g/dl aufweisen.
	Studienperioden Die Studie umfasst folgende Studienperioden (siehe Abbildung 1): <ul style="list-style-type: none"> • 8-wöchige Screeningperiode • 52-wöchige Behandlungsperiode

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • 12-wöchiges Follow-Up <p>Behandlungsperiode Die Behandlungsperiode gliedert sich in 3 Teile:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Run-In-Periode (Tag -28 bis ≤ Tag -1): <ul style="list-style-type: none"> ○ Behandlung aller Studienteilnehmenden mit Pegcetacoplan zweimal wöchentlich zusätzlich zur gegenwärtigen Eculizumab-Behandlung 2. Offene randomisiert kontrollierte Periode (RCP, Tag 1 bis Woche 16): <ul style="list-style-type: none"> ○ Randomisierung zur Pegcetacoplan- oder Eculizumab-Monotherapie stratifiziert nach folgenden Faktoren: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anzahl an Erythrozytenkonzentrat (EK)-Transfusionen innerhalb von 12 Monaten vor Tag -28 (< 4; ≥ 4) ▪ Thrombozytenzahl zum Screening (< 100.000; ≥ 100.000) ○ Erhebungen zur Wirksamkeit und Sicherheit zu Woche 1, 2, 4, 6, 8, 12 u. 16. 3. Unkontrollierte Open-label-Pegcetacoplan-Behandlungsperiode (Woche 17 bis Woche 48) <ul style="list-style-type: none"> ○ Behandlung aller Studienteilnehmenden mit Pegcetacoplan ○ Erhebungen zur Wirksamkeit und Sicherheit zu Woche 17, 18, 20, 22 und 24 sowie nachfolgend alle 4 Wochen bis Woche 48. <p>Nach Abschluss des 52-wöchigen Behandlungsperiode (Woche 48) wurde den Studienteilnehmenden die Teilnahme an einer Open-Label-Extensionsstudie (APL2_307) angeboten. Bei Personen mit Teilnahme an der Open-Label-Extensionsstudie konnte auf das Follow-Up verzichtet werden.</p> <p>Das Ende der Studie war als der Zeitpunkt definiert, an dem der/die letzte Patient/in entweder die Studiervisite zu Woche 48 abgeschlossen hatte und in die Extensionsstudie aufgenommen wurde oder bei Nichtteilnahme an der Extensionsstudie die Studiervisite zu Woche 60 absolviert hatte. Die Studie ist beendet.</p>
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 18 Jahre • Primäre PNH-Diagnose bestätigt durch hochsensitive Durchflusszytometrie • Unter Eculizumab-Behandlung mit einer Dosierung, die seit mind. 3 Monate vor dem Screening stabil ist • Hb-Wert < 10,5 g/dl zum Screening • Retikulozytenzahl > 1x ULN zum Screening • Thrombozytenzahl > 50.000/mm³ zum Screening • Absolute Neutrophilenzahl > 500/mm³ zum Screening • Impfungen gegen Neisseria meningitidis Typ A, C, W, Y und B, Streptococcus pneumoniae und Haemophilus influenzae Typ B innerhalb von 2 Jahren vor Tag 1 der Behandlung oder innerhalb von 14 Tagen nach Beginn der Pegcetacoplan-Behandlung (ausgenommen nachgewiesene Impf-Non-Responder) • Body Mass Index <35,0 kg/m². <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktive bakterielle Infektion, die nicht innerhalb von einer Woche nach Tag -28 (erste Pegcetacoplan-Dosis) abgeklungen war • Substitution von Eisen, Folsäure, Vitamin B12 oder Erythropoietin, außer die Dosis war 4 Wochen vor dem Screening stabil • Hereditärer Komplementmangel • Knochenmarkstransplantation in der Anamnese • Überempfindlichkeit oder idiosynkratische Reaktion auf Komponenten des s. c. verabreichten Studienarzneimittels in der Anamnese.

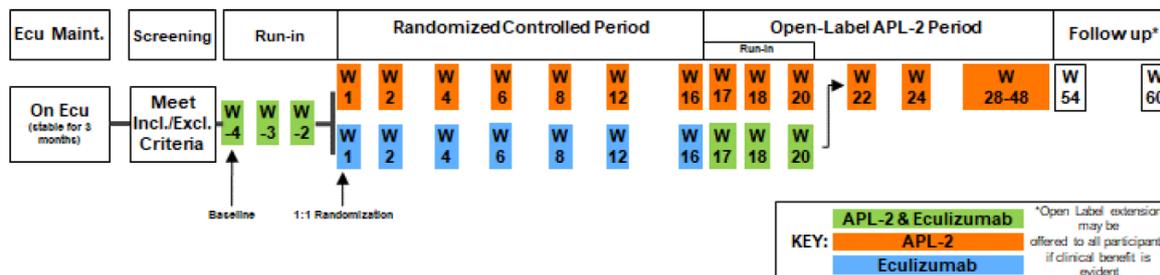
Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Anamnese oder Familienanamnese folgender kardialer Ereignisse: langes QT-Syndrom oder Torsade-de-Pointes, ungeklärte Synkope oder Synkope aufgrund einer unkorrigierten kardialen Ätiologie. Familienanamnese eines plötzlichen Herztods. • Herzinfarkt, Bypass-Transplantation der Koronararterien, Stent in Koronar- oder Hirnarterie und/oder Angioplastie, Schlaganfall, Herzoperation, Hospitalisierung für kongestives Herzversagen innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening oder Angina Pectoris Klasse > 2 oder Herzinsuffizienz NYHA-Klasse > 2. • Korrigiertes QT-Intervall anhand Fridericia-Formel > 470 ms, PR-Intervall > 280 ms • AV-Block 2. Grades Typ Mobitz II, 2:1-AV-Block, hochgradiger AV-Block oder voll-ständiger Herzblock (außer Teilnehmende hatten einen implantierten Herzschrittmacher oder implantierbaren Herzdefibrillator mit zusätzlicher Schrittmacher-Funktion) • Anwendung von Klasse 1 oder Klasse 3 Antiarrhythmika, Arsen, Methadon, Ondansetron oder Pentamidin zum Screening • Anwendung anderer QTc-Intervall-verlängernder Substanzen in stabiler Dosierung weniger als 3 Wochen vor Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation. • Anwendung von Ciprofloxacin, Erythromycin oder Azithromycin zur Prophylaxe weniger als eine Woche vor Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation (wiederholtes EKG nach einer Woche der prophylaktischen Gabe von Antibiotika mit QTcF < 470 ms)
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	<p>Run-In-Periode: N = 80</p> <p>Randomisiert zu Pegcetacoplan: N = 41</p> <p>Randomisiert zu Eculizumab: N = 39</p>
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>44 Studienzentren in 11 Ländern (Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien; Japan, Kanada, Russland, Spanien, Südkorea, USA)</p> <p>Studienzeitraum</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening erste/r Patient/in: 14.06.2018 • Woche 16-Visite letzte/r Patient/in: 14.11.2019 • Letzte Studienvisite letzte/r Patient/in: 13.08.2020 <p>Datenschnitte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primärer Datenschnitt vom 24.12.2019 (laut Angabe im CSR vom 15.05.2020 zur Auswertung der 16-Wochen-Daten der RCP) bzw. 24.02.2020 (laut Angabe im Dossier des pU) • Zweiter Datenschnitt vom 23.09.2020 (Daten bis Woche 32, nicht präspezifiziert) • Finaler Datenschnitt vom 06.11.2020 (Daten bis Woche 48 und Follow-Up, abgebildet im CSR vom 01.04.2021)
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primärer Endpunkt Veränderung des Hämoglobinwertes von Baseline bis Woche 16¹⁾</p> <p>Sekundäre Endpunkte Zentrale sekundäre Wirksamkeitsempunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Transfusionsfreiheit während der RCP • Veränderung der Retikulozytenzahl von Baseline bis Woche 16¹⁾ • Veränderung des LDH-Wertes von Baseline bis Woche 16¹⁾

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores von Baseline bis Woche 16¹⁾ <p>Weitere sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hb-Ansprechen in Abwesenheit von Transfusionen¹⁾ • Retikulozytenzahl-Normalisierung in Abwesenheit von Transfusionen • Hb-Wert-Normalisierung in Abwesenheit von Transfusionen • Veränderung des indirekten Bilirubin-Wertes von Baseline bis Woche 16¹⁾ • Veränderung des Haptoglobin-Wertes von Baseline bis Woche 16¹⁾ • Veränderung des LASA-Scores von Baseline bis Woche 16¹⁾ • Veränderung des EORTC QLQ-C30 Scores von Baseline bis Woche 16¹⁾ • Anzahl an transfundierten EK-Einheiten während der RCP (Tag 1 bis Woche 16 und Woche 4 bis Woche 16) • Veränderung des Hb-Wertes von Baseline bis Woche 48 und Veränderung des Hb-Wertes von Woche 17 bis Woche 48 • Veränderung der absoluten Retikulozytenzahl von Baseline bis Woche 48 und Veränderung von Woche 17 bis Woche 48 • Veränderung des LDH-Wertes von Baseline bis Woche 48 und Veränderung von Woche 17 bis Woche 48 • Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores von Baseline bis Woche 48 und Veränderung von Woche 17 bis Woche 48 • Veränderung des LASA-Scores von Baseline bis Woche 48 und Veränderung von Woche 17 bis Woche 48 • Veränderung des EORTC QLQ-C30 Scores von Baseline bis Woche 48 und von Woche 17 bis Woche 48 • Anzahl der während der Open-Label-Behandlungsperiode transfundierten EK-Einheiten • Pharmakokinetik • Pharmakodynamik • Sicherheitsendpunkte (UE, thromboembolische Ereignisse, Laborparameter, EKG)
Subgruppenanalysen	<p>Für den primären und die zentralen sekundären Endpunkte waren folgende Subgruppenanalysen präspezifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl an EK-Transfusionen innerhalb von 12 Monaten vor Tag -28 (< 4; ≥ 4) • Thrombozytenzahl zum Screening (< 100.000; ≥ 100.000) • Geschlecht • Ethnizität • Alter (≤ 65 Jahre; > 65 Jahre)

¹⁾ Die Daten vor der RCP gingen nicht in die Analyse ein.

Abkürzungen: CSR: Clinical study report; EK: Erythrozytenkonzentrat; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; LASA: Linear Analog Scale Assessment; LDH: Laktatdehydrogenase; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; RCP: randomisiert kontrollierte Periode; SAP: statistischer Analyseplan; UE: unerwünschte Ereignisse

Abbildung zum Studienverlauf



Note: APL-2 = pegcetacoplan.

Abbildung: Schematische Darstellung des Studienablaufs der Studie PEGASUS

Charakterisierung der Intervention

Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention in der Studie PEGASUS

Intervention	Kontrolle
Run-In-Periode	
<ul style="list-style-type: none"> Behandlung mit 1.080 mg Pegcetacoplan s. c., zweimal wöchentlich für 4 Wochen Fortsetzung der gegenwärtigen Eculizumab-Behandlung (wie verschrieben [Applikation i.R. alle 14 Tage], unabhängig von den Studienvisiten und dem Pegcetacoplan-Behandlungsschema; intravenöse Gabe) 	
Offene randomisiert kontrollierte Behandlungsperiode¹⁾	
Pegcetacoplan-Monotherapie <ul style="list-style-type: none"> Behandlung mit Pegcetacoplan <ul style="list-style-type: none"> 1.080 mg s. c., zweimal wöchentlich (Tag 1 und Tag 4 jeder Behandlungswoche)²⁾ Dauer: 16 Wochen³⁾ 	Eculizumab-Monotherapie <ul style="list-style-type: none"> Fortsetzung der Eculizumab-Behandlung für 16 Wochen³⁾ als Monotherapie (unabhängig von den Studienvisiten) Dosierung gemäß der stabilen Dosis zum Zeitpunkt des Screenings
Unkontrollierte Open-Label-Behandlungsperiode	
<ul style="list-style-type: none"> Behandlung mit Pegcetacoplan (1.080 mg s. c., zweimal wöchentlich²⁾) für 32 Wochen³⁾ 	<ul style="list-style-type: none"> Behandlung mit Pegcetacoplan (1.080 mg s. c., zweimal wöchentlich²⁾) für 32 Wochen³⁾ zusätzlich Eculizumab für die ersten 4 Wochen (Woche 17- 20).
Erlaubte Begleitmedikation	
<ul style="list-style-type: none"> Transfusionen <ul style="list-style-type: none"> Während des Behandlungsperiode (Tag -28 bis Woche 48) wurden Transfusionen verabreicht, wenn der Hb-Wert ohne Symptomatik < 7 g/dL oder mit Symptomatik < 9 g/dL war. Wenn diese Kriterien nicht erfüllt waren, konnte eine Transfusion nach Ermessen des ärztlichen Prüfpersonals durchgeführt werden, sofern der Sponsor zugestimmt hatte. In diesem Fall wurden Transfusionen als Protokollabweichung betrachtet. Prophylaktische Antibiotikatherapie zur Minimierung des Infektionsrisikos nach Ermessen des ärztlichen Prüfpersonals und in Übereinstimmung mit den lokalen Behandlungsrichtlinien. Antibiotika bei Auftreten von Infektionen QT-verlängernde Arzneimittel nur wenn die Dosis seit ≥ 3 Wochen vor der Run-In-Periode stabil war (keine Initiierung dieser Medikationen während der Studie, es sei denn, es bestand eine medizinische Notwendigkeit für die Einführung dieser Wirkstoffe und eine alternative, nicht QT-verlängernde Medikation war nicht verfügbar.) 	

Intervention	Kontrolle
<ul style="list-style-type: none"> • Eisen <ul style="list-style-type: none"> ○ Eisensupplemente: Bei Personen, die zu Beginn der Pegcetacoplan-Behandlung Eisenpräparate erhalten hatten, musste die Dosis der Eisenpräparate während der gesamten Studie konstant gehalten werden, es sei denn, die Eisenwerte stiegen über den ULN. ○ Eisenchelatoren: Bei Personen, die zuvor Eisenchelatoren erhalten und vertragen hatten, konnten diese während der gesamten Studie fortgesetzt oder re-initiiert werden. ○ Phlebotomie/Venensektion für Eisenüberladung: Phlebotomie/Venensektion sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn der Hb-Wert im Normalbereich lag, und durfte nur eingeleitet werden, wenn die Notwendigkeit und Häufigkeit mit dem Sponsor besprochen und vereinbart wurde <p>Nicht erlaubte Begleitmedikation Keine weiteren Angaben</p>	

- 1) Am Tag 1 erfolgte zunächst für alle Studienteilnehmenden die Behandlung mit Pegcetacoplan (ggfs. mit Eculizumab in Abhängigkeit des Dosierungsplans), bevor sie zu dem jeweiligen Studienarm randomisiert zugeteilt wurden.
- 2) Wenn unter der Pegcetacoplan-Monotherapie im Rahmen des LDH-Monitorings bei 2 konsekutiven Messungen, die in einem Abstand von mind. einer Woche erhoben wurden, ein LDH-Wert von 2 x ULN beobachtet wurde, sollte eine Dosiserhöhung auf 1.080 mg jeden dritten Tag eingeleitet werden. Mit Protokoll-Amendment 4 vom 16.08.2019 erfolgte eine Änderung bezüglich der Kriterien für eine Dosiserhöhung in der Form, dass bereits ein einzelner Befund über einen LDH-Wert von 2 x ULN ausreichte, um eine Dosiserhöhung auf 1.080 mg jeden dritten Tag einzuleiten.
- 3) Kriterien für einen frühzeitigen Therapieabbruch und Studienabbruch waren im Protokoll wie folgt definiert:
 - Auftreten von SUE, klinisch signifikanten UE, schwerwiegenden Laboranomalien, zwischenzeitlichen Erkrankungen, Schwangerschaft oder einem anderen medizinischen Zustand, aufgrund dessen das ärztliche Prüfpersonal einschätzt, dass eine weitere Teilnahme nicht im besten Interesse der Testperson ist
 - Entscheidung der Patientin/ des Patienten, aus der Studie auszusteigen.
 - Nichteinhaltung der Studienprotokollanforderungen oder studienbezogener Verfahren durch die Testperson
 - Abbruch der Studie durch den Sponsor oder die Zulassungsbehörden

Abkürzungen: Hb: Hämoglobin; LDH: Laktatdehydrogenase; s. c.: subkutan; (S)UE: (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse; ULN: Upper Limit of Normal.

Protokolländerungen

Das Original-Studienprotokoll vom 30.03.2018 wurden anhand von 5 Amendments geändert, wobei bereits das erste Amendment vom 21.08.2018 nach Einschluss bzw. Screening der/des ersten Studienteilnehmenden am 14.06.2018 in Kraft trat. Es liegen keine Angaben dazu vor, wie viele Patientinnen und Patienten jeweils unter den verschiedenen Protokoll-Amendments eingeschlossen und untersucht wurden. Basierend auf dem Datum der Woche-16-Visite der/s letzten Studienteilnehmenden (14.11.2019) waren mindestens zur Einführung des Protokoll-Amendments 5 (06.05.2020) bereits alle Studienteilnehmenden eingeschlossen.

Tabelle 4: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie PEGASUS

Amendment	Wesentliche Änderungen
Amendment 1 vom 21.08.2018	<ul style="list-style-type: none"> • Studienteilnehmende, deren Studieneignung bestätigt wurde, durften zu jedem Zeitpunkt mit Visite 2 fortfahren, statt mind. 2 Wochen zu warten. • Ergänzung der Definition des Studienendes • Ergänzung eines Einschlusskriterium hinsichtlich des Body Mass Indexes (BMI ≤ 40 kg/m²) • Änderung des Einschlusskriterium zur absoluten Retikulozytenzahl von > 1,5x ULN auf > 1,0x ULN

Amendment	Wesentliche Änderungen
Amendment 2 vom 13.12.2018	<ul style="list-style-type: none"> • Verlängerung des Screening-Zeitraums von 4 auf bis zu 8 Wochen (Woche -12 bis Woche -4).
Amendment 3 vom 08.02.2019	<ul style="list-style-type: none"> • Änderung in den Randomisierungsstrata von <ul style="list-style-type: none"> ○ Anzahl transfundierter EK-Einheiten innerhalb der letzten 12 Monate von Tag -28 (< 3; ≥ 3) und ○ Thrombozytenzahl zum Screening (< 100.000; ≥ 100.000) auf ○ Anzahl der EK-Transfusionen innerhalb von 12 Monaten vor Tag -28 (< 4; ≥ 4) ○ Thrombozytenzahl zum Screening (< 100.000; ≥ 100.000) • Änderung des BMI-Einschlusskriteriums von ≤ 40 kg/m² auf ≥ 35 kg/m²
Amendment 4 vom 16.08.2019	<ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung zu den Erfordernissen der <i>S. pneumoniae</i>-Impfung • Klarstellung zur Erhebung der Transfusionsanamnese vor Randomisierung • Aktualisierung der Kriterien zur Dosisanpassung von Pegcetacoplan, sodass eine Dosisescalation von Pegcetacoplan auf 1.080 mg jeden dritten Tag unmittelbar dann erfolgt, nachdem der LDH-Wert 2,0x ULN einmal überschritten hat (anstatt nachdem diese Überschreitung an 2 konsekutiven Erhebungen mit mind. einer Woche Abstand gemessen wurde).
Amendment 5 vom 06.05.2020	Aktualisierungen der Schweregrad-Klassifikation von unerwünschten Ereignissen

Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; EK: Erythrozytenkonzentrat; LDH: Laktatdehydrogenase; ULN: Upper Limit of Normal

2.3 Endpunkte

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

Tabelle 5: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie PEGASUS

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der NB
Mortalität	Mortalität	Ja	Ja
Transfusionsfreiheit	Morbidität	Ja	Ergänzend
Hämoglobinwert-assoziierte Endpunkte		Ja	Ergänzend ¹⁾
Retikulozytenzahl-assoziierte Endpunkte		Ja	Nein
Thrombotische und kardiovaskuläre Ereignisse		Ergänzend ²⁾	Ja
Hospitalisierung		Ergänzend ²⁾	Ergänzend
Veränderung des LDH-Wertes		Ja	Nein

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der NB
FACIT-Fatigue		Ja	Ja
EORTC QLQ-C30 • Symptomskalen		Ja	Ergänzend
EORTC QLQ-C30 • Allgemeiner Gesundheitszustand • Funktionsskalen	Lebensqualität	Ja	Ergänzend
LASA-Skala		Ja	Ja
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja

¹⁾ Primärer Endpunkt: Veränderung des Hämoglobinwertes bis Woche 16

²⁾ Der pU hat diesen Endpunkt der Endpunktkategorie Sicherheit zugeordnet. Für die Nutzenbewertung erfolgt die Zuordnung zur Endpunktkategorie Morbidität.

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; LASA: Linear Analog Scale Assessment; LDH: Laktatdehydrogenase; NB: Nutzenbewertung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30

2.3.1 Mortalität

Mortalität

Der Endpunkt Mortalität wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitsbewertung in der Studie PEGASUS bis zum Ende des Follow-Ups erfasst.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz und Validität

Mortalität stellt einen patientenrelevanten Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) dar. Die Erhebung des Endpunkts wird als valide erachtet.

2.3.2 Morbidität

Transfusionsfreiheit

Der Endpunkt Transfusionsfreiheit wird in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der Endpunkt Transfusionsfreiheit während der randomisiert kontrollierten Periode (RCP) beschreibt den Anteil der Patientinnen und Patienten, die zwischen Tag 1 und Woche 16 keine Transfusionen (Vollblut, Erythrozytenkonzentrate [EK] oder andere Bluttransfusionen) erhalten haben. Studienteilnehmende ohne Transfusion, die die Studie vor Woche 16 abbrechen, wurde als Personen mit Transfusion für die Analyse der Transfusionsfreiheit während der RCP gewertet.

Darüber hinaus wurde die Transfusionsfreiheit am Ende der Open-Label-Extensionsperiode (OLP) ermittelt. Analog zur Transfusionsfreiheit während der RCP wurden Personen, die mindestens eine Transfusion im Beobachtungszeitraum erhielten und/oder die Studie ohne Transfusion abbrachen, als nicht transfusionsfrei klassifiziert. Für den Pegcetacoplan-Arm liegen Angaben zum Anteil der Personen mit Transfusionsfreiheit nach 48 Wochen Beobachtungszeit (Tag 1 bis Woche 48) vor. Für den Kontrollarm erfolgte die Auswertung ausschließlich getrennt nach Studienperiode (z.B. Transfusionsfreiheit während der OLP unter Pegcetacoplan-Behandlung [Woche 20-48]).

Gemäß Studienprotokoll wurde eine Transfusion (Vollblut, EK oder andere Bluttransfusion) bei Patientinnen und Patienten ohne Symptome ab einem Hb-Wert von < 7 g/dl und bei Personen mit Symptomen ab einem Hb-Wert von < 9 g/dl verabreicht. Die Anzahl und Art der an Transfusionen wurde im eCRF dokumentiert. Sofern eine Transfusion ohne Erfüllen dieser Kriterien nach Ermessen des ärztlichen Prüfpersonals durchgeführt wurde, wurde die Transfusion als Protokollabweichung betrachtet.

Bewertung

Die Operationalisierung ist im Wesentlichen nachvollziehbar. Den Studienunterlagen konnten keine Angaben entnommen werden, welche Symptome in der Studie PEGASUS als Transfusionskriterium galten und ob diese Symptome prädefiniert waren.

Patientenrelevanz und Validität

Eine langfristige Vermeidung von Bluttransfusionen wird im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant betrachtet.

Leitlinien empfehlen die Substitution von EK als unterstützende Therapie bei der hämolytischen PNH [6]. Transfusionen können jedoch mit schwerwiegenden, unerwünschten Transfusionsreaktionen (z.B. akute allergische/anaphylaktische Transfusionsreaktionen, transfusionsassoziierte Volumenüberladung, hämolytische Transfusionsreaktionen und Fehltransfusionen) einhergehen [3]. Zudem besteht das Risiko einer Eisenüberladung. Für Patientinnen und Patienten bedeutet daher eine längerfristige Transfusionsfreiheit, dass sie keine Symptome aufweisen, für deren Behandlung eine Transfusion notwendig erachtet wird und dass Transfusionskomplikationen vermieden werden.

Die Verabreichung von Transfusionen erfolgte in der Studie PEGASUS nach präspezifizierten Kriterien bei einem Hb-Wert von < 9 g/dl und gleichzeitigen Vorhandensein von Symptomen bzw. bei einem Hb-Wert von < 7 g/dl ohne Symptomatik. Einschränkend wird angemerkt, dass keine Informationen zur Spezifikation der als Transfusionskriterium definierten Symptomatik im Studienprotokoll identifiziert wurden. Gemäß der Querschnittsleitlinie der Bundesärztekammer zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten (2020) [3] sollte die Indikation zur EK-Transfusion nicht allein anhand von Laborwerten (z. B. Hb) gestellt werden, sondern das klinische Gesamtbild berücksichtigt werden. Das Transfusionskriterium für Personen mit Symptomen entspricht damit weitestgehend den Empfehlungen der Querschnittsleitlinie. Es kann nicht abschließend beurteilt werden, in wie weit im Versorgungsalltag Transfusionen bei Hb-Werten ≤ 7 g/dl ohne Vorhandensein von Symptomen verabreicht werden. Es liegen keine Information vor, ob und wie häufig Transfusionen bei Patientinnen und Patienten ohne Vorhandensein einer entsprechenden Symptomatik in der Studie PEGASUS verabreicht wurden. Daher ist nicht abschließend bewertbar, ob die studienspezifischen Kriterien für eine Transfusion als angemessen betrachtet werden können.

Ungeklärt der Unsicherheit hinsichtlich der Angemessenheit der Transfusionskriterien lassen sich aus einer Transfusionsfreiheit nach 16 Wochen gemäß der vergleichenden Erhebung in der RCP der PEGASUS-Studie keine unmittelbaren Aussagen zur langfristigen Vermeidung von Bluttransfusionen ableiten. Transfusionsfreiheit nach 16 Wochen wird daher als nicht

unmittelbar patientenrelevant eingeschätzt. Für den Pegcetacoplan-Arm liegen unkontrollierte Daten zum Anteil der Personen mit Transfusionsfreiheit nach 48 Wochen Beobachtungszeit vor, welche eher als langfristige Vermeidung interpretiert werden können.

Zusammenfassend ist eine Beobachtungszeit von 16 Wochen nicht geeignet, um eine längerfristige Vermeidung von Transfusionen abzubilden. Der Endpunkt Transfusionsfreiheit während der RCP wird daher nur ergänzend dargestellt. Zur Einschätzung längerfristiger Pegcetacoplan-Effekte werden die unkontrollierten 48-Wochen-Daten zur Transfusionsfreiheit des Pegcetacoplan-Studienarm ergänzend mit herangezogen.

Hämoglobin

Der Endpunkt Hämoglobin (Hb) wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht berücksichtigt. Die Veränderung des Hb-Wertes von Baseline bis Woche 16 wird als primärer Endpunkt ergänzend im Anhang abgebildet.

Operationalisierung

Beschreibung

Der pU legte im Dossier den Endpunkt Hämoglobin zusammen mit anderen Laborparametern zur Beurteilung des Therapieansprechens vor. Folgende Auswertungen wurden 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 Personen mit einem Hb-Wert höher als die untere geschlechtsspezifische Normgrenze (LLN, Lower Limit of Normal) zu Woche 16 (mit LLN bei Männern von 13,6 g/dl und bei Frauen von 12,0 g/dl für zentrale Messung.)

Gemäß SAP in den Responderanalysen zum Hb-Ansprechen und zur Hb-Wert-Normalisierung wurde die Verabreichung einer Transfusion oder ein Studienabbruch vor Woche 16 als Non-Response gewertet.

Ergänzend wurden mit dem Dossier Auswertungen zur Veränderung des Hb-Wertes für die OLP vorgelegt.

In der Studie PEGASUS wurde der Hb-Wertes zu jeder Studienvisite ermittelt. Die Blutproben wurden vor der Verabreichung der Studienmedikation gewonnen. Die gewonnenen Blutproben wurden in einem zentralen Studienlabor oder in einem zertifizierten lokalen Labor analysiert. Laborhandbücher und Standardisierungsmethoden wurden für alle zentralen und lokalen Labore zur Verfügung gestellt.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt stellt einen Laborparameter ohne direkten Symptombefund dar und ist nicht per se patientenrelevant. Die Ursachen für eine Veränderung im Laborparameter können vielfältig sein und sind nicht ausschließlich begrenzt auf bzw. spezifisch für die PNH. Hämoglobin ist neben weiteren Faktoren ein Parameter, der in der klinischen Praxis zur Beurteilung der Krankheitsaktivität und zur Therapiesteuerung herangezogen wird. Der pU weist auf Untersuchungen zu den Korrelationen des Hb-Wertes und der Symptomatik bzw. Lebensqualität hin. Diese vorgelegten Untersuchungen [5,10,17] sind jedoch nicht für eine Validierung des Hb als Surrogat geeignet.

Validität

Der Endpunkt wurde valide erhoben.

Retikulozytenzahl

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

Operationalisierung

Beschreibung

Der pU legte im Dossier den Endpunkt Retikulozyten zusammen mit anderen Laborparametern zur Beurteilung des Therapieansprechens vor. Folgende Auswertungen wurden für die RCP dargestellt:

- Veränderung der Retikulozytenzahl von Baseline bis Woche 16
- Retikulozytenzahl-Normalisierung: Anzahl an Personen mit einer Retikulozytenzahl < Normgrenze in Woche 16.

Ergänzend wurden mit dem Dossier Auswertungen zur Veränderung der Retikulozytenanzahl für die OLP vorgelegt.

Gemäß Modul 4 des Dossiers wurde die Retikulozytenzahl anhand standardisierter Labormethoden im Rahmen der hämatologischen Untersuchung des Blutes 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.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt stellt einen Laborparameter ohne direkten Symptombefund dar und ist nicht per se patientenrelevant. Die Retikulozytenzahl wird in der klinischen Praxis zur Einschätzung der Knochenmarkaktivität zur Regeneration der zerstörten Blutzellen verwendet, wobei ein Anstieg der Retikulozytenzahl nach intravasaler und extravasaler Hämolyse zu beobachten ist. Zudem diskutiert der pU eine Korrelation zwischen Retikulozytenzahl und Fatigue. Der Endpunkt wird als Surrogatparameter betrachtet. Der pU legte jedoch keine geeigneten Untersuchungen zur Surrogatvalidierung vor.

Somit wird abweichend vom pU die Retikulozytenzahl nicht als patientenrelevant bewertet und nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Validität

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

LDH

Der Endpunkt Laktatdehydrogenase (LDH) wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der pU legte im Dossier den Endpunkt LDH zusammen mit anderen Laborparametern zur Beurteilung des Therapieansprechens vor. Folgende Auswertung wurde für die RCP dargestellt:

- Veränderung des LDH-Wertes von Baseline bis Woche 16

Ergänzend wurden Auswertungen zur Veränderung des LDH-Wertes für die OLP vorgelegt.

Gemäß Modul 4 des Dossiers wurde der LDH-Wert anhand standardisierter Labormethoden im Rahmen der hämatologischen Untersuchung des Blutes in einem zentralen Studienlabor bestimmt. Die Untersuchung basierte auf einer quantitativen Methodik.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt stellt einen Laborparameter ohne direkten Symptombefund dar und ist nicht per se patientenrelevant. Der LDH-Wert gilt in der klinischen Praxis als Marker für eine intravasale Hämolyse bei PNH. Der pU führt aus, dass erhöhte LDH-Werte neben einem erhöhtem Thrombose- und Mortalitätsrisiko auch mit einer erhöhten Prävalenz von Begleitsymptomen, wie Dyspnoe oder Hämoglobinurie verbunden seien. Der pU legte keine geeigneten Untersuchungen zur Validierung des LDH-Spiegels als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt vor.

Somit wird abweichend vom pU der Endpunkt nicht als patientenrelevant bewertet und nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Validität

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

Thrombotische und kardiovaskuläre Ereignisse

Thrombotische und kardiovaskuläre Ereignisse werden in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Im Modul 4 des Dossiers legte der pU ergänzend die Endpunkte thrombotische und kardiovaskuläre Ereignisse vor. In der PEGASUS-Studie wurde die Anzahl an thrombotischen und kardiovaskulären Ereignissen im Rahmen der Sicherheitsbewertung erhoben.

Thrombotische Ereignisse umfassten die im Rahmen der Sicherheitsbewertung erhobenen UE der High Level Group „Embolie“ und „Thrombose“ gemäß MedDRA.

Kardiovaskuläre Ereignisse wurden als Kombinationsendpunkt MACE (Major Adverse Cardiac Events)-3 posthoc definiert. MACE-3 umfasste Todesfälle aufgrund von kardiovaskulären Ereignissen (inkl. Todesfälle unbekannter Ursache), nicht-tödliche Myokardinfarkte (einschließlich stiller Myokardinfarkte) sowie nicht-tödliche Schlaganfälle.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz und Validität

Das Auftreten von thrombotischen und kardiovaskulären Ereignissen ist patientenrelevant. Die Erhebung wird als valide erachtet. Dementsprechend werden die Endpunkte für die Nutzenbewertung herangezogen. Es wird angemerkt, dass entsprechende Ereignisse sowohl über den Endpunkt thrombotische und kardiovaskuläre Ereignisse als auch über UE abgebildet werden.

Hospitalisierung

Der Endpunkt Hospitalisierung wird in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Hospitalisierungen wurden post-hoc für das Dossier ausgewertet. Gemäß Modul 4 wurden die Hospitalisierungen oder Verlängerungen der Hospitalisierung im Rahmen der Erhebung der UE für die Patientinnen und Patienten im eCRF erfasst.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nicht vollständig nachvollziehbar. Unklar ist, ob alle Hospitalisierungen unabhängig des Hospitalisierungsgrundes erfasst wurden und wann die Aufnahme in ein Krankenhaus als Hospitalisierung gewertet wurde, z. B. ob dafür eine Aufnahme über Nacht oder einen bestimmten Zeitraum notwendig war oder ob eine ambulante oder teilstationäre Aufnahme ausreichte.

Patientenrelevanz und Validität

Hospitalisierungen werden als patientenrelevant betrachtet. Jedoch ist aufgrund fehlender Informationen nicht abschließend beurteilbar, ob anhand der vorliegenden Operationalisierung valide Aussagen zu Pegcetacoplan-Effekten abgeleitet werden können. Es liegt keine Begründung vor, in wie weit die beobachteten Hospitalisierungen in der Studie auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Regionale Unterschiede wurden nicht diskutiert.

Es wird angemerkt, dass für Hospitalisierungen aufgrund eines unerwünschten Ereignisses eine Doppelerfassung der Ereignisse im Endpunkt Hospitalisierung und im Endpunkt unerwünschte Ereignisse erfolgte.

Fatigue

Der FACIT- Fatigue wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Der Endpunkt Fatigue wurde in der Studie PEGASUS anhand des FACIT-Fatigue (Version 4) operationalisiert.

Der FACIT-Fatigue ist ein Fatigue-spezifisches Modul des Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT). Der FACIT-Fatigue umfasst 13 Items, mit denen das Ausmaß der Fatigue und die Beeinträchtigung alltäglicher Aktivitäten und Funktionen in der vergangenen Woche selbstberichtet erhoben werden.

Die Patientinnen und Patienten beantworten die Items jeweils auf einer Skala von 0 bis 4. Der FACIT-Fatigue-Score berechnet sich aus dem Mittelwert der vorhandenen Antworten multipliziert mit 13. Für den FACIT-Fatigue-Score ergibt sich ein Bereich zwischen 0 und 52, wobei höhere Werte geringere Beschwerden anzeigen.

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Es fehlen Informationen zur konkreten Administration des Instruments in der Studie (u. a. Zeitpunkt der Erhebung innerhalb einer Studiensite).

Patientenrelevanz und Validität

Fatigue wird als patientenrelevanter Endpunkt bewertet.

Die Entwicklung der FACIT-Fatigue fand gemeinsam mit dem der Functional Assessment of Cancer Therapy – Anemia (FACT-An) statt [4] und erfolgte unter Einbeziehung anämischer Patientinnen und Patienten mit Krebserkrankungen sowie klinischem Fachpersonal. Eine erste Validierung verwendete Daten von 50 Personen mit unterschiedlichen Krebserkrankungen und zeigte gute Ergebnisse hinsichtlich Test-Retest-Reliabilität, interne Konsistenz und Konstruktvalidität. Seitdem wurden die psychometrischen Eigenschaften des FACIT-Fatigue in zahlreichen Indikationen untersucht. Eine systematische Übersichtsarbeit [7] untersuchte u. a. den FACIT-Fatigue bei Personen mit MS, Parkinson-Syndrom oder Schlaganfall. In dieser Arbeit wurde lediglich eine Untersuchung zum FACIT-Fatigue (in Kombination mit dem

FACIT-G als FACIT-F) in der Indikation Parkinson-Syndrom identifiziert. Es zeigten sich gute Eigenschaften in Reliabilität und hinsichtlich von Boden- und Deckeneffekten. Hinsichtlich der strukturellen Validität wurden jedoch basierend auf IRT-Analysen auch ungeeignete Items festgestellt. Eine weitere Übersichtsarbeit [13] untersuchte den FACIT-Fatigue bei Personen mit entzündlichen Hauterkrankungen, neuropsychiatrischen Erkrankungen und anderen Indikationen. Es wurde eine gute Inhaltsvalidität bei Personen mit Psoriasis Arthritis festgestellt. Bei diesen Patientinnen und Patienten korrelierte der FACIT-Fatigue zudem stark mit einem anderen Fatigue-Instrument, der modified Fatigue Severity Scale. Die Korrelationen zum FACT-G bei Personen mit Krebs, Schlaganfall und HIV waren mindestens moderat ausgeprägt. Es werden eine hohe interne Konsistenz und Test-Retest-Reliabilität ausgewiesen. Für die Indikation PNH liegt eine Querschnittsuntersuchung 29 Patientinnen und Patienten zum FACIT-Fatigue vor, die die Relevanz der Items bei PNH unterstützt [18].

In der Gesamtschau wird der FACIT-Fatigue als geeignet bewertet, valide Messergebnisse in der vorliegenden Indikation zu erzielen.

EORTC QLQ-C30

Die Symptomskalen und die einzelnen Symptomitems des EORTC QLQ-C30 werden für die Kategorie der Morbidität in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

In der Studie PEGASUS wurde zur Erfassung der Symptomatik und der Lebensqualität der EORTC QLQ-C30 erhoben.

Der QLQ-C30 (Quality of Life Questionnaire 30-item Core Module) der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ist ein generisches Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptome bei Krebserkrankten. Der Fragebogen gliedert sich in

- 5 Funktionsskalen:
 - physische Funktion (5 Items)
 - Rollenfunktion (2 Items)
 - emotionale Funktion (4 Items)
 - kognitive Funktion (2 Items)
 - soziale Funktion (2 Items)
- 3 Symptomskalen:
 - Fatigue (3 Items)
 - Schmerz (2 Items)
 - Übelkeit und Erbrechen (2 Items)
- 1 globale Skala zum allgemeinen Gesundheitsstatus / Lebensqualität.

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

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

Die Berechnung der Multi-Itemsskalenwerte erfolgte, wenn mindestens 50% der Items beantwortet wurden.

Höhere Werte auf den Funktionsskalen und der globalen Gesundheitsstatus-/Lebensqualitätsskala bedeuten eine bessere Funktion bzw. Gesundheit/Lebensqualität. Höhere

Werte auf den Symptomskalen bzw. den einzelnen Symptomitems bedeuten eine schwerere Symptomatik

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Es fehlen Informationen zur konkreten Administration des Instruments in der Studie (u. a. Zeitpunkt der Erhebung innerhalb einer Studiensite).

Validität und Patientenrelevanz

Beim EORTC QLQ-C30 handelt es sich um ein validiertes generisches Messinstrument zur Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptomatik bei Krebspatientinnen und -Patienten [9]. Es liegt eine Querschnittsstudie mit 29 PNH-Patientinnen und Patienten aus Großbritannien, USA, Frankreich und Spanien zum QLQ-30 vor, in der die Relevanz der Items des EORTC QLQ-C30 bei PNH untersucht wurde [18]. Basierend auf diesen Daten wurde geschlossen, dass das Instrument grundsätzlich geeignet ist, um Daten zu Morbidität und Lebensqualität bei PNH-Erkrankten zu erheben. Die Relevanz der Items des EORTC QLQ-C30 wurde jedoch etwas geringer eingeschätzt als die ebenfalls erhobene Relevanz der FACIT-Fatigue-Items. Die Befragten schlugen zusätzliche Fragen vor, die die Relevanz des EORTC QLQ-C30 bei PNH erhöhen könnten.

Weitere Informationen zur Relevanz bzw. Wichtigkeit der Items des QLQ-C30 bei PNH liefert die Untersuchung von Groth et al. (2017) [11]. In dieser Studie wurden für die Entwicklung eines neuen Fragebogens Personen mit PNH und oder aplastischer Anämie (AA) zu Aspekten der Erkrankung befragt (N = 19, davon 53% mit PNH oder PNH/AA) und gebeten, deren Wichtigkeit einzuschätzen (N = 30, davon 66 % mit PNH oder PNH/AA). Es wurde überprüft, ob die von den Befragten genannten Aspekte der Erkrankung im EORTC QLQ-C30 abgebildet sind. Im Ergebnis wurden 16 Items des EORTC QLQ-C30 als Aspekt der Erkrankung genannt und als wichtig von den Befragten erachtet, während 12 Items des EORTC QLQ-C30 entweder als nicht wichtig bewertet wurden und von den Befragten nicht Aspekt der Erkrankung genannt wurden. Zu diesen 12 Items gehörten Items zu Symptomen (Diarrhö, Nausea, Appetitlosigkeit, Erbrechen und Verstopfung) und einzelne Items der Funktionsskalen zur körperlichen, emotionalen, kognitiven sowie sozialen Funktion. In der Studie von Groth et al. [11] wurden zudem weitere bei PNH/AA wichtige Lebensqualitätsaspekte identifiziert, die nicht über den EORTC QLQ-C30 erfasst werden (z. B. ständige Angst vor Infektionen, Abhängigkeit von zeitaufwendigen Therapien).

Basierend auf den Ergebnissen dieser Untersuchungen bei PNH ist unklar, ob der EORTC QLQ-C30 die Morbidität und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der PNH-Erkrankten ausreichend gut abbildet. Daher werden die Ergebnisse der Symptomskalen und Symptomitems für die Kategorie der Morbidität und die Ergebnisse der Funktionsskalen und der globalen Skala für die Kategorie der Lebensqualität nur ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt.

2.3.3 Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Die Funktionsskalen und die globale Skala allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität werden für die Kategorie der Lebensqualität ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt.

(Beschreibung der Operationalisierung und Bewertung der Validität und Patientenrelevanz siehe Kapitel 2.3.2)

LASA

Der Endpunkt Linear Analog Scale Assessment (LASA) wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Anhand der linearen Analogskala LASA wurde in der Studie PEGASUS das Aktivitätslevel, die Fähigkeit, alltägliche Aktivitäten durchzuführen und die generelle Lebensqualität der Patientinnen und Patienten selbstberichtet erfasst. Die Beantwortung drei Items erfolgt jeweils auf einer Skala von 0 bis 100, wobei ein höherer Wert eine bessere Funktion widerspiegelt. Der Bezugszeitraum umfasst die letzte Woche.

Es erfolgte neben der Darstellung der Scores für die drei Skalen die Berechnung eines Gesamtscore als Summe der Items.

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Es fehlen Informationen zur konkreten Administration des Instruments in der Studie (u. a. Zeitpunkt der Erhebung innerhalb einer Studiensite).

Patientenrelevanz und Validität

Der pU legte zur Beschreibung der Validität der LASA eine Validierungsstudie mit 205 Patientinnen und Patienten mit hochmalignen Gliomen vor, in der geschlussfolgert wurde, dass die Einzelskalen der LASA zur Erfassung der Lebensqualität valide sind [12]. Die in dieser Studie eingesetzte Version der LASA umfasst fünf 5 Items (physisches, emotionales, seelisches, geistiges und allgemeines Wohlbefinden), welche auf einer Likert-Skala von 0-10 (der schlechtdenkbare Zustand – der bestdenkbare Zustand) beantwortet wurden. Somit weicht sowohl die Patientenpopulation als auch der Fragebogen von der Untersuchung in PEGASUS Studie ab.

Basierend auf der Augenscheinvalidität erscheinen die in der PEGASUS-Studie eingesetzten Einzelskalen der LASA zur Erhebung von Lebensqualitätsdaten in der vorliegenden Indikation als geeignet. Die Einzelskalen werden für die Nutzenbewertung herangezogen. Aufgrund der fehlenden Validierung des Gesamtscores wird dieser nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse werden in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Ein unerwünschtes Ereignis (UE) war definiert als jedes ungünstige und unbeabsichtigte Ereignis, einschließlich eines klinisch bedeutsamen anormalen Laborbefunds, Symptoms oder einer Krankheit, welche zeitlich mit der Anwendung eines Studienmedikaments im Zusammenhang steht, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit dem Studienmedikament besteht oder nicht. Ein abnormaler Laborbefund, der als klinisch nicht signifikant eingestuft wird, ist kein UE. Zu den UE zählen das Auftreten neuer Krankheiten und die Verschlimmerung bereits bestehender Erkrankungen.

UE wurden ab Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zum Abschluss der letzten Studiensite erfasst. UE konnten entweder spontan berichtet werden oder bei der Befragung

und Untersuchung der Testperson durch das Prüfpersonal erhoben werden. Die nach Beendigung der Studie fortbestehende UE wurden telefonisch oder durch Visiten weiterverfolgt.

Alle UE, die vor der Verabreichung der Studienmedikation am Tag -28 auftraten, wurden als Ereignisse vor der Behandlung kategorisiert. Ereignisse, die nach der Verabreichung der Studienmedikation am Tag -28 bis 30 Tage nach der letzten Dosis auftraten oder sich verschlimmerten, wurden als treatment emergent adverse events (TEAE) kategorisiert. Alle Auswertungen zu den UE beziehen sich auf TEAE.

Die UE wurden gemäß dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA®) nach Systemorganklasse und Preferred Term kodiert.

Die Klassifikation der UE nach Schweregrad erfolgte anhand folgender Kriterien:

- Mild: asymptomatisch oder nur milde Symptome oder nur klinische/diagnostische Beobachtungen oder Intervention nicht indiziert
- Moderat: minimale, lokale oder nicht-invasive Behandlung nötig oder Einschränkung der für das Alter angemessenen Aktivität des täglichen Lebens des täglichen Lebens (z. B. bei Zubereitung von Mahlzeiten, Einkaufen von Lebensmitteln oder Kleidung, Telefonieren, Umgang mit Geld)
- Schwer: medizinisch signifikant, aber nicht lebensbedrohlich oder Hospitalisierung bzw. Verlängerung einer Hospitalisierung erforderlich oder hindernd oder Einschränkung der Aktivitäten zur Selbstversorgung im täglichen Leben (bei Baden, An- und Auskleiden, sich selbst ernähren, die Toilette benutzen, Medikamente einnehmen; bettlägerig sein)

Mit Protokollamendment 5 vom 06.05.2020 wurde (6 Monate nach Datenschnitt für die RCP und 6 Monate vor finalem Datenschnitt) die Schweregrad-Klassifikation wie folgt aktualisiert:

- Mild: leichte oder vorübergehende Beschwerden, die keinen Eingriff oder keine Behandlung erfordern; keine Einschränkungen oder Beeinflussung der täglichen Aktivitäten (z. B. Schlaflosigkeit, leichte Kopfschmerzen).
- Moderat: Beschwerden, die die täglichen Aktivitäten einschränken oder beeinflussen; Behandlung kann erforderlich sein (z. B. fiebrige Erkrankung, die eine orale Medikation erfordert).
- Schwer: signifikante Symptome, die normale tägliche Aktivitäten verhindern; Krankenhausaufenthalt oder invasiver Eingriff kann erforderlich sein (z. B. Anämie, die eine Bluttransfusion erfordert)

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden als Ereignisse definiert, die

- tödlich oder lebensbedrohlich sind,
- eine stationäre Behandlung oder Verlängerung der stationären Behandlung erforderlich machen,
- zu einer anhaltenden oder bedeutsamen Behinderung oder erheblichen Störung der Fähigkeit, normale Lebensfunktionen auszuüben, führen
- einer kongenitalen Anomalie bzw. einem Geburtsfehler entsprechen oder
- zu anderen medizinisch wichtigen Ereignissen (z.B. allergische Bronchospasmen, die eine intensive Behandlung in der Notaufnahme oder zu Hause erfordern, Blutdyskrasien oder Krämpfe, die nicht zu einem stationären Krankenhausaufenthalt führen, oder die Entwicklung von Drogenabhängigkeit oder Drogenmissbrauch) gehören.

UE von besonderem Interesse

Im Studienprotokoll wurden für folgende UE eine gesonderte Auswertung prädefiniert, sodass sie im Rahmen des Dossiers als UE von besonderem Interesse dargestellt wurden:

- Reaktionen an der Injektionsstelle
- Infektionen und parasitäre Infektionen

- Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion

Im Dossier des pU wurden neben den Gesamtraten der UE auch Gesamtraten ohne krankheitsbezogene UE (UE, schwere UE und SUE) berichtet, in die krankheitsbezogene Ereignisse nicht eingegangen sind. Mit dem Dossier wurde die Liste der Preferred Terms vorgelegt, die als krankheitsbezogene UE definiert und aus diesen Auswertungen ausgeschlossen wurden.

Ergänzend wurde im vorliegenden Dossier die Anzahl an thrombotischen und kardiovaskulären Ereignissen sowie Hospitalisierungen für die Kategorie Sicherheit dargestellt. Diese werden unter der Endpunktkategorie Morbidität diskutiert.

Die Auswertung der UE erfolgte getrennt nach Studienperiode.

Bewertung

Die Operationalisierung ist mit Ausnahme der UE von besonderem Interesse nachvollziehbar. Es ist nicht vollständig nachvollziehbar, wie die einzelnen UE von besonderem Interesse definiert sind bzw. auf welche Preferred Terms sie sich beziehen. Basierend auf den Ergebnissen scheint das UE von besonderem Interesse „Infektionen und parasitäre Infektionen“ der SOC „Infektionen und parasitäre Infektionen“ zu entsprechen, während das UE von besonderem Interesse „Reaktionen an der Injektionsstelle“ weitere Ereignisse als der PT „Reaktionen an der Injektionsstelle“ umfasst. Es wird davon ausgegangen, dass das UE von besonderem Interesse „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“ auf der Einschätzung des Prüfpersonals zum Zusammenhang mit der Studienmedikation basiert.

Es wurde nicht beschrieben, wie die Zuordnung der UE zu den einzelnen Studienperioden in Fällen erfolgte, in denen ein Ereignis über einen längeren Zeitraum fortbestand und in mehr als einer Studienperiode fiel oder wenn ein Ereignis kurz nach Übergang von einer Studienperiode in die nachfolgende aufgetreten ist (z.B. kurz nach Wechsel von der Run-In-Periode in die RCP). Aufgrund fehlender anders lautender Informationen wird für die Nutzenbewertung davon ausgegangen, dass die UE entsprechend des zeitlichen Bezuges den Studienperioden zugeordnet wurden, d.h. dass beispielsweise Ereignisse, die kurz nach Randomisierung aufgetreten sind, der Monotherapiebehandlung während der RCP zugeordnet wurden, unabhängig davon, ob sie kausal mit der davor verabreichten Kombinationstherapie im Zusammenhang standen.

Patientenrelevanz und Validität

Das Auftreten unerwünschter Ereignisse ist patientenrelevant. Die Erhebung der UE wird als valide bewertet. Die Ergebnisse werden in der Nutzenbewertung herangezogen. Bei der Ergebnisinterpretation ist zu beachten, dass die berichteten UE zum Teil auch der Grunderkrankung abbilden.

Bezüglich der Auswertungen zu den Gesamtraten an UE ohne krankheitsbezogene Ereignisse wird angemerkt, dass die Definition der krankheitsbezogenen UE posthoc erfolgte und keine Begründung für die Auswahl an PT vorliegt.

2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte

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

Tabelle 6: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie PEGASUS

Endpunkt Studienvisite (Woche)	Mortalität	Transfusionsfreiheit ¹⁾	Hämoglobin ¹⁾	PROM ²⁾	Thromb. und kardiovaskuläre Ereignisse	Hospitalisierung ¹⁾	UE
Screening	x	x	x	-	x	x	x
Run-In-Periode							
Tag -28	x	x	x	x	x	x	x
Tag -21	x	x	x	-	x	x	x
Tag -14	x	x	x	x	x	x	x
RCP							
Woche 1 (Tag 1)	x	x	x	x	x	x	x
Woche 2	x	x	x	x	x	x	x
Woche 4	x	x	x	x	x	x	x
Woche 6	x	x	x	x	x	x	x
Woche 8	x	x	x	x	x	x	x
Woche 12	x	x	x	x	x	x	x
Woche 16	x	x	x	x	x	x	x
OLE-Periode							
Woche 17	x	x	x	x	x	x	x
Woche 18	x	x	x	x	x	x	x
Woche 20	x	x	x	x	x	x	x
Woche 22	x	x	x	x	x	x	x
Woche 24	x	x	x	x	x	x	x
Woche 28, 32, 36, 40, 44 und 48	x	x	x	x	x	x	x
Follow-Up							
Woche 54	x	x	x	x	x	x	x
Woche 60	x	x	x	x	x	x	x

¹⁾ Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

²⁾ PROM: FACIT-Fatigue, EORTC QLQ-C30 (ergänzend); LASA

Abkürzungen: FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; LASA: Linear Analog Scale Assessment; PROM: Patient-reported outcome measures; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCP: randomisiert kontrollierte Periode; UE: unerwünschte Ereignisse.

2.4 Statistische Methoden

Allgemeines

Für die Studie PEGASUS erfolgte die Randomisierung stratifiziert zunächst nach den Faktoren Anzahl transfundierter EK-Einheiten innerhalb der letzten 12 Monate von Tag-28 (< 3; ≥ 3) und Thrombozytenzahl zum Screening (< 100.000; ≥ 100.000). Mit dem Protokoll-Amendment 3 vom 08.02.2019 wurde der erste Faktor geändert in „Anzahl an Erythrozytenkonzentrat-Transfusionen innerhalb von 12 Monaten vor Tag -28“ (< 4; ≥ 4). Gemäß SAP wurden für die Analysen die Studienteilnehmenden basierend auf ihren tatsächlichen Daten den Stratifizierungsgruppen entsprechend den geänderten Kriterien neu zugeordnet. Die Analysen zur Wirksamkeit erfolgten im Studienbericht primär stratifiziert nach den in Protokoll-Amendment 3 definierten Randomisierungsstrata.

In den mit Modul 4 des Dossiers vorgelegten Auswertungen erfolgte die Analyse der binären Variablen unstratifiziert, während in den Analysen der stetigen Variablen die Stratifizierungsfaktoren berücksichtigt wurden (siehe unten: Analysen der in der Nutzenbewertung herangezogenen bzw. ergänzend dargestellten Endpunkte).

Für die Nutzenbewertung relevante Analysepopulationen:

- ITT-Population: alle randomisierten Patientinnen und Patienten. Die Auswertung mit diesem Analyseset erfolgte gemäß der Randomisierung.
- Sicherheits-Population: alle randomisierten Patientinnen und Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation als Monotherapie erhalten haben. Die Auswertung mit diesem Analyseset basierte auf der tatsächlich erhaltenen Behandlung.

Datenschnitte

Es wurden Auswertungen zu folgenden Datenschnitten durchgeführt:

- Primärer Datenschnitt zur Auswertung der RCP: 24.12.2019 (gemäß Angabe im Studienbericht vom 15.05.2020) bzw. 24.02.2020 (gemäß Angabe im Dossier des pU)
- Zweiter Datenschnitt: 23.09.2020 (Daten bis Woche 32, nicht präspezifiziert)
- Finaler Datenschnitt: 06.11.2020 (Daten bis Woche 48 und Follow-Up, abgebildet im Studienbericht vom 01.04.2021)

Die unterschiedlichen Angaben zum Datum des primären Datenschnittes im Studienbericht und im Modul 4 des Dossiers konnten nicht nachvollzogen werden und es bleibt unklar, ob sich die Datenschnitte vom 24.12.2019 (Auswertungen der RCP im Studienbericht) bzw. 24.02.2020 (Auswertungen der RCP im Dossier) unterscheiden.

Für die Nutzenbewertung wird der primäre Datenschnitt für die Auswertungen der Run-In-Periode und der RCP (wobei in der Regel die Analysen aus dem Dossier des pU verwendet wurden) und der finale Datenschnitt für Auswertungen der OLP herangezogen.

Für die Nutzenbewertung berücksichtigte Studienperioden

Für die drei Studienperioden der Studie PEGASUS (Run-In-Periode, offene RCP, unkontrollierte OLP) liegen separate Auswertungen zu den Endpunkten vor.

In der RCP wurden nur Effekte der Pegcetacoplan-Monotherapie erfasst und Ereignisse bzw. Veränderungen in den relevanten Endpunkten durch die 4-wöchige Kombinationsbehandlung mit Pegcetaoplan und Eculizumab während der Run-In-Periode nicht berücksichtigt. Vor dem Hintergrund, dass die initiale Kombinationsbehandlung Teil der fachinformationskonformen Anwendung bei einem Wechsel von einem C5-Inhibitor auf Pegcetacoplan ist, werden die unkontrollierten Daten der Run-In-Periode in der Nutzenbewertung abgebildet.

Zudem werden für die Nutzenbewertung die Daten zu Woche 48 aus der OLP der initial zu Pegcetacoplan randomisierten Patientinnen und Patienten als unkontrollierte Langzeitdaten herangezogen.

Analysen der in der Nutzenbewertung herangezogenen bzw. ergänzend dargestellten Endpunkte

Randomisiert kontrollierte Periode

Im SAP war für die primären Analysen der Endpunkte zur Wirksamkeit und Lebensqualität präspezifiziert, dass für Patientinnen und Patienten, die eine Transfusion (*intercurrent event*)

erhalten haben, alle nachfolgend erhobenen Werte als fehlend gewertet, d.h. nicht berücksichtigt wurden. Zusätzlich zu diesen Analysen wurden supportive Analysen ohne Berücksichtigung der *intercurrent events* präspezifiziert und durchgeführt, in der alle erhobenen Werte eingingen. Mit dem Modul 4 des Dossiers wurden Analysen vorgelegt, in denen alle erhobenen Werte berücksichtigt wurden. Für die Nutzenbewertung wird das im Modul 4 des Dossiers präsentierte Vorgehen hinsichtlich des Umgangs mit Transfusionen als adäquat erachtet.

Transfusionsfreiheit, thrombotische und kardiovaskuläre Ereignisse, Hospitalisierung und UE

Die Auswertung der Endpunkten Transfusionsfreiheit, thrombotische und kardiovaskuläre Ereignisse, Hospitalisierung und UE für das Modul 4 des Dossiers basierte jeweils auf einer unstratifizierten Analyse der Ereignisraten mittels exaktem Test nach Fisher. Für das relative Risiko wurde das zweiseitige 95 %-Konfidenzintervall nach Wald geschätzt. Der pU begründet die Verwendung des exakten Tests nach Fisher anstelle des im Studienprotokoll für binäre Wirksamkeitsparameter prädefinierten stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Tests damit, dass der Cochran-Mantel-Haenszel-Test bei niedrigen Personen- und Ereignishäufigkeiten keine validen Ergebnisse liefern kann.

Patientenberichtete Endpunkte

Mit dem Modul 4 des Dossiers wurden für die RCP Auswertungen der patientenberichteten Endpunkte sowohl als kontinuierlich skalierte Variable mittels gemischten Modells für wiederholte Messungen (MMRM) als auch in Form von Responder-Analysen vorgelegt:

FACIT-Fatigue

- Mittlere Veränderung des FACIT-Fatigue-Scores von Baseline bis Woche 16 mittels MMRM
- Responderanalyse: Verbesserung/Verschlechterung des FACIT-Fatigue-Scores um eine MCID von ≥ 3 Punkte während der RCP (Tag 1 bis Woche 16)
- Responderanalyse: Verbesserung/Verschlechterung des FACIT-Fatigue-Scores um ≥ 15 % der Skalenspannweite (≥ 8 Punkte) während der RCP (Tag 1 bis Woche 16)

EORTC QLQ-C30

- Mittlere Veränderung in den EORTC QLQ-C30-Scores von Baseline bis Woche 16 mittels MMRM
- Responderanalyse: Verbesserung/Verschlechterung der EORTC QLQ-C30-Skalen-Scores um eine MCID von ≥ 10 Punkte während der RCP (Tag 1 bis Woche 16)
- Responderanalyse: Verbesserung/Verschlechterung des EORTC QLQ-C30-Skalen -Scores um ≥ 15 % der Skalenspannweite (≥ 15 Punkte) während der RCP (Tag 1 bis Woche 16)

LASA

- Mittlere Veränderung der LASA-Scores von Baseline bis Woche 16 mittels MMRM
- Responderanalyse: Verbesserung/Verschlechterung der LASA-Scores um ≥ 15 % der Skalenspannweite (≥ 15 Punkte) während der RCP (Tag 1 bis Woche 16)

Aufgrund von Limitationen in den Operationalisierungen der Responderanalysen zu den patientenberichteten Endpunkten werden diese nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Dies wird wie folgt begründet:

Basierend auf den vorliegenden Angaben zu den Responderanalysen wird davon ausgegangen, dass Tag 1 (=Tag der Randomisierung) der Bezugspunkt für die Einschätzung einer patientenindividuellen Verbesserung bzw. Verschlechterung während der RCP ist und dass jede Verbesserung oder Verschlechterung innerhalb der RCP als Ereignis gezählt wurde, unabhängig davon, ob diese Verbesserung oder Verschlechterung auch zu Woche 16 vorlag. Responderanalysen zur Verschlechterung bzw. Verbesserung in einem Score im Vergleich zu

Tag 1 vernachlässigen Veränderungen, die bei den Patientinnen und Patienten unter der Kombinationstherapie in der Run-In-Periode, welche Teil der fachinformationskonformen Anwendung ist, aufgetreten sind. Für Personen des Kontrollarms ist dabei zu beachten, dass ihnen nach der 4-wöchigen Kombinationstherapie mit der Randomisierung an Tag 1 Pegcetacoplan wieder entzogen wird. Unter der Annahme, dass eine 4-wöchige Anwendung von Pegcetacoplan effektiv ist, ist zu erwarten, dass unter erneuter Eculizumab-Monotherapie bei diesen Personen eine Verschlechterung des Zustandes während der RCP im Vergleich zu Tag 1 (Ende der der Kombinationstherapie) detektiert wird, die über die Größe einer Verschlechterung während der RCP im Vergleich zu Tag -28 (Zeitpunkt, bis zu dem die Personen nur Eculizumab-Monotherapie erhielten) hinausgehen würde. Zusammenfassend wird vor dem Hintergrund des Withdrawal-Designs im Kontrollarm die vorliegende Operationalisierung für die Responderanalysen mit Tag 1 als Bezugspunkt als nicht geeignet gewertet, um Effekte der Pegcetacoplan-Behandlung im Vergleich zu einer Behandlung ohne Pegcetacoplan adäquat abzubilden.

Des Weiteren wird der Umgang mit fehlenden Werten in den Responderanalysen zur Verschlechterung als nicht adäquat angesehen. Fehlende Werte wurden in den Responderanalysen als Nicht-Ereignis gewertet (d. h. Personen mit fehlenden Werten wurden als Personen ohne eine Verbesserung bzw. Verschlechterung klassifiziert). Während dieses Vorgehen für Responderanalysen zur Verbesserung in einem Score einen konservativen Ansatz darstellt und als geeignetes Vorgehen bewertet wird, wird die Annahme für die Responderanalysen zur Verschlechterung, dass fehlende Werte mit keiner Verschlechterung des Zustandes assoziiert sind, als nicht plausibel bewertet. Es liegt diesbezüglich keine Begründung vor.

Für die Nutzenbewertung werden daher die MMRM-Analysen herangezogen. Die vorgelegten MMRM-Analysen entsprechend präspezifizierten Analysen im Studienbericht und beschreiben die Veränderung in den Scores von Baseline bis Woche 16 ohne die Werte der Run-in-Periode zu berücksichtigen. Die Analysen erfolgten stratifiziert nach den Randomisierungsstrata. Es liegen keine Analysen zum Hedges g für die Einschätzung der klinischen Relevanz der beobachteten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Veränderung im Hämoglobin

Die ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellte Auswertung des primären Endpunktes entspricht den MMRM-Analysen der patientenberichteten Endpunkte.

Auswertungen der Run-In-Periode und OLP

Für die kontinuierlich skalierten Variablen wurden für die Run-In-Periode und die OLP die Veränderung im Vergleich Baseline zu den entsprechenden Zeitpunkten (Tag 1 für Run-In-Periode bzw. Woche 48 für OLP) als Least Square Mean (Standardfehler, SE) bzw. Mittelwert (Standardabweichung, SD) abgebildet. Für binäre Endpunkte wurden die Ereignisraten präsentiert.

Subgruppenanalysen im Dossier des pU

Mit dem Dossier zur Nutzenbewertung wurden entsprechend der Prädefinition im SAP für folgende Faktoren Subgruppenanalysen (einschließlich Interaktionstests) präsentiert:

- Alter (< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich, männlich)
- EK-Transfusionen innerhalb von 12 Monaten vor Tag -28 (< 4; ≥ 4)
- Thrombozytenzahl zum Screening (< 100.000/mm³; ≥ 100.000/mm³)

Auf die Analyse der präspezifizierte Subgruppe Ethnie wurde verzichtet, da in einigen an der Studie teilnehmenden Ländern die Erhebung dieses Faktors nicht zulässig war und dadurch bei 20 % der Studienteilnehmenden (n = 16) keine Informationen über die ethnische Zugehörigkeit vorlagen.

Zusätzlich zu den prädefinierten Subgruppenfaktoren legte der pU Analysen zu Region (EU; Nicht-EU) vor.

Die vorgelegten Subgruppenanalysen beziehen sich auf binäre Auswertungen der Endpunkte. Für Auswertungen der patientenberichteten Endpunkte als stetige Variable (mittels MMRM) liegen keine Subgruppenanalysen vor.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 7: Verzerrungspotential der RCP der Studie PEGASUS

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patientin/Patient	Verblindung Behandlungsperson	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
PEGASUS -RCP	Unklar ^{1,2)}	Ja ³⁾	Nein ⁴⁾	Nein ⁴⁾	Nein	Ja ^{5,6)}	Hoch

¹⁾ Stratifizierte Randomisierung. Angaben zum Verfahren liegen nicht vor.

²⁾ Änderung in den Randomisierungsstrata nach Studienbeginn. Auswirkung nicht abschließend beurteilbar. Baselinecharakteristika weisen auf Unterschiede in einigen Parametern zwischen den Gruppen hin. Diese Unterschiede können aus der geringen Studiengröße resultieren und zufällig aufgetreten sein.

³⁾ Zuteilung zur Behandlungsgruppe mittels interaktivem Response-System

⁴⁾ Unverblindetes Studiendesign

⁵⁾ Randomisierung erfolgte nach der 4-wöchigen Run-In-Periode, in der alle Studienteilnehmenden Pegcetacoplan und Eculizumab erhalten haben. Ein dadurch erhöhtes Risiko für Selektionsbias kann ausgeschlossen werden, da alle Personen der Run-In-Periode in die RCP übergangen.

⁶⁾ Nach der 4-wöchigen Run-In-Periode, in der alle Studienteilnehmenden mit der Kombinationstherapie aus Pegcetacoplan und Eculizumab behandelt wurden, erhielten am Tag 1 alle Personen eine Dosis Pegcetacoplan, bevor sie entweder zur Monotherapie mit Pegcetacoplan oder zu Eculizumab randomisiert wurden. Es sind Carry-Over-Effekte der während der Run-In-Periode verabreichten Kombinationstherapie für die RCP zu beachten. Zudem haben gemäß Angaben im Studienbericht die meisten Personen (n = 79) weiterhin bis zu einigen Tagen nach der Randomisierung Eculizumab und Pegcetacoplan in Kombination erhalten (bis zu 4 Tage für Pegcetacoplan und 14 Tage für Eculizumab). Vor dem Hintergrund des Dosierungsschemas der beiden Arzneimittel bedeutet das, dass diese Personen nach Tag 1 in der RCP noch eine Dosis der nicht randomisierten Intervention bekommen haben, die den potentiellen Interventionseffekt in der RCP beeinflussen.

Abkürzungen: RCP: randomisiert kontrollierte Periode

Das Verzerrungspotential der RCP wird auf Studienebene als hoch eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte in der RCP wird in Tabelle 6 dargestellt. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der OLP wird grundsätzlich als hoch bewertet.

Tabelle 8: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der RCP der Studie PEGASUS

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Mortalität	Ja ¹⁾	Ja	Nein	Nein	Niedrig
Transfusionsfreiheit	Nein ²⁾	Ja ³⁾	Nein	Nein ⁴⁾	Hoch ⁵⁾
Hämoglobin	Ja ⁶⁾	Ja ^{3,7)}	Nein	Nein	Niedrig
Thrombotische Ereignisse	Nein	Ja ⁸⁾	Nein ⁹⁾	Nein	Hoch
Kardiovaskuläre Ereignisse	Nein	Ja ⁸⁾	Nein ⁹⁾	Nein	Hoch
Hospitalisierungen	Nein	Ja ⁸⁾	Nein ⁹⁾	Ja ¹⁰⁾	Hoch
FACIT-Fatigue	Nein	Ja ^{3,11)}	Nein	Ja ¹²⁾	Hoch
EORTC-QLQ-C30	Nein	Ja ^{3,11)}	Nein	Ja ¹²⁾	Hoch
LASA	Nein	Ja ^{3,11)}	Nein	Ja ¹²⁾	Hoch
UE	Nein	Ja ⁸⁾	Nein ¹³⁾	Ja ¹⁴⁾	Hoch

¹⁾ Mortalität ist ein objektiv messbarer Endpunkt.

²⁾ Es besteht das Risiko, dass die Verabreichung von Transfusionen durch die Kenntnis der Studienmedikation beeinflusst wurde. Zwar waren im Studienprotokoll Transfusionskriterien definiert worden. Jedoch beinhaltet die Vorgabe, bei Personen mit Symptomen ab einem Hb-Wert von < 9 g/dl eine Transfusion zu verabreichen, eine subjektive Komponente. Die Art und Ausprägungen der notwendigen Symptomatik war nicht definiert. Grundsätzlich ist daher nicht auszuschließen, dass Transfusionen im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm eher hinausgezögert wurden. Es wurden Protokollverletzungen im Zusammenhang mit der Verabreichung von Transfusionen ohne Erfüllen der Transfusionskriterien ausschließlich im Eculizumab-Arm (n = 3) beobachtet. Basierend auf der Größe des Unterschiedes zwischen den Gruppen (mit 6 Personen im Pegcetacoplan-Arm (14,6 %) vs. 33 Personen im Eculizumab-Arm (84,6%) mit Transfusionen) wird das aus den Protokollverletzungen resultierende Risiko für Verzerrung als gering bewertet. Das aus der fehlenden Verblindung und der subjektiven Komponente bei der Verabreichung der Transfusionen resultierende hohe Verzerrungspotential ist jedoch bei der Ergebnisinterpretation zu beachten.

³⁾ Auswertung in der ITT-Population.

⁴⁾ Unstratifizierte Analyse: Es wird von keinem erhöhten Risiko für Verzerrung aufgrund der fehlenden Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren in der Analyse ausgegangen. Im Studienbericht wurde eine nach Stratifizierungsfaktoren adjustierte Analyse zur Schätzung der Risikodifferenz präsentiert. Der dabei mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test ermittelte p-Wert von <0,0001 bestätigt das Ergebnis der unstratifizierten Analyse.

⁵⁾ Die beobachtete Effektgröße ist mit einem hohen Verzerrungspotential verbunden. Vor dem Hintergrund der Größe des Effektes wird davon ausgegangen, dass tatsächlich ein statistisch signifikanter Effekt vorliegt.

⁶⁾ Hämoglobin ist ein objektiv messbarer Endpunkt. Vor dem Hintergrund des offenen Studiendesign werden jedoch Protokollverletzungen im Zusammenhang mit der Verabreichung von Transfusionen (welche den Hb-Spiegel beeinflussen) ohne Erfüllen der für die Studie definierten Transfusionskriterien, kritisch gesehen, da sie ausschließlich im Eculizumab-Arm beobachtet wurden. Der Anteil der betroffenen Personen war jedoch gering (n = 3), so dass nicht von einem erhöhten Risiko für Verzerrung aufgrund der Protokollverletzungen ausgegangen wird. (Analysen, bei denen alle nach Erhalt einer Transfusion erhobenen Werte nicht berücksichtigt wurden, führen zu keinen gegenteiligen Schlussfolgerungen, können aber den Aspekt nicht vollständig adressieren.)

⁷⁾ Anteil der Personen mit verfügbaren Hb-Werten war mit 90 % im Pegcetacoplan-Arm und 97 % im Eculizumab-Arm ausreichend hoch.

⁸⁾ Auswertung in der Safety-Population, die der ITT-Population entspricht.

- ⁹⁾ Obwohl der Endpunkt nicht präspezifiziert war, wird nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen, da die Endpunktdarstellung aufgrund der Beratung durch den G-BA erfolgte.
- ¹⁰⁾ Vor dem Hintergrund der multizentrischen Studie und den fehlenden Informationen zu Hospitalisierungskriterien, ist unklar, ob regionale Unterschiede in den Kriterien für eine Notwendigkeit einer Hospitalisierung bestanden. Eine Ungleichverteilung der Personen über Länder mit verschiedenen Hospitalisierungskriterien kann zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen, da keine stratifizierte Randomisierung auf Ebene der Länder erfolgte. Die Baselinecharakteristika weisen auf Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in der regionalen Verteilung der Patientinnen und Patienten hin.
- ¹¹⁾ Anteil der Personen mit verfügbaren Werten war mit mindestens 85 % im Pegcetacoplan-Arm und mindestens 92 % im Eculizumab-Arm ausreichend hoch.
- ¹²⁾ Eine Verzerrung durch Carry-Over-Effekte aus der Run-In-Periode auf die RCP ist möglich.
- ¹³⁾ Für die Auswertungen der UE ohne krankheitsspezifische Ereignisse ist zu beachten, dass es sich um einen post-hoc definierten Endpunkt handelt und Preferred Terms der krankheitsspezifischen Ereignisse nicht präspezifiziert waren.
- ¹⁴⁾ Vor dem Hintergrund des Carry-Over-Effektes können aufgetretene UE zu Beginn der RCP in beiden Studienarmen auch durch die Kombinationstherapie verursacht worden sein. Dadurch besteht das Risiko, dass potentielle Unterschiede zwischen der Pegcetacoplan-Monotherapie und Eculizumab-Monotherapie nicht beobachtet worden sind.

Abkürzungen: FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; Hb: Hämoglobin, ITT: Intention-to-treat; LASA: Linear Analog Scale Assessment; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCP: randomisiert kontrollierte Periode; UE: unerwünschte Ereignisse.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

Entsprechend des Anwendungsgebiets werden die Ergebnisse zur Kombinationstherapie bestehend aus Pegcetacoplan plus Eculizumab während der Run-In-Periode und die Ergebnisse der Monotherapie mit Pegcetacoplan im Vergleich zur Monotherapie mit Eculizumab während der offenen RCP der Studie PEGASUS herangezogen. Ergänzend werden die Daten der unkontrollierten OLP für die Patientinnen und Patienten, die an Tag 1 zum Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurden, dargestellt.

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Tabelle 9: Allgemeine Angaben; Studie PEGASUS

Studie PEGASUS	Pegcetacoplan	Eculizumab
<i>Run-In-Periode</i>		
Eingeschlossen ¹⁾ , n		80
<i>Offene randomisiert kontrollierte Periode</i>		
Randomisiert (ITT-Population)	41	39
Mind. 1 Dosis der Studienmedikation erhalten (Safety-Population)	41 (100)	39 (100)
Frühzeitiger Abbruch der Studienmedikation während RCP, n (%)	3 (7,3)	0
Aufgrund von UE	3 (7,3)	0
Studienabbruch während der RCP, n (%)	1 (2,4)	0
Aufgrund von UE	1 (2,4)	0
<i>Unkontrollierte Open-Label-Extensionsperiode</i>		
Behandlung mit mind. 1 Dosis Pegcetacoplan in der OLP, n (%)	38 (92,7)	39 (100)
Frühzeit. Pegcetacoplan-Behandlungsabbruch während OLP, n (%)	3 (7,3)	7 (17,9) ²⁾
Aufgrund von UE	2 (4,9)	7 (17,9)
Aufgrund ärztlicher Entscheidung	1 (2,4)	0
Studienabbruch während der OLP	3 (7,3)	7 (17,9) ²⁾
Aufgrund von UE	3 (7,3)	7 (17,9)
Mediane Behandlungsdauer	Siehe Tabelle 11	
Mediane Beobachtungsdauer	k. A.	k. A.

¹⁾ Alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden mit der Kombinationstherapie aus Pegcetacoplan und Eculizumab behandelt.

²⁾ Frühzeitiger Abbruch während der Monotherapie mit Pegcetacoplan zwischen Woche 20 und 48.

Abkürzungen: OLP: Open-Label-Extensionsperiode; RCP: randomisiert kontrollierte Periode; UE: unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation zu Beginn der Run-In-Periode; Studie PEGASUS

Studie	Pegcetacoplan N = 41 ¹⁾	Eculizumab N = 39 ¹⁾
<i>Alter (Jahre)</i>		
Mittelwert (SD)	50,2 (16,29)	47,3 (15,81)
Median (min; max)	53,0 (19; 81)	47,0 (23; 78)
<i>Altersgruppe (Jahre), n (%)</i>		
≤ 65	31 (75,6)	32 (82,1)
> 65	10 (24,4)	7 (17,9)

Studie	Pegcetacoplan N = 41¹⁾	Eculizumab N = 39¹⁾
<i>Geschlecht, n (%)</i>		
männlich	14 (34,1)	17 (43,6)
weiblich	27 (65,9)	22 (56,4)
<i>Region, n (%)</i>		
Asien/Pazifik (Australien, Japan, Russland, Südkorea)	6 (14,6)	12 (30,8)
Europa (Belgien, Frankreich, Deutschland, Großbritannien, Spanien)	25 (61,0)	19 (48,7)
Nordamerika (USA, Kanada)	10 (24,4)	8 (20,5)
<i>Body Mass Index</i>		
Mittelwert (SD)	26,7 (4,3)	25,9 (4,3)
Median (min; max)	26,5 (20,9; 38,9)	26,0 (18,7; 33,8)
<i>Zeit seit der PNH-Diagnose (Jahre)</i>		
Mittelwert (SD)	8,7 (7,4)	11,7 (9,6)
Median (min; max)	6,0 (1,0; 31,0)	9,7 (1,0; 38,0)
<i>Dauer der Eculizumab-Behandlung vor Tag -28 (Tage)</i>		
Mittelwert (SD)	1868,0 (1568,0)	1743,5 (1329,7)
Median (min; max)	1618,0 (155; 6231)	1254,0 (118; 5047)
<i>Gegenwärtige Eculizumab Dosierung, n (%)</i>		
Alle 2 Wochen 900 mg i. v.	26 (63,4)	30 (76,9)
Alle 11 Tage 900 mg i. v.,	1 (2,4)	0
Alle 2 Wochen 1.200 mg i. v.	12 (29,3)	9 (23,1)
Alle 2 Wochen 1.500 mg i. v.	2 (4,9)	0
<i>Transfusionen in den letzten 12 Monaten vor Tag -28, n</i>		
Mittelwert (SD)	6,1 (7,3)	6,9 (7,7)
Median (min; max)	5,0 (0; 30)	5,0 (0; 29)
<i>Anzahl Transfusionen in den letzten 12 Monaten vor Tag -28²⁾, n (%)</i>		
< 4	20 (48,8)	16 (41,0)
>=4	21 (51,2)	23 (59,0)
<i>Zeit seit letzter Transfusion bis Tag -28 (Tage)</i>		
Mittelwert (SD)	N = 31 67,6 (68,0)	N = 28 73,4 (96,3)
Median (min; max)	39,0 (3; 272)	36,5 (1; 335)
<i>Thrombozytenzahl zum Screening (10⁹ Zellen/l)</i>		
Mittelwert (SD)	166,6 (98,28)	146,9 (68,81)
Median (min; max)	146 (50; 488)	134 (50; 365)
<i>Thrombozytenzahl zum Screening (Zellen/mm³)²⁾, n (%)</i>		
< 100.000	12 (29,3)	9 (23,1)
≥ 100.000	29 (70,7)	30 (76,9)
<i>Hämoglobin (g/dl)</i>		
Mittelwert (SD)	8,7 (1,1)	8,7 (0,9)
Median (min; max)	8,6 (6,0; 10,8)	8,8 (6,9; 10,1)
<i>Retikulozytenzahl (10⁹ Zellen/l)</i>		
Mittelwert (SD)	217,5 (75,0)	216,2 (69,1)
Median (min; max)	195 (100; 420)	205 (83; 400)

Studie	Pegcetacoplan N = 41 ¹⁾	Eculizumab N = 39 ¹⁾
<i>LDH (U/l)</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	257,5 (97,6) 247,0 (118,5; 584,0)	308,6 (284,8) 212,0 (122; 1598,0)
<i>Haptoglobin (g/l)</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	0,14 (0,13) 0,08 (0,08; 0,5)	0,13 (0,12) 0,08 (0,08; 0,52)
<i>FACIT-Fatigue-Score</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	32,2 (11,4) 30,0 (6,0; 52,0)	N = 38 31,6 (12,5) 33,5 (11,0; 50,0)
<i>Häufige Erkrankungen in der Anamnese, n (%)</i>		
Eisenüberladung	9 (22,0)	12 (30,8)
Aplastische Anämie	11 (26,8)	9 (23,1)
Hypertension	10 (24,4)	9 (23,1)
Fatigue	8 (19,5)	10 (25,6)
Anemie	9 (22,0)	7 (17,9)
Dyspnoe	9 (22,0)	7 (17,9)
Cholezystektomie	8 (19,5)	5 (12,8)
Kopfschmerzen	6 (14,6)	3 (7,7)
Rückenschmerzen	5 (12,2)	4 (10,3)
Osteoarthritis	4 (9,8)	5 (12,8)
Depression	5 (12,2)	4 (10,3)
Hämoglobinurie	5 (12,2)	3 (7,7)
Hämolyse	3 (7,3)	5 (12,8)
Asthenie	5 (12,2)	3 (7,7)
Insomnie	4 (9,8)	4 (10,3)
<i>Thrombosen in der Krankenvorgeschichte, n (%)</i>	15 (36,6)	10 (25,6)

¹⁾ ITT-Population

²⁾ Stratifizierungsvariable der Randomisierung

Abkürzungen: FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; ITT: Intention-to-treat; LDH: Laktatdehydrogenase; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; SD: Standardabweichung.

Exposition mit der Studienmedikation

Tabelle 11: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation; Studie PEGASUS

Studie PEGASUS	Pegcetacoplan N = 41 ¹⁾	Eculizumab N = 39 ¹⁾
Run-In-Periode (Behandlung mit Pegcetacoplan und Eculizumab)	N = 80	
Dauer der Pegcetacoplan-Exposition (Tage) Mittelwert (SD)	28,8 (0,87)	
Dauer der Eculizumab-Exposition (Tage) Mittelwert (SD)	23,0 (7,06)	
16-wöchige offene RCP²⁾	N = 41¹⁾	N = 39¹⁾
Dauer der Exposition mit der Studienmedikation (Tage) Mittelwert (SD) Median (min; max)	104,9 (18,0) 110,0 (33;113)	98,4 (4,9) 99,0 (71; 108)
Anzahl an vollständig erhaltenen Dosen Mittelwert (SD)	30,4 (5,13)	Nicht erhoben

Studie PEGASUS	Pegcetacoplan N = 41 ¹⁾	Eculizumab N = 39 ¹⁾
Median (min; max)	32,0 (10; 34)	
Dosiserhöhung bei erhöhtem LDH-Spiegel (> 2 x ULN), n (%)	2 (4,9)	Nicht zutreff.
Compliance (%) mit der Studienmedikation ³⁾		
Mittelwert (SD)	99,9 (1,8)	100,0 (0,0)
Median (min; max)	100 (97; 110)	100 (100; 100)
Unkontrollierte OLP	N = 77⁴⁾	
Dauer der Exposition mit der Pegcetacoplan-Monotherapie ⁵⁾ (Tage)		
Mittelwert (SD)		209,8 (39,2)
Median (min; max)		215,0 (43; 323)
Anzahl an vollständig erhaltenen Dosen		
Mittelwert (SD)		61,0 (12,1)
Median (min; max)		62,0 (13; 93)
Compliance (%) mit der Studienmedikation ³⁾		
Mittelwert (SD)		100,8 (6,2)
Median (min; max)		100 (65,8; 116,5)

¹⁾ Safety-Population

²⁾ Am Tag 1 erhielten alle Studienteilnehmenden eine Dosis Pegcetacoplan, bevor sie entweder zur Monotherapie mit Pegcetacoplan oder zu Eculizumab randomisiert zugeteilt wurden. Die Verabreichung von Eculizumab wurde gemäß dem vor der Randomisierung angewendeten Dosierungsschema fortgesetzt, so dass die meisten Personen (n = 79) weiterhin Eculizumab und Pegcetacoplan bis zu einigen Tagen nach der Randomisierung in Kombination erhalten haben (bis zu 4 Tage für Pegcetacoplan und 14 Tage für Eculizumab).

³⁾ Ergibt sich aus der Gesamtzahl der erhaltenen Dosen während der RCP geteilt durch Gesamtzahl der geplanten Dosen (Geplante Anwendung von Pegcetacoplan zweimal wöchentlich und von Eculizumab einmal alle 2 Wochen)

⁴⁾ Gesamtanzahl an Patientinnen und Patienten, die in der OLP mit Pegcetacoplan behandelt wurden. Eine separate Auswertung nach ursprünglich randomisiertem Studienarm liegt nicht vor.

⁵⁾ Hier nicht enthalten ist die 4-wöchige Exposition mit Pegcetacoplan im Rahmen der Kombinationstherapie während der Run-In-Periode der OLP für Patientinnen und Patienten des Eculizumab-Arms

Abkürzungen: OLP: Open-Label-Extensionsperiode; RCP: randomisiert kontrollierte Periode; SD: Standardabweichung; ULN: Upper Limit of Normal

Begleitmedikation

Tabelle 12: Häufige Begleitmedikationen während der RCP der Studie PEGASUS

Studie PEGASUS ¹⁾ Begleitmedikation nach ATC Level 2 Term/Preferred Term	Pegcetacoplan N = 41 ²⁾ n (%)	Eculizumab N = 39 ²⁾ n (%)
Jegliche Begleitmedikation	35 (85,4)	31 (79,5)
Impfungen	25 (61,0)	21 (53,8)
Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff, 23-valent	16 (39,0)	14 (35,9)
Impfstoff gegen Meningokokken der Gruppe B	8 (19,5)	11 (28,2)
Meningokokken-Gruppen A-, C-, W und Y-Konjugat-Impfstoff	4 (9,8)	4 (10,3)
Antibiotika zur systemischen Anwendung	8 (19,5)	10 (25,6)
Analgetika	7 (17,1)	10 (25,6)
Paracetamol	5 (12,2)	8 (20,5)
Antithrombotische Mittel	6 (14,6)	2 (5,1)

Studie PEGASUS ¹⁾ Begleitmedikation nach ATC Level 2 Term/Preferred Term	Pegcetacoplan N = 41 ²⁾ n (%)	Eculizumab N = 39 ²⁾ n (%)
Kortikosteroide zur systemischen Anwendung	3 (7,3)	5 (12,8)
Alle übrigen therapeutischen Mittel	2 (4,9)	4 (10,3)
Deferasirox	1 (2,4)	4 (10,3)
Psycholeptika	2 (4,9)	4 (10,3)

¹⁾ Primärer Datenschnitt

²⁾ Safety-Population.

3.2 Mortalität

Es sind keine Todesfälle während der 16-wöchigen RCP der Studie PEGASUS aufgetreten. Während der anschließenden OLP ist eine Person, die in den Pegcetacoplan-Arm randomisiert worden war, verstorben (Todesursache: SARS-Cov2-Infektion).

3.3 Morbidität

3.3.1 Transfusionsfreiheit (ergänzend)

Transfusionsfreiheit während der 16-wöchigen RCP

Tabelle 13: Transfusionsfreiheit während der 16-wöchigen RCP; Studie PEGASUS

Studie PEGASUS ¹⁾	Pegcetacoplan N = 41 ²⁾	Eculizumab N = 39 ²⁾
Personen ohne Transfusion, n (%)	35 (85,4)	6 (15,4)
Personen mit Transfusion, n (%) ³⁾	6 (14,6)	33 (84,6)
Relatives Risiko für Transfusionsfreiheit [95%-KI]; p-Wert ⁴⁾	5,55 [2,63; 11,71]; <0,0001	

¹⁾ Primärer Datenschnitt

²⁾ ITT-Population.

³⁾ Studienteilnehmende ohne Transfusion, die die Studie vor Woche 16 abbrachen, wurde als Personen mit Transfusion gewertet.

⁴⁾ Unstratifizierte Analyse. P-Wert basierend auf exaktem Test nach Fisher. Für das relative Risiko wurde das zweiseitige 95 %-Wald-KI berechnet.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; RCP: randomisiert kontrollierte Periode.

Transfusionsfreiheit am Ende der Open-Label-Extensionsperiode

Am Ende der OLP wurden 30 Patientinnen und Patienten des Pegcetacoplan-Arms (73,2 %) als transfusionsfrei klassifiziert (Datenschnitt vom 06.11.2020). Der Beobachtungszeitraum umfasst die 48-wöchige Monotherapie mit Pegcetacoplan (RCP und OLP: Tag 1 bis Woche 48) und berücksichtigt Transfusionsereignisse in der Run-In-Periode (n = 4) der danach zu Pegcetacoplan randomisierten Personen nicht.

3.3.2 FACIT-Fatigue

Der FACIT-Fatigue wurde über den gesamten Studienverlauf erhoben. Der Anteil an Personen mit verfügbaren Werten zu Woche 16 betrug 88 % im Pegcetacoplan-Arm und 95 % im Eculizumab-Arm. Von 73 % der zu Pegcetacoplan randomisierten Personen liegen zu Woche 48 Ergebnisse zum FACIT-Fatigue als unkontrollierte Langzeitdaten vor. Die Ergebnisse zu den

Veränderungen im FACIT-Fatigue im Vergleich zu Baseline sind für die drei Studienperioden (Run-In-Periode, offene RCP und unkontrollierte OLP) in Tabelle 14 abgebildet.

Tabelle 14: FACIT-Fatigue: Veränderung von Baseline in der Studie PEGASUS

Studie PEGASUS FACIT-Fatigue¹⁾	Pegcetacoplan N = 41²⁾	Eculizumab N = 39²⁾
Baseline und Run-In-Periode (Therapie mit Pegcetacoplan und Eculizumab, Tag -28 bis Tag 1)³⁾		
Baseline ⁴⁾ n (%) ⁵⁾ MW (SD)	41 (100) 32,16 (11,38)	38 (97,4) 31,55 (12,51)
Veränderung von Baseline bis Tag 1 n (%) ⁵⁾ LS mean (SE) ⁶⁾	41 (100) 11,15 (1,14)	36 (92,3) 12,13 (1,24)
Offene RCP (Monotherapie mit Pegcetacoplan bzw. Eculizumab)³⁾		
Veränderung von Baseline zu Woche 16 n (%) ⁵⁾ LS mean (SE)	36 (87,8) 9,65 (1,41)	37 (94,9) -1,69 (1,47)
LS mean difference [95%-KI]; p-Wert ⁷⁾	11,34 [7,47; 15,22]; <0,0001	
Hedges g [95%-KI]	Keine Angaben	
Unkontrollierte OLP (Monotherapie mit Pegcetacoplan)⁸⁾		
Veränderung von Baseline zu Woche 48 n (%) ⁵⁾ MW (SD)	N = 38 ⁹⁾ 30 (73,2) 10,14 (9,06)	-

¹⁾ Skala 0 und 52. Höhere Werte zeigen geringere Beschwerden an.

²⁾ ITT-Population.

³⁾ Primärer Datenschnitt

⁴⁾ Baseline ist die letzte verfügbare Beobachtung vor der ersten Dosis Pegcetacoplan an Tag -28.

⁵⁾ Personen mit verfügbaren Werten (Prozentanteil bezogen auf ITT-Population)

⁶⁾ Basierend auf einem MMRM unter Berücksichtigung aller Post-Baseline-Werte bis zu Tag 1. Das Analysemodell entspricht dem zur Auswertung der RCP-Daten verwendeten Modell.

⁷⁾ Stratifizierte Analyse mittels MMRM mit Behandlungsgruppe, Visite, Strata (Transfusionsvorgeschichte und Thrombozytenzahl zum Screening), Interaktion Studienvisite x Behandlungsgruppe, und Baselinewert als feste Effekte. Alle verfügbaren Werte der RCP, einschließlich der Werte nach Erhalt einer Transfusion wurden berücksichtigt.

⁸⁾ Finaler Datenschnitt

⁹⁾ Anzahl an Studienteilnehmenden des Pegcetacoplan-Arms, die in der unkontrollierten OLP mit mindestens einer Dosis Pegcetacoplan behandelt wurden.

Abkürzungen: FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; OLP: Open-Label-Extensionsperiode; RCP: randomisiert kontrollierte Periode; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

3.3.3 EORTC QLQ-C30: Symptomskalen (ergänzend)

Der EORTC QLQ-C30 wurde über den gesamten Studienverlauf erhoben. Der Anteil an Personen mit verfügbaren Werten zu Woche 16 betrug 87,8 % im Pegcetacoplan-Arm und mindestens 92,3 % im Eculizumab-Arm. Zu Woche 48 haben 73 % der zu Pegcetacoplan randomisierten Personen den EORTC ausgefüllt. Die Ergebnisse zu den Veränderungen in den Symptomskalen des EORTC im Vergleich zu Baseline sind für die drei Studienperioden in Tabelle 15 abgebildet. Es liegen keine Angaben zum Hedges g für den randomisierten Vergleich vor.

Tabelle 15: EORTC QLQ-C30-Symptomskalen: Veränderung von Baseline in der Studie PEGASUS

Studie PEGASUS EORTC QLQ-C30-Symptomskalen ¹⁾	Pegcetacoplan N = 41 ²⁾	Eculizumab N = 39 ²⁾
Schmerz		
Baseline und Run-In-Periode (Therapie mit Pegcetacoplan und Eculizumab, Tag -28 bis Tag 1)³⁾		
Baseline ⁴⁾ n (%) ⁵⁾ MW (SD)	41 (100) 19,51 (26,85)	38 (97,4) 15,79 (25,10)
Veränderung von Baseline bis Tag 1 n ⁵⁾ LS mean (SE) ⁹⁾	41 (100) -5,28 (3,04)	36 (92,3) -9,57 (3,28)
Offene RCP (Monotherapie mit Pegcetacoplan bzw. Eculizumab)³⁾		
Veränderung von Baseline zu Woche 16 n (%) ⁵⁾ LS mean (SE)	36 (87,8) 1,31 (4,11)	37 (94,9) 9,48 (4,19)
LS mean difference [95%-KI]; p-Wert ⁶⁾	-8,16 [-19,47; 3,14]; 0,1544	
Unkontrollierte OLP (Monotherapie mit Pegcetacoplan)⁷⁾		
Veränderung von Baseline zu Woche 48 n (%) ⁵⁾ MW (SD)	N = 38 ⁸⁾ 30 (73,2) 0,56 (27,85)	-
Fatigue		
Baseline und Run-In-Periode (Therapie mit Pegcetacoplan und Eculizumab, Tag -28 bis Tag 1)³⁾		
Baseline ⁴⁾ n (%) ⁵⁾ MW (SD)	41 (100) 49,59 (29,09)	38 (97,4) 50,29 (24,74)
Veränderung von Baseline bis Tag 1 n (%) ⁵⁾ LS mean (SE) ⁹⁾	41 (100) -24,85 (2,77)	36 (92,3) -30,47 (3,01)
Offene RCP (Monotherapie mit Pegcetacoplan bzw. Eculizumab)³⁾		
Veränderung von Baseline zu Woche 16 n (%) ⁵⁾ LS mean (SE)	36 (87,8) -22,34 (3,31)	37 (94,9) -0,47 (3,41)
LS mean difference [95%-KI]; p-Wert ⁶⁾	-21,87 [-30,95; -12,80]; <0,0001	
Unkontrollierte OLP (Monotherapie mit Pegcetacoplan)⁷⁾		
Veränderung von Baseline zu Woche 48 n (%) ⁵⁾ MW (SD)	N = 38 ⁸⁾ 30 (73,2) -21,48 (26,73)	-
Übelkeit und Erbrechen		
Baseline und Run-In-Periode (Therapie mit Pegcetacoplan und Eculizumab, Tag -28 bis Tag 1)³⁾		
Baseline ⁴⁾ n (%) ⁵⁾ MW (SD)	41 (100) 3,66 (8,75)	38 (97,4) 5,26 (11,69)
Veränderung von Baseline bis Tag 1 n (%) ⁵⁾ LS mean (SE) ⁹⁾	41 (100) -2,49 (0,71)	36 (92,3) -3,62 (0,77)

Studie PEGASUS EORTC QLQ-C30-Symptomskalen¹⁾	Pegcetacoplan N = 41²⁾	Eculizumab N = 39²⁾
Offene RCP (Monotherapie mit Pegcetacoplan bzw. Eculizumab)³⁾		
Veränderung von Baseline zu Woche 16 n (%) ⁵⁾ LS mean (SE)	36 (87,8) -0,10 (2,40)	37 (94,9) 6,13 (2,39)
LS mean difference [95%-KI]; p-Wert ⁶⁾	-6,23 [-12,89; 0,42]; 0,0659	
Hedges g [95%-KI]	Keine Angaben	
Unkontrollierte OLP (Monotherapie mit Pegcetacoplan⁷⁾		
	N = 38 ⁸⁾	
Veränderung von Baseline zu Woche 48 n (%) ⁵⁾ MW (SD)	30 (73,2) -2,22 (11,36)	-
Dyspnoe		
Baseline und Run-In-Periode (Therapie mit Pegcetacoplan und Eculizumab, Tag -28 bis Tag 1)³⁾		
Baseline ⁴⁾ N (%) ⁵⁾ MW (SD)	41 (100) 33,33 (27,89)	38 (97,4) 43,86 (32,05)
Veränderung von Baseline bis Tag 1 n (%) ⁵⁾ LS mean (SE) ⁹⁾	41 (100) -21,57 (3,13)	36 (92,3) -31,45 (3,39)
Offene RCP (Monotherapie mit Pegcetacoplan bzw. Eculizumab)³⁾		
Veränderung von Baseline zu Woche 16 n (%) ⁵⁾ LS mean (SE)	36 (87,8) -21,26 (3,61)	37 (94,9) -3,86 (3,70)
LS mean difference [95%-KI]; p-Wert ⁶⁾	-17,41 [-27,33; -7,49]; 0,0008	
Unkontrollierte OLP (Monotherapie mit Pegcetacoplan⁷⁾		
	N = 38 ⁸⁾	
Veränderung von Baseline zu Woche 48 n (%) ⁵⁾ MW (SD)	30 (73,2) -17,78 (29,99)	-
Schlaflosigkeit		
Baseline und Run-In-Periode (Therapie mit Pegcetacoplan und Eculizumab, Tag -28 bis Tag 1)³⁾		
Baseline ⁴⁾ n (%) ⁵⁾ MW (SD)	41 (100) 32,52 (34,55)	38 (97,4) 29,82 (29,80)
Veränderung von Baseline bis Tag 1 n (%) ⁵⁾ LS mean (SE) ⁹⁾	41 (100) -9,98 (3,72)	36 (92,3) -13,66 (4,03)
Offene RCP (Monotherapie mit Pegcetacoplan bzw. Eculizumab)³⁾		
Veränderung von Baseline zu Woche 16 n (%) ⁵⁾ LS mean (SE)	36 (87,8) -9,63 (3,61)	37 (94,9) -5,53 (3,71)
LS mean difference [95%-KI]; p-Wert ⁶⁾	-4,10 [-14,06; 5,86]; 0,4147	
Unkontrollierte OLP (Monotherapie mit Pegcetacoplan⁷⁾		
	N = 38 ⁸⁾	
Veränderung von Baseline zu Woche 48 n (%) ⁵⁾ MW (SD)	30 (73,2) -6,67 (25,37)	-

Studie PEGASUS EORTC QLQ-C30-Symptomskalen¹⁾	Pegcetacoplan N = 41²⁾	Eculizumab N = 39²⁾
Appetitverlust		
Baseline und Run-In-Periode (Therapie mit Pegcetacoplan und Eculizumab, Tag -28 bis Tag 1)³⁾		
Baseline ⁴⁾ n (%) ⁵⁾ MW (SD)	41 (100) 12,20 (17,88)	38 (97,4) 13,16 (23,94)
Veränderung von Baseline bis Tag 1 n (%) ⁵⁾ LS mean (SE) ⁹⁾	41 (100) -7,50 (1,87)	36 (92,3) -9,00 (2,03)
Offene RCP (Monotherapie mit Pegcetacoplan bzw. Eculizumab)³⁾		
Veränderung von Baseline zu Woche 16 n (%) ⁵⁾ LS mean (SE)	36 (87,8) -4,68 (2,98)	37 (94,9) 2,06 (3,05)
LS mean difference [95%-KI]; p-Wert ⁶⁾	-6,73 [-14,84; 1,38]; 0,1023	
Unkontrollierte OLP (Monotherapie mit Pegcetacoplan)⁷⁾		
Veränderung von Baseline zu Woche 48 n (%) ⁵⁾ MW (SD)	N = 38 ⁸⁾ 30 (73,2) -7,78 (14,34)	-
Obstipation		
Baseline und Run-In-Periode (Therapie mit Pegcetacoplan und Eculizumab, Tag -28 bis Tag 1)³⁾		
Baseline ⁴⁾ n (%) ⁵⁾ MW (SD)	41 (100) 11,38 (20,56)	37 (94,9) 10,81 (22,30)
Veränderung von Baseline bis Tag 1 n (%) ⁵⁾ LS mean (SE) ⁹⁾	41 (100) -5,04 (1,74)	35 (89,7) -4,41 (1,91)
Offene RCP (Monotherapie mit Pegcetacoplan bzw. Eculizumab)³⁾		
Veränderung von Baseline zu Woche 16 n (%) ⁵⁾ LS mean (SE)	36 (87,8) 3,38 (2,81)	36 (92,3) -5,60 (2,87)
LS mean difference [95%-KI]; p-Wert ⁶⁾	8,99 [1,18; 16,79]; 0,0246	
Unkontrollierte OLP (Monotherapie mit Pegcetacoplan)⁷⁾		
Veränderung von Baseline zu Woche 48 n (%) ⁵⁾ MW (SD)	N = 38 ⁸⁾ 30 (73,2) -1,11 (22,29)	-
Diarrhö		
Baseline und Run-In-Periode (Therapie mit Pegcetacoplan und Eculizumab, Tag -28 bis Tag 1)³⁾		
Baseline ⁴⁾ n (%) ⁵⁾ MW (SD)	41 (100) 11,38 (23,11)	37 (94,9) 11,71 (21,11)
Veränderung von Baseline bis Tag 1 n (%) ⁵⁾ LS mean (SE) ⁹⁾	41 (100) -2,14 (2,66)	35 (89,7) 0,25 (2,91)
Offene RCP (Monotherapie mit Pegcetacoplan bzw. Eculizumab)³⁾		
Veränderung von Baseline zu Woche 16 n (%) ⁵⁾ LS mean (SE)	36 (87,8) -0,33 (3,45)	36 (92,3) 8,27 (3,57)

Studie PEGASUS EORTC QLQ-C30-Symptomskalen ¹⁾	Pegcetacoplan N = 41 ²⁾	Eculizumab N = 39 ²⁾
LS mean difference [95%-KI]; p-Wert ⁶⁾	-8,61 [-18,14; 0,92]; 0,0760	
Unkontrollierte OLP (Monotherapie mit Pegcetacoplan)⁷⁾	N = 38 ⁸⁾	
Veränderung von Baseline zu Woche 48 n (%) ⁵⁾ MW (SD)	30 (73,2) 1,11 (29,66)	

¹⁾ Skala 0 und 100. Höhere Werte zeigen eine stärkere Symptomatik an.

²⁾ ITT-Population.

³⁾ Primärer Datenschnitt

⁴⁾ Baseline ist die letzte verfügbare Beobachtung vor der ersten Dosis Pegcetacoplan an Tag -28.

⁵⁾ Personen mit verfügbaren Werten (Prozentanteil bezogen auf ITT-Population)

⁶⁾ Stratifizierte Analyse mittels MMRM mit Behandlungsgruppe, Visite, Strata (Transfusionsvorgeschichte und Thrombozytenzahl zum Screening), Interaktion Studienvisite x Behandlungsgruppe, und Baseline-Wert als feste Effekte. Alle verfügbaren Werte der RCP, einschließlich der Werte nach Erhalt einer Transfusion wurden berücksichtigt.

⁷⁾ Finaler Datenschnitt

⁸⁾ Anzahl an Studienteilnehmenden des Pegcetacoplan-Arms, die in der unkontrollierten OLP mit mindestens einer Dosis Pegcetacoplan behandelt wurden.

⁹⁾ Basierend auf einem MMRM unter Berücksichtigung aller Post-Baseline-Werte bis zu Tag 1. Das Analysemodell entspricht dem zur Auswertung der RCP-Daten verwendeten Modell

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; OLP: Open-Label-Extensionsperiode; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCP: randomisiert kontrollierte Periode; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

3.3.4 Thrombotische und kardiovaskuläre Ereignisse

Tabelle 16: Thrombotische Ereignisse in der Studie PEGASUS

Studie PEGASUS Thrombotische Ereignisse	Pegcetacoplan N = 41 ¹⁾	Eculizumab N = 39 ¹⁾
Während Run-In-Periode (Therapie mit Pegcetacoplan und Eculizumab, Tag -28 bis Tag 1)²⁾		
Personen mit Ereignis, n (%)	0	0
Während offener RCP (Monotherapie mit Pegcetacoplan bzw. Eculizumab)²⁾		
Personen mit Ereignis, n (%)	0	0
Während unkontrollierter OLP (Monotherapie mit Pegcetacoplan, Woche 17 bis Woche 48)³⁾		
Personen mit Ereignis, n (%) ⁵⁾	1 (2,4) ⁶⁾	-

¹⁾ Safety-Population

²⁾ Primärer Datenschnitt

³⁾ Finaler Datenschnitt

⁴⁾ Anzahl an Studienteilnehmenden des Pegcetacoplan-Arms, die in der unkontrollierten OLP mit mindestens einer Dosis Pegcetacoplan behandelt wurden.

⁵⁾ Prozentanteil bezogen auf Anzahl der Personen des Pegcetacoplan-Arms mit mindestens 1 Dosis Pegcetacoplan in der OLP

⁶⁾ Bei dem Ereignis handelt es sich um eine tiefe Venenthrombose, die als schweres und schwerwiegendes Ereignis klassifiziert wurde.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; OLP: Open-Label-Extensionsperiode; RCP randomisiert kontrollierte Periode.

Tabelle 17: Kardiovaskuläre Ereignisse in der Studie PEGASUS

Studie PEGASUS Kardiovaskuläre Ereignisse	Pegcetacoplan N = 41 ¹⁾	Eculizumab N = 39 ¹⁾
Während Run-In-Periode (Therapie mit Pegcetacoplan und Eculizumab, Tag -28 bis Tag 1)²⁾		
Personen mit Ereignis, n (%)	1 (2,4) ³⁾	0
Während offener RCP (Monotherapie mit Pegcetacoplan bzw. Eculizumab)²⁾		
Personen mit Ereignis, n (%)	0	0
Während unkontrollierter OLP (Monotherapie mit Pegcetacoplan, Woche 17 bis Woche 48)⁴⁾		
Personen mit Ereignis, n (%) ⁶⁾	N = 38 ⁵⁾ 4 (9,8) ³⁾	-

¹⁾ Safety-Population

²⁾ Primärer Datenschnitt

³⁾ Schweregrad: mild

⁴⁾ Finaler Datenschnitt

⁵⁾ Anzahl an Studienteilnehmenden des Pegcetacoplan-Arms, die in der unkontrollierten OLP mit mindestens einer Dosis Pegcetacoplan behandelt wurden

⁶⁾ Prozentanteil bezogen auf Anzahl der Personen des Pegcetacoplan-Arms mit mindestens 1 Dosis Pegcetacoplan in der OLP

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; OLP: Open-Label-Extensionsperiode; RCP randomisiert kontrollierte Periode.

3.3.5 Hospitalisierungen (ergänzend)

Tabelle 18: Hospitalisierungen in der Studie PEGASUS

Studie PEGASUS Hospitalisierung	Pegcetacoplan N = 41 ¹⁾	Eculizumab N = 39 ¹⁾
Während Run-In-Periode (Therapie mit Pegcetacoplan und Eculizumab, Tag -28 bis Tag 1)²⁾		
Personen mit Ereignis, n (%)	1 (2,4)	2 (5,1)
Während offener RCP (Monotherapie mit Pegcetacoplan bzw. Eculizumab)²⁾		
Personen mit Ereignis, n (%)	7 (17,1)	6 (15,4)
Relatives Risiko [95%-KI]; p-Wert ³⁾	1,11 [0,41; 3,01]; 1,0000	
Während unkontrollierter OLP (Monotherapie mit Pegcetacoplan, Woche 17 bis Woche 48)⁴⁾		
Personen mit Ereignis, n (%) ⁶⁾	N = 38 ⁵⁾ 7 (18,4)	-

¹⁾ Safety-Population

²⁾ Primärer Datenschnitt

³⁾ Unstratifizierte Analyse. P-Wert basierend auf exaktem Test nach Fisher. Für das relative Risiko wurde das zweiseitige 95 %-Wald-KI berechnet.

⁴⁾ Finaler Datenschnitt

⁵⁾ Anzahl an Studienteilnehmenden des Pegcetacoplan-Arms, die in der unkontrollierten OLP mit mindestens einer Dosis Pegcetacoplan behandelt wurden

⁶⁾ Prozentanteil bezogen auf Anzahl der Personen des Pegcetacoplan-Arms mit mindestens 1 Dosis Pegcetacoplan in der OLP

Abkürzungen: ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; OLP: Open-Label-Extensionsperiode; RCP randomisiert kontrollierte Periode.

3.4 Lebensqualität

3.4.1 LASA

Die LASA-Erhebung erfolgte über den gesamten Studienverlauf. Der Anteil an Personen mit verfügbaren Werten zu Woche 16 betrug 85,4 % im Pegcetacoplan-Arm und 94,9 % im Eculizumab-Arm. Zu Woche 48 beantworteten noch 71 % der Patientinnen und Patienten des Pegcetacoplan-Arms den Fragebogen.

Tabelle 19: LASA-Einzelskalen: Veränderung von Baseline in der Studie PEGASUS

Studie PEGASUS LASA-Einzelskalen ¹⁾	Pegcetacoplan N = 41 ²⁾	Eculizumab N = 39 ²⁾
Aktivitätslevel		
Baseline und Run-In-Periode (Therapie mit Pegcetacoplan und Eculizumab, Tag -28 bis Tag 1)³⁾		
Baseline ⁴⁾ n (%) ⁵⁾ MW (SD)	40 (97,6) 50,68 (23,48)	38 (97,4) 46,87 (21,56)
Veränderung von Baseline bis Tag 1 n (%) ⁵⁾ LS mean (SE) ⁶⁾	40 (97,6) 23,28 (2,95)	36 (92,3) 31,56 (3,19)
Offene RCP (Monotherapie mit Pegcetacoplan bzw. Eculizumab)³⁾		
Veränderung von Baseline zu Woche 16 n (%) ⁵⁾ LS mean (SE)	35 (85,4) 20,23 (3,13)	37 (94,9) -1,69 (3,19)
LS mean difference [95%-KI]; p-Wert ⁷⁾	21,92 [13,33; 30,51]; <0,0001	
Hedges g [95%-KI]	Keine Angaben	
Unkontrollierte OLP (Monotherapie mit Pegcetacoplan)⁸⁾	N = 38 ⁹⁾	
Veränderung von Baseline zu Woche 48 n (%) ⁵⁾ MW (SD)	29 (70,7) 19,79 (20,15)	-
Fähigkeit, alltägliche Aktivitäten durchzuführen		
Baseline und Run-In-Periode (Therapie mit Pegcetacoplan und Eculizumab, Tag -28 bis Tag 1)³⁾		
Baseline ⁴⁾ n (%) ⁵⁾ MW (SD)	40 (97,6) 54,95 (24,06)	38 (97,4) 54,61 (21,88)
Veränderung von Baseline bis Tag 1 n (%) ⁵⁾ LS mean (SE) ⁶⁾	40 (97,6) 21,63 (2,86)	36 (92,3) 24,66 (3,10)
Offene RCP (Monotherapie mit Pegcetacoplan bzw. Eculizumab)³⁾		
Veränderung von Baseline zu Woche 16 n (%) ⁵⁾ LS mean (SE)	35 (85,4) 16,41 (3,25)	37 (94,9) -4,96 (3,36)
LS mean difference [95%-KI]; p-Wert ⁷⁾	21,37 [12,49; 30,25]; <0,0001	
Hedges g [95%-KI]	Keine Angaben	
Unkontrollierte OLP (Monotherapie mit Pegcetacoplan)⁸⁾	N = 38 ⁹⁾	
Veränderung von Baseline zu Woche 48		-

Studie PEGASUS LASA-Einzelskalen¹⁾	Pegcetacoplan N = 41²⁾	Eculizumab N = 39²⁾
n (%) ⁵⁾ MW (SD)	29 (70,7) 18,76 (19,34)	
Generelle Lebensqualität		
Baseline und Run-In-Periode (Therapie mit Pegcetacoplan und Eculizumab, Tag -28 bis Tag 1)³⁾		
Baseline ⁴⁾ n (%) ⁵⁾ MW (SD)	40 (97,6) 55,38 (25,16)	38 (97,4) 55,18 (23,22)
Veränderung von Baseline bis Tag 1 n (%) ⁵⁾ LS mean (SE) ⁶⁾	40 (97,6) 20,87 (2,73)	36 (92,3) 24,22 (2,95)
Offene RCP (Monotherapie mit Pegcetacoplan bzw. Eculizumab)³⁾		
Veränderung von Baseline zu Woche 16 n (%) ⁵⁾ LS mean (SE)	35 (85,4) 16,27 (3,13)	37 (94,9) -3,90 (3,22)
LS mean difference [95%-KI]; p-Wert ⁷⁾	20,17 [11,59; 28,76]; <0,0001	
Hedges g [95%-KI]	Keine Angaben	
Unkontrollierte OLP (Monotherapie mit Pegcetacoplan)⁸⁾		
Veränderung von Baseline zu Woche 48 n (%) ⁵⁾ MW (SD)	N = 38 ⁹⁾ 29 (70,7) 20,10 (18,54)	-

¹⁾ Skala jeweils 0 und 100. Höhere Werte zeigen eine bessere Funktionalität/Lebensqualität an.

²⁾ ITT-Population.

³⁾ Primärer Datenschnitt

⁴⁾ Baseline ist die letzte verfügbare Beobachtung vor der ersten Dosis Pegcetacoplan an Tag -28.

⁵⁾ Personen mit verfügbaren Werten (Prozentanteil bezogen auf ITT-Population)

⁶⁾ Basierend auf einem MMRM unter Berücksichtigung aller Post-Baseline-Werte bis zu Tag 1. Das Analysemodell entspricht dem zur Auswertung der RCP-Daten verwendeten Modell.

⁷⁾ Stratifizierte Analyse mittels MMRM mit Behandlungsgruppe, Visite, Strata (Transfusionsvorgeschichte und Thrombozytenzahl zum Screening), Interaktion Studienvisite x Behandlungsgruppe, und Baseline-Wert als feste Effekte. Alle verfügbaren Werte der RCP, einschließlich der Werte nach Erhalt einer Transfusion wurden berücksichtigt.

⁸⁾ Finaler Datenschnitt

⁹⁾ Anzahl an Studienteilnehmenden des Pegcetacoplan-Arms, die in der unkontrollierten OLP mit mindestens einer Dosis Pegcetacoplan behandelt wurden

Abkürzungen: ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LASA: Linear Analog Scale Assessment; LS: Least square; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; OLP: Open-Label-Extensionsperiode; RCP: randomisiert kontrollierte Periode; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

3.4.2 EORTC QLQ-C30: Funktionsskalen und Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand/Lebensqualität (ergänzend)

Die Ergebnisse zu den Veränderungen in den Funktionsskalen und der Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand/Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline sind für die drei Studienperioden nachfolgend abgebildet. Es liegen keine Angaben zum Hedges g für den randomisierten Vergleich vor.

*Tabelle 20: EORTC QLQ-C30-Funktionsskalen und Skala zum allgemeinen Gesundheitszustand/
Lebensqualität: Veränderung von Baseline in der Studie PEGASUS*

Studie PEGASUS EORTC QLQ-C30-Symptomskalen¹⁾	Pegcetacoplan N = 41²⁾	Eculizumab N = 39²⁾
Rollenfunktion		
Baseline und Run-In-Periode (Therapie mit Pegcetacoplan und Eculizumab, Tag -28 bis Tag 1)³⁾		
Baseline ⁴⁾ n (%) ⁵⁾ MW (SD)	41 (100) 63,82 (29,56)	38 (97,4) 59,65 (33,92)
Veränderung von Baseline bis Tag 1 n (%) ⁵⁾ LS mean (SE) ⁹⁾	41 (100,0) 20,59 (2,85)	36 (92,3) 22,83 (3,11)
Offene RCP (Monotherapie mit Pegcetacoplan bzw. Eculizumab)³⁾		
Veränderung von Baseline zu Woche 16 n (%) ⁵⁾ LS mean (SE)	36 (87,8) 16,15 (4,11)	37 (94,9) -6,93 (4,25)
LS mean difference [95%-KI]; p-Wert ⁶⁾	23,08 [11,72; 34,44]; 0,0001	
Unkontrollierte OLP (Monotherapie mit Pegcetacoplan)⁷⁾		
Veränderung von Baseline zu Woche 48 n (%) ⁵⁾ MW (SD)	N = 38 ⁸⁾ 30 (73,2) 16,67 (27,33)	-
Emotionale Funktion		
Baseline und Run-In-Periode (Therapie mit Pegcetacoplan und Eculizumab, Tag -28 bis Tag 1)³⁾		
Baseline ⁴⁾ n (%) ⁵⁾ MW (SD)	41 (100) 72,36 (25,37)	37 (94,9) 69,59 (22,67)
Veränderung von Baseline bis Tag 1 n (%) ⁵⁾ LS mean (SE) ⁹⁾	41 (100,0) 12,67 (2,20)	35 (89,7) 14,91 (2,42)
Offene RCP (Monotherapie mit Pegcetacoplan bzw. Eculizumab)³⁾		
Veränderung von Baseline zu Woche 16 n (%) ⁵⁾ LS mean (SE)	36 (87,8) 6,26 (3,39)	36 (92,3) -2,65 (3,49)
LS mean difference [95%-KI]; p-Wert ⁶⁾	8,91 [-0,42; 18,25]; 0,0610	
Unkontrollierte OLP (Monotherapie mit Pegcetacoplan)⁷⁾		
Veränderung von Baseline zu Woche 48 n (%) ⁵⁾ MW (SD)	N = 38 ⁸⁾ 30 (73,2) 10,28 (18,66)	-
Physische Funktion		
Baseline und Run-In-Periode (Therapie mit Pegcetacoplan und Eculizumab, Tag -28 bis Tag 1)³⁾		
Baseline ⁴⁾ n (%) ⁵⁾ MW (SD)	41 (100) 71,38 (20,23)	38 (97,4) 72,11 (20,14)
Veränderung von Baseline bis Tag 1 n (%) ⁵⁾ LS mean (SE) ⁹⁾	41 (100,0) 14,54 (1,79)	36 (92,3) 17,96 (1,95)

Studie PEGASUS EORTC QLQ-C30-Symptomskalen¹⁾	Pegcetacoplan N = 41²⁾	Eculizumab N = 39²⁾
Offene RCP (Monotherapie mit Pegcetacoplan bzw. Eculizumab)³⁾		
Veränderung von Baseline zu Woche 16 n (%) ⁵⁾ LS mean (SE)	36 (87,8) 16,20 (2,34)	37 (94,9) 0,53 (2,44)
LS mean difference [95%-KI]; p-Wert ⁶⁾	15,67 [9,27; 22,08]; <0,0001	
Unkontrollierte OLP (Monotherapie mit Pegcetacoplan)⁷⁾		
Veränderung von Baseline zu Woche 48 n (%) ⁵⁾ MW (SD)	30 (73,2) 15,33 (15,28)	-
Kognitive Funktion		
Baseline und Run-In-Periode (Therapie mit Pegcetacoplan und Eculizumab, Tag -28 bis Tag 1)³⁾		
Baseline ⁴⁾ n (%) ⁵⁾ MW (SD)	41 (100) 76,02 (24,45)	37 (94,9) 75,23 (25,95)
Veränderung von Baseline bis Tag 1 n (%) ⁵⁾ LS mean (SE) ⁹⁾	41 (100,0) 7,55 (2,20)	35 (89,7) 9,46 (2,41)
Offene RCP (Monotherapie mit Pegcetacoplan bzw. Eculizumab)³⁾		
Veränderung von Baseline zu Woche 16 n (%) ⁵⁾ LS mean (SE)	36 (87,8) 5,37 (3,21)	36 (92,3) -8,87 (3,34)
LS mean difference [95%-KI]; p-Wert ⁶⁾	14,24 [5,36; 23,11]; 0,0020	
Unkontrollierte OLP (Monotherapie mit Pegcetacoplan)⁷⁾		
Veränderung von Baseline zu Woche 48 n (%) ⁵⁾ MW (SD)	30 (73,2) 7,78 (23,46)	-
Soziale Funktion		
Baseline und Run-In-Periode (Therapie mit Pegcetacoplan und Eculizumab, Tag -28 bis Tag 1)³⁾		
Baseline ⁴⁾ n (%) ⁵⁾ MW (SD)	41 (100) 69,51 (28,84)	37 (94,9) 64,86 (32,82)
Veränderung von Baseline bis Tag 1 n (%) ⁵⁾ LS mean (SE) ⁹⁾	41 (100,0) 18,11 (2,85)	35 (89,7) 21,04 (3,14)
Offene RCP (Monotherapie mit Pegcetacoplan bzw. Eculizumab)³⁾		
Veränderung von Baseline zu Woche 16 n (%) ⁵⁾ LS mean (SE)	36 (87,8) 13,18 (3,40)	36 (92,3) -0,16 (3,54)
LS mean difference [95%-KI]; p-Wert ⁶⁾	13,34 [3,91; 22,77] 0,0062	
Unkontrollierte OLP (Monotherapie mit Pegcetacoplan)⁷⁾		
Veränderung von Baseline zu Woche 48 n (%) ⁵⁾ MW (SD)	30 (73,2) 16,11 (24,17)	-

Studie PEGASUS EORTC QLQ-C30-Symptomskalen¹⁾	Pegcetacoplan N = 41²⁾	Eculizumab N = 39²⁾
Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität		
Baseline und Run-In-Periode (Therapie mit Pegcetacoplan und Eculizumab, Tag -28 bis Tag 1)³⁾		
Baseline ⁴⁾ n (%) ⁵⁾ MW (SD)	41(100) 56,30 (20,39)	37 (94,9) 56,53 (20,24)
Veränderung von Baseline bis Tag 1 n (%) ⁵⁾ LS mean (SE) ⁹⁾	40 (97,6) 19,97 (2,45)	35 (89,7) 20,54 (2,67)
Offene RCP (Monotherapie mit Pegcetacoplan bzw. Eculizumab)³⁾		
Veränderung von Baseline zu Woche 16 n (%) ⁵⁾ LS mean (SE)	36 (87,8) 15,63 (3,05)	36 (92,3) -3,84 (3,14)
LS mean difference [95%-KI]; p-Wert ⁶⁾	19,47 [10,99; 27,94]; <0,0001	
Unkontrollierte OLP (Monotherapie mit Pegcetacoplan)⁷⁾		
Veränderung von Baseline zu Woche 48 n (%) ⁵⁾ MW (SD)	N = 38 ⁸⁾ 30 (73,2) 18,89 (17,63)	-

¹⁾ Skala 0 und 100. Höhere Werte zeigen einen besseren Gesundheitszustand bzw. eine bessere Funktionalität an

²⁾ ITT-Population.

³⁾ Primärer Datenschnitt

⁴⁾ Baseline ist die letzte verfügbare Beobachtung vor der ersten Dosis Pegcetacoplan an Tag -28.

⁵⁾ Personen mit verfügbaren Werten (Prozentanteil bezogen auf ITT-Population)

⁶⁾ Stratifizierte Analyse mittels MMRM mit Behandlungsgruppe, Visite, Strata (Transfusionsvorgeschichte und Thrombozytenzahl zum Screening), Interaktion Studienvisite x Behandlungsgruppe, und Baseline-Wert als feste Effekte. Alle verfügbaren Werte der RCP, einschließlich der Werte nach Erhalt einer Transfusion wurden berücksichtigt.

⁷⁾ Finaler Datenschnitt

⁸⁾ Anzahl an Studienteilnehmenden des Pegcetacoplan-Arms, die in der unkontrollierten OLP mit mindestens einer Dosis Pegcetacoplan behandelt wurden.

⁹⁾ Basierend auf einem MMRM unter Berücksichtigung aller Post-Baseline-Werte bis zu Tag 1. Das Analysemodell entspricht dem zur Auswertung der RCP-Daten verwendeten Modell

Abkürzungen: EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; OLP: Open-Label-Extensionsperiode; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; RCP: randomisiert kontrollierte Periode; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler

3.5 Sicherheit

In der Studie PEGASUS erfolgte die Erhebung der UE gemäß Studienprotokoll bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation. Korrekte Angaben zur Beobachtungsdauer (Median, Minimum, Maximum) liegen nicht vor. Die mediane Behandlungsdauer in der RCP unterschied sich mit 110 Tagen (min-max: 33-113) im Pegcetacoplan-Arm und 99 Tagen (min-max: 71-108) nicht wesentlich. Die Darstellung der Ergebnisse zu den UE erfolgte getrennt nach Studienperiode.

Zusammenfassung der UE

Die während der Run-In-Periode und der RCP der Studie PEGASUS aufgetretenen UE sind zusammenfassend in Tabelle 21 abgebildet. Daten zu den Gesamtraten der während der OLP

beobachteten UE im Pegcetacoplan-Arm (bis Woche 48) wurden nicht identifiziert. Für die OLP liegen nur Angaben zu den UE nach Systemorganklasse und Preferred Term vor.

Tabelle 21: Zusammenfassung der UE in der Studie PEGASUS

Studie PEGASUS Personen mit ≥ 1 Ereignis	Pegcetacoplan N = 41 ¹⁾ n (%)	Eculizumab N = 39 ¹⁾ n (%)	Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert ²⁾
Während Run-In-Periode (Therapie mit Pegcetacoplan und Eculizumab, Tag -28 bis Tag 1)³⁾			
UE	37 (90,2)	33 (84,6)	-
Schwere UE	2 (4,9)	1 (2,6)	-
SUE	1 (2,4)	2 (5,1)	-
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	0	0	-
Während offener RCP (Monotherapie mit Pegcetacoplan bzw. Eculizumab)³⁾			
UE	36 (87,8)	34 (87,2)	-
Schwere UE	8 (19,5)	5 (12,8)	1,52 [0,54; 4,25]; 0,5478
SUE	7 (17,1)	6 (15,4)	1,11 [0,41; 3,01]; 1,0000
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte ⁴⁾	3 (7,3)	0	6,67 [0,36; 125,02]; 0,2410

¹⁾ Safety-Population.

²⁾ Unstratifizierte Analyse. P-Wert basierend auf exaktem Test nach Fisher. Für das relative Risiko wurde das zweiseitige 95 %-Wald-KI berechnet.

³⁾ Primärer Datenschnitt

⁴⁾ Zur Berechnung des relativen Risikos erfolgte eine Addition des Korrekturwertes von 0,5 zu jeder Zelhäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; RCP: randomisiert kontrollierte Periode; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 22: Zusammenfassung der UE ohne krankheitsbedingte Ereignisse in der Studie PEGASUS

Studie PEGASUS Personen mit ≥ 1 Ereignis	Pegcetacoplan N = 41 ¹⁾ n (%)	Eculizumab N = 39 ¹⁾ n (%)	Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert ²⁾
Während Run-In-Periode (Therapie mit Pegcetacoplan und Eculizumab, Tag -28 bis Tag 1)³⁾			
UE	32 (78,0)	30 (76,9)	-
Schwere UE	1 (2,4)	0	-
SUE	1 (2,4)	1 (2,6)	-
Während offener RCP (Monotherapie mit Pegcetacoplan bzw. Eculizumab)³⁾			
UE	28 (68,3)	14 (35,9)	-
Schwere UE	2 (4,9)	1 (2,6)	1,90 [0,18; 20,15]; 1,0000
SUE	4 (9,8)	2 (5,1)	1,90 [0,37; 9,81]; 0,6758

¹⁾ Safety-Population.

²⁾ Unstratifizierte Analyse. P-Wert basierend auf exaktem Test nach Fisher. Für das relative Risiko wurde das zweiseitige 95 %-Wald-KI berechnet.

³⁾ Primärer Datenschnitt

⁴⁾ Zur Berechnung des relativen Risikos erfolgte eine Addition des Korrekturwertes von 0,5 zu jeder Zelhäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; RCP: randomisiert kontrollierte Periode; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrades nach Systemorganklasse und Preferred Term mit einer Inzidenz $\geq 10\%$
Run-In-Periode
Tabelle 23: UE jeglichen Schweregrades mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ unter Kombinationstherapie während der Run-In-Periode der Studie PEGASUS

Studie PEGASUS ¹⁾ Systemorganklasse Preferred Term	Pegcetacoplan N = 41 ²⁾ n (%)	Eculizumab N = 39 ²⁾ n (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (2,4)	4 (10,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	12 (29,3)	6 (15,4)
Diarrhö	5 (12,2)	2 (5,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	24 (58,5)	25 (64,1)
Fatigue	1 (2,4)	4 (10,3)
Erythem an der Injektionsstelle	13 (31,7)	18 (46,2)
Pruritus an der Injektionsstelle	6 (14,6)	5 (12,8)
Schwellung an der Injektionsstelle	6 (14,6)	2 (5,1)
Pyrexie	2 (4,9)	4 (10,3)
Schmerzen an der Impfstelle (Vaccination site pain)	0	4 (10,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen³⁾	6 (14,6)	6 (15,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	10 (24,4)	3 (7,7)
Erkrankungen des Nervensystems	7 (17,1)	8 (20,5)
Kopfschmerzen	4 (9,8)	6 (15,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	6 (14,6)	4 (10,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	9 (22,0)	6 (15,4)

¹⁾ Primärer Datenschnitt

²⁾ Safety-Population.

³⁾ Als UE von besonderem Interesse definiert.

Abkürzungen: UE: unerwünschtes Ereignis

Offene randomisiert kontrollierte Periode
Tabelle 24: UE jeglichen Schweregrades mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ während der RCP der Studie PEGASUS

Studie PEGASUS ¹⁾ Systemorganklasse Preferred Term	Pegcetacoplan N = 41 ²⁾ n (%)	Eculizumab N = 39 ²⁾ n (%)	Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert ^{3,4)}
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	7 (17,1)	16 (41,0)	0,42 [0,19; 0,90]; 0,0258
Anämie	0	5 (12,8)	0,09 [0,00; 1,52]; 0,0239
Hämolyse	4 (9,8)	9(23,1)	0,42 [0,14; 1,26]; 0,1355

Studie PEGASUS ¹⁾ Systemorganklasse Preferred Term	Pegcetacoplan N = 41 ²⁾ n (%)	Eculizumab N = 39 ²⁾ n (%)	Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert ^{3,4)}
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	15 (36,6)	9 (23,1)	1,59 [0,79; 3,19]; 0,2271
Abdominalschmerz	5 (12,2)	4 (10,3)	1,19 [0,34; 4,11]; 1,0000
Diarrhö	9 (22,0)	1 (2,6)	8,56 [1,14; 64,47]; 0,0146
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	22(53,7)	14 (35,9)	1,49 [0,90; 2,48]; 0,1225
Fatigue	2(4,9)	6 (15,4)	0,32 [0,07; 1,48]; 0,1497
Erythem an der Injektionsstelle	7 (17,1)	0	14,29 [0,84; 242,02]; 0,0119
Reaktion an der Injektionsstelle	5 (12,2)	0	10,48 [0,60; 183,39]; 0,0551
Erkrankungen der Leber und der Gallenblase	2 (4,9)	4 (10,3)	0,48 [0,09; 2,45]; 0,4261
Infektionen und parasitäre Erkrankungen⁵⁾	12 (29,3)	10 (25,6)	1,14 [0,56; 2,33]; 0,8045
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	6 (14,6)	1 (2,6)	5,71 [0,72; 45,28]; 0,1092
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3(7,3)	4(10,3)	0,71 [0,17; 2,99]; 0,7087
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	16 (39,0)	7 (17,9)	2,17 [1,00; 4,71]; 0,0491
Rückenschmerzen	3 (7,3)	4 (10,3)	0,71 [0,17; 2,99]; 0,7087
Erkrankungen des Nervensystems	6(14,6)	12 (30,8)	0,48 [0,20; 1,14]; 0,1104
Schwindelgefühl	1 (2,4)	4 (10,3)	0,24 [0,03; 2,04]; 0,1954
Kopfschmerzen	3 (7,3)	9 (23,1)	0,32 [0,09; 1,09]; 0,0633
Psychiatrische Erkrankungen	2 (4,9)	5 (12,8)	0,38 [0,08; 1,85]; 0,2578
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (2,4)	7 (17,9)	0,14 [0,02; 1,05]; 0,0272
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3(7,3)	6(15,4)	0,48 [0,13; 1,77]; 0,3056
Gefäßerkrankungen	5 (12,2)	2 (5,1)	2,38 [0,49; 11,55]; 0,4327

¹⁾ Primärer Datenschnitt

²⁾ Safety-Population.

³⁾ Unstratifizierte Analyse. P-Wert basierend auf exaktem Test nach Fisher. Für das relative Risiko wurde das zweiseitige 95 %-Wald-KI berechnet.

⁴⁾ Im Falle von Nullzellen erfolgte zur Berechnung des relativen Risikos eine Addition des Korrekturwertes von 0,5 zu jeder Zellohäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel.

⁵⁾ Als UE von besonderem Interesse definiert.

Abkürzungen: RCP: randomisiert kontrollierte Periode; UE: unerwünschtes Ereignis.

Unkontrollierte Open-Label-Extensionsperiode

Tabelle 25: UE jeglichen Schweregrades mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ während der OLP (Woche 17-48) im Pegcetacoplan-Arm der Studie PEGASUS

Studie PEGASUS¹⁾ Systemorganklasse Preferred Term	Pegcetacoplan N = 38²⁾ <i>n (%)³⁾</i>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	10 (26,3)
Hämolyse	7 (18,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	12 (31,6)
Diarrhö	6 (15,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	16 (42,1)
Asthenie	4 (10,5)
Erkrankungen der Leber und der Gallenblase	5 (13,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen⁴⁾	22 (57,9)
Nasopharyngitis	6 (15,8)
Oraler Herpes	5 (13,2)
Infektion der oberen Atemwege	5 (13,2)
Harnwegsinfektion	4 (10,5)
Untersuchungen	4 (10,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	4 (10,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	10 (26,3)
Erkrankungen des Nervensystems	8 (21,1)
Kopfschmerzen	5 (13,2)
Psychiatrische Erkrankungen	4 (10,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	6 (15,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	10 (26,3)
Husten	5 (13,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	5 (13,2)

¹⁾ Finaler Datenschnitt

²⁾ Anzahl an Studienteilnehmenden des Pegcetacoplan-Arms, die in der unkontrollierten OLP mit mindestens einer Dosis Pegcetacoplan behandelt wurden.

³⁾ Prozentanteil bezogen auf Anzahl der Personen des Pegcetacoplan-Arms mit mindestens 1 Dosis Pegcetacoplan in der OLP

⁴⁾ Als UE von besonderem Interesse definiert.

Abkürzungen: OLP: Open-Label-Extensionsperiode

Schwere unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse und Preferred Term mit einer Inzidenz $\geq 5\%$

Run-In-Periode

Es sind keine schweren UE mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ in der Run-In-Periode aufgetreten.

Offene randomisiert kontrollierte Periode

Tabelle 26: Schwere UE mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ während der RCP der Studie PEGASUS

Studie PEGASUS ¹⁾ Systemorganklasse Preferred Term	Pegcetacoplan N = 41 ²⁾ n (%)	Eculizumab N = 39 ²⁾ n (%)	Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert ³⁾
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (7,3)	4 (10,3)	0,71 [0,17; 2,99]; 0,7087
Hämolyse	2 (4,9)	2 (5,1)	0,95 [0,14; 6,43]; 1,000

¹⁾ Primärer Datenschnitt

²⁾ Safety-Population.

³⁾ Unstratifizierte Analyse. P-Wert basierend auf exaktem Test nach Fisher. Für das Relative Risiko wurde das zweiseitige 95 %-Wald-KI berechnet.

Abkürzungen: RCP: randomisiert kontrollierte Periode; UE: unerwünschtes Ereignis

Unkontrollierte Open-Label-Extensionsperiode

Tabelle 27: Schwere UE mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ während der OLP (Woche 17-48) im Pegcetacoplan-Arm der Studie PEGASUS

Studie PEGASUS ¹⁾ Systemorganklasse Preferred Term	Pegcetacoplan N = 38 ²⁾ n (%) ³⁾
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	6 (15,8)
Hämolyse	4 (10,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (10,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	3 (7,9)
Akute Nierenschädigung	3 (7,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (5,3)

¹⁾ Finaler Datenschnitt

²⁾ Anzahl an Studienteilnehmenden des Pegcetacoplan-Arms, die in der unkontrollierten OLP mit mindestens einer Dosis Pegcetacoplan behandelt wurden.

³⁾ Prozentanteil bezogen auf Anzahl der Personen des Pegcetacoplan-Arms mit mindestens 1 Dosis Pegcetacoplan in der OLP

Abkürzungen: OLP: Open-Label-Extensionsperiode; UE: unerwünschtes Ereignis

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Systemorganklasse und Preferred Term

Run-In-Periode

Es sind keine schwerwiegenden UE mit Inzidenz $\geq 5\%$ in der Run-In-Periode aufgetreten.

Offene randomisiert kontrollierte Periode

Tabelle 28: Schwerwiegende UE mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ während der RCP der Studie PEGASUS

Studie PEGASUS ¹⁾ Systemorganklasse Preferred Term	Pegcetacoplan N = 41 ²⁾ n (%)	Eculizumab N = 39 ²⁾ n (%)	Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert ^{3,4)}
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (4,9)	4 (10,3)	0,48 [0,09; 2,45]; 0,4261
Anämie	0	2 (5,1)	0,19 [0,01; 3,85]; 0,2345

Studie PEGASUS ¹⁾ Systemorganklasse Preferred Term	Pegcetacoplan N = 41 ²⁾ n (%)	Eculizumab N = 39 ²⁾ n (%)	Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert ^{3,4)}
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (2,4)	2 (5,1)	0,48 [0,04; 5,04]; 0,6108

¹⁾ Primärer Datenschnitt

²⁾ Safety-Population.

³⁾ Unstratifizierte Analyse. P-Wert basierend auf exaktem Test nach Fisher. Für das relative Risiko wurde das zweiseitige 95 %-Wald-KI berechnet.

⁴⁾ Im Falle von Nullzellen erfolgte zur Berechnung des relativen Risikos eine Addition des Korrekturwertes von 0,5 zu jeder Zellohäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel.

Abkürzungen: RCP: randomisiert kontrollierte Periode; UE: unerwünschtes Ereignis

Unkontrollierte Open-Label-Extensionsperiode

Tabelle 29: Schwerwiegende UE mit einer Inzidenz ≥ 5 % während der OLP (Woche 17-48) im Pegcetacoplan-Arm der Studie PEGASUS

Studie PEGASUS ¹⁾ Systemorganklasse Preferred Term	Pegcetacoplan N = 38 ²⁾ n (%) ³⁾
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (7,9)
Hämolyse	2 (5,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (10,5)

¹⁾ Finaler Datenschnitt

²⁾ Anzahl an Studienteilnehmenden des Pegcetacoplan-Arms, die in der unkontrollierten OLP mit mindestens einer Dosis Pegcetacoplan behandelt wurden

³⁾ Prozentanteil bezogen auf Anzahl der Personen des Pegcetacoplan-Arms mit mindestens 1 Dosis Pegcetacoplan in der OLP

Abkürzungen: OLP: Open-Label-Extensionsperiode; UE: unerwünschtes Ereignis

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Im Dossier wurden Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Reaktionen an der Injektionsstelle, Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion als UE von besonderem Interesse dargestellt, wobei Infektionen und parasitäre Erkrankungen bereits über die entsprechende Systemorganklasse in den oberen Tabellen zu UE abgebildet ist.

Run-In-Periode

Tabelle 30: UE von besonderem Interesse während der Run-In-Periode der Studie PEGASUS

Studie PEGASUS ¹⁾ Systemorganklasse Preferred Term	Pegcetacoplan N = 41 ²⁾ n (%)	Eculizumab N = 39 ²⁾ n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Alle Ereignisse ³⁾	6 (14,6)	6 (15,4)
Schwere Ereignisse	1 (2,4)	0
Schwerwiegende Ereignisse	1 (2,4)	1 (2,6)
Reaktion an der Injektionsstelle		
Alle Ereignisse	22 (53,7)	24 (61,5)

Studie PEGASUS¹⁾ Systemorganklasse Preferred Term	Pegcetacoplan N = 41²⁾ <i>n (%)</i>	Eculizumab N = 39²⁾ <i>n (%)</i>
Schwere Ereignisse	0	0
Schwerwiegende Ereignisse	0	0
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion		
Alle Ereignisse	16 (39,0)	17 (43,6)
Schwere Ereignisse	0	0
Schwerwiegende Ereignisse	0	0

¹⁾ Primärer Datenschnitt

²⁾ Safety-Population.

³⁾ Bereits in Tabelle 23 abgebildet

Abkürzungen: UE: unerwünschtes Ereignis

Offene randomisiert kontrollierte Periode

Tabelle 31: UE von besonderem Interesse während der RCP der Studie PEGASUS

Studie PEGASUS¹⁾ Systemorganklasse Preferred Term	Pegcetacoplan N = 41²⁾ <i>n (%)</i>	Eculizumab N = 39²⁾ <i>n (%)</i>	Relatives Risiko [95%-KI] p-Wert^{3,4)}
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Alle Ereignisse ⁵⁾	12 (29,3)	10 (25,6)	1,14 [0,56; 2,33]; 0,8045
Schwere Ereignisse	1 (2,4)	0	2,86 [0,12; 68,10]; 1,0000
Schwerwiegende Ereignisse	2 (4,9)	0	4,76 [0,24; 96,16]; 0,4940
Reaktion an der Injektionsstelle			
Alle Ereignisse	15 (36,6)	1 (2,6)	14,27 [1,98; 102,95]; 0,0001
Schwere Ereignisse	0	0	-
Schwerwiegende Ereignisse	0	0	-
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion			
Alle Ereignisse	11 (26,8)	1 (2,6)	10,46 [1,42; 77,29]; 0,0034
Schwere Ereignisse	0	0	
Schwerwiegende Ereignisse	1 (2,4)	0	2,86 [0,12; 68,10]; 1,0000

¹⁾ Primärer Datenschnitt

²⁾ Safety-Population.

³⁾ Unstratifizierte Analyse. P-Wert basierend auf exaktem Test nach Fisher. Für das Relative Risiko wurde das zweiseitige 95 %-Wald-KI berechnet.

⁴⁾ Im Falle von Nullzellen erfolgte zur Berechnung des relativen Risikos eine Addition des Korrekturwertes von 0,5 zu jeder Zellohäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel.

⁵⁾ Bereits in Tabelle 24 abgebildet

Abkürzungen: RCP: randomisiert kontrollierte Periode; UE: unerwünschtes Ereignis

Unkontrollierte Open-Label-Extensionsperiode

Es wurden keine Daten zu den UE von besonderem Interesse für die OLP identifiziert.

3.6 Subgruppenanalysen

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Interaktionen für die in der Nutzenbewertung betrachteten Endpunktauswertungen. Einschränkend wird angemerkt, dass für die MMRM-Analysen der patientenberichteten Endpunkte keine Subgruppenanalysen vorliegen.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Pegcetacoplan

Die vorliegende Bewertung von Pegcetacoplan bezieht sich auf das Anwendungsgebiet (AWG) der Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind. Pegcetacoplan wird als subkutane Infusion angewendet. Gemäß Fachinformation beträgt die zugelassene Dosierung 1.080 mg zweimal wöchentlich, verabreicht an Tag 1 und Tag 4 jeder Behandlungswoche. Bei der Umstellung von einem C5-Inhibitor auf Pegcetacoplan wird Pegcetacoplan in den ersten 4 Wochen zusätzlich zur aktuellen Dosis des C5-Inhibitors verabreicht, um das Risiko für eine Hämolyse bei abruptem Absetzen der Behandlung zu minimieren. Pegcetacoplan soll lebenslang angewendet werden, es sei denn, dass ein Absetzen von Pegcetacoplan klinisch angezeigt ist.

Für die Bewertung liegen Daten der pivotalen Studie PEGASUS vor, in die Patientinnen und Patienten mit PNH eingeschlossen waren. In der Studie wurden entsprechend des AWG erwachsene Personen untersucht, die seit mindestens 3 Monaten mit einer stabilen Dosis Eculizumab behandelt wurden und trotzdem einen Hb-Wert $< 10,5$ g/dl aufwiesen. Mit Blick auf die lebenslange Anwendung von Pegcetacoplan wird angemerkt, dass die Daten für die Altersklasse der > 65 -Jährigen mit 17 Personen limitiert sind und keine Daten zu Schwangeren aufgrund des Ausschlusses aus der Studie vorliegen. Zudem sind die Informationen zu Langzeiteffekten auf 48-wöchige unkontrollierte Daten der Pegcetacoplan-Monotherapie beschränkt.

Die in der Studie eingesetzten Dosierungen stimmen mit der empfohlenen Pegcetacoplan-Anwendung gemäß Fachinformation überein. Einschränkend ist zu beachten, dass die Studie PEGASUS nur für die Anwendung der Pegcetacoplan-Monotherapie randomisiert kontrollierte Daten liefert und dass für die initiale Kombinationsbehandlung, welche ebenfalls Teil der fachinformationskonformen Anwendung ist, nur unkontrollierte Daten vorliegen (siehe Kapitel 4.2).

4.2 Design und Methodik der Studie PEGASUS

Zusammenfassung des Studiendesigns

Die Nutzenbewertung stützt sich auf die pivotalen Studie PEGASUS. Dabei handelt es um eine multizentrische, offene, randomisiert kontrollierte Phase 3-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Pegcetacoplan im Vergleich zu Eculizumab bei 80 Patientinnen und Patienten mit PNH, die unter Eculizumab-Therapie weiterhin anämisch waren. Die Studie umfasst eine 8-wöchige Screeningperiode, eine 52-wöchige Behandlungsperiode (bestehend aus einer Run-In-Periode, einer offenen randomisiert kontrollierten Periode [RCP] und einer unkontrollierten Open-Label-Extensionsperiode [OLP]) und ein 12-wöchiges Follow-Up. Während der Run-In-Periode (Tag -28 bis \leq Tag -1) wurden alle Studienteilnehmenden mit einer Kombinationstherapie aus Pegcetacoplan und Eculizumab behandelt. Für die 16-wöchige unverblindete RCP wurden die Studienteilnehmenden nach der Pegcetacoplan-Behandlung an Tag 1 zu der Pegcetacoplan-Monotherapie (N = 41) oder Eculizumab-Monotherapie (N = 39) randomisiert zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den Faktoren Anzahl an Erythrozytenkonzentrat (EK)-Transfusionen innerhalb von 12 Monaten vor Tag -28 (< 4 ; ≥ 4) und Thrombozytenzahl zum Screening (< 100.000 ; ≥ 100.000), wobei eine Änderung im ersten Stratifizierungsfaktor nach circa 7 Monaten nach Studienbeginn eingeführt wurde (siehe

Kapitel 2.4). Nur eine Person im Pegcetacoplan-Arm (2,4 %) und keine Person im Kontrollarm hat die RCP frühzeitig abgebrochen.

Nach der 16-wöchigen randomisiert kontrollierten Behandlung wurden alle Studienteilnehmenden in der OLP von Woche 17 bis Woche 48 unkontrolliert mit Pegcetacoplan behandelt. Dabei erhielten Patientinnen und Patienten des Kontrollarms für die ersten 4 Wochen der OLP eine Kombinationstherapie aus Pegcetacoplan und Eculizumab, bevor sie ab Woche 21 Pegcetacoplan als Monotherapie anwendeten. 93 % der Personen des Pegcetacoplan-Arms und alle Personen des Eculizumab-Arms gingen in die unkontrollierte OLP über.

Der primäre Endpunkt der Studie PEGASUS war definiert als die Veränderung im Hämoglobin von Baseline bis Woche 16 ohne Berücksichtigung der Daten der Run-In-Periode. Als weitere Endpunkte wurden u.a Transfusionsfreiheit, weitere Laborparameter wie LDH und Endpunkte der Sicherheit untersucht. Patientenberichtete Endpunkte wurden mittels der Instrumente FACIT-Fatigue, EORTC QLQ-C30 und LASA erhoben.

Die Studie ist abgeschlossen. Es liegen sowohl der primäre Datenschnitt für die Auswertungen der RCP als auch der finale Datenschnitt zu Studienwoche 48 und dem Follow-Up vor.

Studienpopulation

Die Studienpopulation bestand aus 80 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit PNH aus Europa, Nordamerika und der Asien-Pazifik-Region. Hinsichtlich der erhobenen demographischen Faktoren lassen sich Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachten (siehe Tabelle 10): Das mediane Alter lag im Pegcetacoplan-Arm bei 53 Jahre und im Kontrollarm bei 47 Jahre. Der Anteil an Frauen betrug im Interventionsarm 66 %, während im Kontrollarm der Unterschied in der Geschlechterverteilung mit 56 % Frauen nicht so stark ausgeprägt war. Deutlich mehr Personen im Kontrollarm (31 %) als im Pegcetacoplan-Arm (15 %) stammten aus der Region Asien/Pazifik. Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigten sich ebenfalls im Anteil der Personen aus Europa (61 % bzw. 49 %).

Auch hinsichtlich der krankheitsspezifischen Faktoren bestehen Unterschiede zwischen den Patientinnen und Patienten der beiden Behandlungsarme. Die mediane Zeit seit der PNH-Diagnose war mit 6 Jahren im Pegcetacoplan-Arm kürzer als mit 9 Jahren im Kontrollarm. Jedoch war mit 231 Wochen die bisherige Eculizumab-Behandlungsdauer im Pegcetacoplan-Arm länger als mit 179 Wochen im Eculizumab-Arm. Gemäß Einschlusskriterien mussten die Studienteilnehmenden seit mindestens 3 Monate vor dem Screening mit einer stabilen Eculizumab-Dosis behandelt worden sein. 63 % der Personen im Pegcetacoplan-Arm und 77 % im Kontrollarm wurden zu Studienbeginn mit einer fachinformationskonformen Dosierung von 900 mg Eculizumab alle 2 Wochen behandelt, während bei 34 % im Pegcetacoplan-Arm und 23 % im Eculizumab-Arm höhere Dosierungen eingesetzt worden sind (1.200 oder 1.500 mg alle 2 Wochen).

In beiden Behandlungsarmen waren die Studienpopulation durch eine mediane Anzahl von 5 Transfusionen in den letzten 12 Monaten (Spanne: 0-29 bzw. 0-30) mit einer medianen Zeit seit der letzten Transfusion von 39 bzw. 37 Tagen charakterisiert. In Hinblick auf die Verteilung in den Randomisierungsstrata zeigten sich jedoch leichte Unterschiede im Anteil der Personen mit ≥ 4 Transfusionen in den letzten 12 Monaten mit 51 % im Pegcetacoplan-Arm und 59 % im Eculizumab-Arm. Die Mehrheit der Untersuchten (71 % bzw. 77 %) waren durch eine Thrombozytenzahl von ≥ 100.000 Zellen/mm³ gekennzeichnet. Die medianen Baseline-LDH-Werte betrugen 247 Einheiten/l im Pegcetacoplan-Arm (Spanne: 119-584) und 212 Einheiten/l im Eculizumab-Arm (Spanne: 122-1598). In Bezug auf die Hb-Werte waren die Behandlungsgruppen zu Baseline vergleichbar. Entsprechend des Hb-Einschlusskriterium von $< 10,5$ g/dl

wiesen die Studienteilnehmenden im Median einen Hb-Wert von 8,6 g/dl (Spanne: 6,0-10,8) im Interventionsarm bzw. 8,8 g/dl (Spanne: 6,9-10,1) im Kontrollarm auf.

Thrombosen in der Vorgeschichte wurden von 37 % der Personen im Interventionsarm und 26 % im Kontrollarm berichtet.

Studienmedikation

Alle 80 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten haben in der Run-In-Periode für 4 Wochen die Kombinationstherapie aus Pegcetacoplan (mittlere Behandlungsdauer 29 Tage) und Eculizumab (mittlere Behandlungsdauer 23 Tage) erhalten.

In der 16-wöchigen RCP umfasste die Studienbehandlung im Interventionsarm die Monotherapie mit 1.080 mg Pegcetacoplan (s. c.) zweimal wöchentlich und im Kontrollarm die Fortsetzung der bisherigen Eculizumab-Behandlung mit der zum Zeitpunkt des Screenings stabilen Dosis. Bei einem LDH-Wert von 2 x ULN wurde im Interventionsarm eine Dosiserhöhung auf 1.080 mg jeden dritten Tag eingeleitet. Therapieänderungen im Kontrollarm waren im Protokoll nicht vorgesehen. Als Kriterien für einen frühzeitigen Therapieabbruch und Studienabbruch waren im Protokoll u.a. das Auftreten von nicht akzeptablen UE, zwischenzeitlichen Erkrankungen oder Schwangerschaft sowie die Nichteinhaltung der Studienprotokollanforderungen oder studienbezogener Verfahren definiert. Alle randomisierten Personen haben mindestens eine Dosis ihrer Studienmedikation erhalten, so dass die Safety-Population der ITT-Population entspricht. Die mediane Dauer der Monotherapie-Behandlung betrug 110 Tage im Pegcetacoplan-Arm (Spanne: 33-113) und 99 Tage im Eculizumab-Arm (Spanne: 71-108). Bei 2 Personen im Interventionsarm wurde die Dosis auf 1.080 mg Pegcetacoplan jeden dritten Tag erhöht. Die Compliance mit der Studienmedikation war in beiden Behandlungsarmen hoch (Pegcetacoplan: im Median 100 %, Spanne 97-110 %; Eculizumab: alle 100 %). Ein frühzeitiger Therapieabbruch in der RCP wurde bei 3 Personen im Interventionsarm (7,3 %) und bei keiner Person im Kontrollarm beobachtet.

Im Studienbericht wird angegeben, dass die meisten Personen (n = 79) Eculizumab und Pegcetacoplan in Kombination noch für einige Tage nach Randomisierung erhalten haben (bis zu 4 Tage für Pegcetacoplan und 14 Tage für Eculizumab). Das bedeutet, dass diese Personen nach Tag 1 in der RCP noch mit einer Dosis der nicht-randomisierten Medikation behandelt wurden.

Informationen zur Exposition mit der Pegcetacoplan-Monotherapie in der OLP liegen nur zusammenfassend für alle in die OLP übergegangenen Studienteilnehmende vor, nicht aber separat für die initial zum Pegcetacoplan-Arm randomisierten Patientinnen und Patienten.

Bewertung der Validität der Studie und Verzerrungspotential

Grundsätzlich wird das Studiendesign der PEGASUS-Studie, in der die Randomisierung zu den Behandlungsgruppen Pegcetacoplan-Monotherapie und Eculizumab-Monotherapie nach einer 4-wöchigen Run-in-Phase mit Kombinationsbehandlung von Pegcetacoplan und Eculizumab erfolgte, kritisch bewertet.

Aufgrund des Studiendesigns der Studie PEGASUS wurden in der RCP die Effekte von Pegcetacoplan entsprechend der Anwendung gemäß Fachinformation nicht vollständig erfasst, da in der kontrollierten Periode nur die Pegcetacoplan-Monotherapie gegenüber der Eculizumab-Monotherapie verglichen wurde. Therapieeffekte der Kombinationstherapie aus Pegcetacoplan und Eculizumab wurden nur unkontrolliert im Rahmen der Run-In-Periode erhoben. Vor dem Hintergrund, dass die initiale Kombinationsbehandlung Teil der fachinformationskonformen Anwendung bei einem Wechsel von einem C5-Inhibitor auf Pegcetacoplan ist, werden

die unkontrollierten Daten der Run-In-Periode in der Nutzenbewertung mit herangezogen. Die 16-wöchige Behandlungsdauer in der RCP wird als nicht ausreichend bewertet, um Langzeiteffekte von Pegcetacoplan zu erfassen. Daher werden für die Nutzenbewertung die Daten zu Woche 48 aus der OLP der initial zu Pegcetacoplan randomisierten Patientinnen und Patienten als unkontrollierte Langzeitdaten ergänzend herangezogen.

Die randomisiert kontrollierte Untersuchung der Pegcetacoplan-Monotherapie im Vergleich zur Eculizumab-Monotherapie stellt vor dem Hintergrund, dass die Interventionsgruppe mit Personen verglichen wurde, denen die zu untersuchende Intervention nach einer 4-wöchigen Kombinationstherapie wieder entzogen wurde, keinen für die Nutzenbewertung aussagekräftigen Vergleich dar und ist nur sehr eingeschränkt auf den Versorgungskontext übertragbar.

Neben dem aus dem offenen Studiendesign resultierenden hohen Verzerrungspotential (siehe Tabelle 7) sind die Carry-Over-Effekte durch die Kombinationsbehandlung der Run-In-Periode sowie die Effekte der Kombinationstherapie zu Beginn der RCP in beiden Studienarmen bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen. Zudem sind Imbalancen in einigen Baseline-Charakteristika zwischen den Behandlungsgruppen zu beobachten, wodurch unklar ist, ob mit der Randomisierung eine ausreichende Strukturgleichheit der Behandlungsgruppen erreicht wurde.

Insgesamt ist die Aussagekraft der Daten der RCP für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens eingeschränkt.

Die unkontrollierten Ergebnisse der OLP sind grundsätzlich mit einem hohen Verzerrungspotential verbunden.

4.3 Mortalität

Während der RCP traten in der PEGASUS keine Todesfälle auf. Zu beachten ist, dass aufgrund der Studiengröße und der Beobachtungsdauer der RCP die Studie PEGASUS nicht geeignet ist, Effekte in der Mortalität zu erfassen.

Zusammenfassende Einschätzung zur Mortalität

Basierend auf den vorliegenden Daten lassen sich keine Aussagen zu den Effekten von Pegcetacoplan auf die Mortalität bei PNH ableiten.

4.4 Morbidität

Für die Endpunktkategorie Morbidität legte der pU Daten zur Transfusionsfreiheit, zu den Laborparameter Hämoglobin, Retikulozytenzahl und LDH sowie zu den patientenberichteten Endpunkten anhand der Instrumente FACIT-Fatigue und EORTC QLQ-C30 vor. Zudem berichtet der pU Daten zur thrombotischen und kardiovaskulären Ereignissen sowie zu Hospitalisierungen in der Endpunktkategorie Sicherheit, die für die vorliegende Indikation der Morbidität zugeordnet werden.

Die detaillierte Bewertung der Endpunkte ist im Kapitel 2.3 abgebildet. Zusammenfassend wurden für die Nutzenbewertung die Ergebnisse zum FACIT-Fatigue und zum Auftreten thrombotischer und kardiovaskulärer Ereignisse berücksichtigt. Abweichend von der Einschätzung des pU wird die Relevanz der Items der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 für das vorliegende AWG als unklar eingeschätzt, so dass die Ergebnisse nur ergänzend dargestellt wurden (Kapitel 3.3.3). Zudem wird Transfusionsfreiheit nach 16 Wochen als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet, da sich daraus keine unmittelbaren Aussagen zu einer patientenrelevanten langfristigen Vermeidung von Bluttransfusionen für die vorliegende Indikation

ableiten lassen. Die Ergebnisse zur Transfusionsfreiheit während der RCP wurden daher ebenfalls nur ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt. Zur Einschätzung längerfristiger Pegcetacoplan-Effekte wurden die unkontrollierten 48-Wochen-Daten zur Transfusionsfreiheit des Pegcetacoplan-Studienarm ergänzend mit herangezogen (siehe 3.3.1). Aufgrund von Unklarheiten in der vorliegenden Operationalisierung wird der Endpunkt Hospitalisierung als nicht bewertungsrelevant eingestuft und Ergebnisse zu Hospitalisierungen nur ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt (siehe 3.3.5). Abweichend von der Einschätzung des pU werden die Hämoglobinwert-assoziierte Endpunkte, Retikulozytenzahl-assoziierte Endpunkte und die Veränderung des LDH-Wertes nicht als patientenrelevant bewertet und nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Die Ergebnisse des primären Endpunktes Veränderung im Hämoglobin von Baseline zu Woche 16 sind im Anhang ergänzend abgebildet.

FACIT-Fatigue

Nach der 4-wöchigen Kombinationstherapie mit Pegcetacoplan und Eculizumab wurde am Ende der Run-In-Periode der Studie PEGASUS bei den Patientinnen und Patienten bereits eine Veränderung im FACIT-Fatigue-Score (Skala von 0-52) im Vergleich zu Baseline mit adjustierten Mittelwerten (SE) von 11,2 (1,1) bzw. 12,1 (1,2) beobachtet.

Für den randomisiert kontrollierten Vergleich legte der pU zum FACIT-Fatigue Auswertungen sowohl als kontinuierlich skalierte Variable mittels MMRM als auch in Form von Responder-Analysen vor. Aufgrund von Limitationen in der Operationalisierung der Responderanalysen wurden diese nicht herangezogen. Die Begründung ist Kapitel 2.4 zu entnehmen. Für die Nutzenbewertung wurde die stratifizierte MMRM-Analyse herangezogen, die Veränderung im FACIT-Fatigue-Gesamtscore von Baseline zu Woche 16 beschreibt. Die Werte der Run-In-Periode gingen nicht in die Analyse ein.

Nach Absetzen der Kombinationstherapie wurde im RCP ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Pegcetacoplan-Monotherapie im Vergleich zur Eculizumab-Monotherapie in der Veränderung von Baseline zu Woche 16 beobachtet (adjustierte Mittelwertdifferenz 11,34 [95%-KI 7,47; 15,22]; $p < 0,0001$). Ein Hedges g zur Beurteilung der klinischen Relevanz des Unterschiedes liegt nicht vor. Das Ergebnis ist insbesondere aufgrund des offenen Studiendesigns mit einem hohen Verzerrungspotential verbunden (siehe Tabelle 8).

Der Anteil der initial zu Pegcetacoplan randomisierten Patientinnen und Patienten, für die unkontrollierte Langzeitdaten der Pegcetacoplan-Monotherapie bis zu Woche 48 vorliegen, ist auf 73 % der ITT-Population begrenzt. Für diese Personen wurde im Mittel eine Verbesserung von Baseline zu Woche 48 von 10,1 Punkten berichtet, die damit etwa vergleichbar mit der Veränderung von Baseline zu Woche 16 ist.

Thrombotische und kardiovaskuläre Ereignisse

Unter der Kombinationstherapie mit Pegcetacoplan und Eculizumab sind keine thrombotischen oder kardiovaskulären Ereignisse aufgetreten. Ebenso wurden während der RCP keine Ereignisse beobachtet. Zu beachten ist, dass die Studiengröße und Beobachtungsdauer der RCP nicht geeignet ist, mögliche Effekte auf diese Endpunkte zu erfassen.

In der unkontrollierten OLP trat bei einer Person, die initial zum Pegcetacoplan-Arm randomisiert wurde, eine tiefe Venenthrombose, die als schweres und schwerwiegendes Ereignis klassifiziert wurde, auf.

Zusammenfassende Einschätzung zur Morbidität

Bei hohem Verzerrungspotential zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Pegcetacoplan im Vergleich zu Eculizumab im FACIT-Fatigue-Score am Ende der 16-wöchigen RCP. Unkontrollierte Daten lassen vermuten, dass der Effekt auch nach einem Jahr Behandlung besteht. Basierend auf den vorliegenden Daten lassen sich zu anderen Morbiditätspunkten keine Aussagen zu den Effekten von Pegcetacoplan ableiten.

4.5 Lebensqualität

Für die Endpunktkategorie Lebensqualität legte der pU Daten zu den patientenberichteten Endpunkten EORTC QLQ-C30 und LASA vor. Für die Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse zum LASA berücksichtigt. Abweichend von der Einschätzung des pU wird die Relevanz der Items der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 sowie der globalen Skala allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität für das vorliegende AWG als unklar eingeschätzt, so dass die Ergebnisse nur ergänzend dargestellt wurden (3.3.3).

LASA

Nach der 4-wöchigen Kombinationstherapie am Ende der Run-In-Periode berichteten die Patientinnen und Patienten in allen drei Einzelskalen der LASA (Skalenspannweite jeweils 0-100) numerische Verbesserungen im Vergleich zu Baseline. Für die Skala Aktivitätslevel betrug die Veränderung im adjustierten Mittelwert (SE) 23,3 (3,0) bzw. 31,6 (3,2) Punkte, für die Skala Fähigkeit, alltägliche Aktivitäten durchzuführen, 21,6 (2,9) bzw. 24,7 (3,1) Punkte und für die Skala Generelle Lebensqualität 20,9 (2,7) bzw. 24,2 (3,0) Punkte.

Analog zum FACIT-Fatigue legte der pU für die LASA-Skalen Auswertungen der RCP in Form einer MMRM-Analyse und in Form von Responder-Analysen vor. Für die Nutzenbewertung wurde die MMRM-Analyse als geeignete Auswertstrategie herangezogen. Die Responderanalysen wurden aufgrund von Limitationen in der Operationalisierung nicht berücksichtigt (siehe Kapitel 2.4).

Die MMRM-Analyse für die Veränderung von Baseline zu Woche 16 der RCP zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil für Pegcetacoplan in allen drei Einzelskalen der LASA (Skala Aktivitätslevel: adjustierte Mittelwertdifferenz 21,92 [95 %-KI 13,33; 30,51]; $p < 0,0001$; Skala Fähigkeit, alltägliche Aktivitäten durchzuführen: adjustierte Mittelwertdifferenz 21,37 [95 %-KI 12,49; 30,25]; $p < 0,0001$; Skala Generelle Lebensqualität: adjustierte Mittelwertdifferenz 20,17 [95 %-KI 11,59; 28,76]; $p < 0,0001$). Angaben zum Hedges g zur Beurteilung der klinischen Relevanz des Unterschiedes liegen nicht vor. Das Ergebnis ist insbesondere aufgrund des offenen Studiendesigns mit einem hohen Verzerrungspotential verbunden (siehe Tabelle 8).

Am Ende der 48-wöchigen Pegcetacoplan-Behandlung berichteten die Patientinnen und Patienten des Pegcetacoplan-Arm mittlere Veränderungen im Vergleich zu Baseline von 19,8 Punkten (SD 20,2) für die Skala Aktivitätslevel, von 18,8 Punkten (SD 19,3) für die Skala Fähigkeit, alltägliche Aktivitäten durchzuführen und von 20,1 Punkten (SD 18,5) für die Skala Generelle Lebensqualität. Diese Angaben beziehen sich auf 71 % der initial zum Pegcetacoplan-Arm randomisierten Personen.

Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität

Bei hohem Verzerrungspotential zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Pegcetacoplan im Vergleich zu Eculizumab in den Einzelskalen der LASA am Ende der 16-wöchigen RCP. Unkontrollierten Daten lassen vermuten, dass der Effekt auch nach einem Jahr Behandlung besteht.

4.6 Sicherheit

Die Auswertungen zur Sicherheit von Pegcetacoplan beziehen sich auf TEAE, die definiert waren als Ereignisse, die nach der Verabreichung der Studienmedikation am Tag -28 bis 30 Tage nach der letzten Dosis auftraten oder sich verschlimmerten. UE wurden bis zum Studienende erhoben. Es werden für die Nutzenbewertung Auswertungen zum Auftreten der UE getrennt nach den drei Studienperioden (Run-In-Periode, RCP und OLP) in der Nutzenbewertung herangezogen.

Angaben zur konkreten Beobachtungsdauer in den zwei Behandlungsgruppen wurden nicht identifiziert. Aus den Informationen zur medianen Behandlungsdauer während der RCP mit Pegcetacoplan und Eculizumab und den Abbruchraten ergeben sich keine Hinweise auf relevante Unterschiede in der Beobachtungszeit während der RCP zwischen den Behandlungsarmen, so dass zur Beurteilung der Effekte in der RCP das relative Risiko herangezogen wird.

Grundsätzlich ist bei der Interpretation der Daten zu beachten, dass aufgrund des Studiendesigns Ereignisse in der RCP miterfasst sind, die aufgrund der Kombinationstherapie während der Run-In-Periode und zu Beginn der RCP aufgetreten sein können. Während im Pegcetacoplan-Arm diese Ereignisse Effekte einer fachinformationskonformen Anwendung abbilden, führt diese Erfassung im Kontroll-Arm zu einer Verzerrung. Aufgrund dessen und aufgrund der fehlenden Verblindung in der Studie sind die Ergebnisse zum Auftreten von UE mit einem hohen Verzerrungspotential verbunden.

Mit dem Protokollamendment 5 vom 06.05.2020 wurde 6 Monate nach dem Datenschnitt für die RCP und 6 Monate vor dem finalen Datenschnitt eine aktualisierte Schweregrad-Klassifikation eingeführt, wobei die Klassifikationskriterien beider Versionen als inhaltlich vergleichbar eingeschätzt werden. Es wird davon ausgegangen, dass die neuen Kriterien nicht rückwirkend angewendet wurden.

Zusammenfassung der UE

Während bei der Mehrheit der Patientinnen und Patienten mindestens ein UE jeglichen Schweregrades während der 4-wöchigen Run-In-Periode aufgetreten ist, wurden nur vereinzelt schwere UE (5 % bzw. 3 %) und SUE (2 % bzw. 5 %) unter der Kombinationstherapie beobachtet (Tabelle 21).

Im randomisiert kontrollierten Vergleich zeigten sich auf aggregierter Ebene keine statistisch signifikanten Unterschiede im Auftreten der UE zwischen den beiden Studienarmen: Es wurden bei 20 % der Personen im Pegcetacoplan- und bei 13 % im Eculizumab-Arm mindestens ein schweres UE erfasst. Schwerwiegende UE sind bei 17 % bzw. 15 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten. Therapieabbrüche aufgrund von UE traten nur bei 3 Personen (7 %) im Pegcetacoplan-Arm auf. Da in den berichteten UE auch krankheitsbedingte Ereignisse umfasst sind, hat der pU zusätzlich Auswertungen zu den Gesamtraten der UE, schweren UE und SUE ohne krankheitsbedingte Ereignisse vorgelegt (Tabelle 22), die im Vergleich zu Analysen unter Berücksichtigung aller Ereignisse zu keiner anderen Schlussfolgerung führen.

Ergebnisse zu UE der OLP liegen nur als Auswertung nach Systemorganklasse und Preferred Terms vor.

Ergebnisse nach Systemorganklasse und Preferred Terms

Bei Betrachtung der UE auf Ebene der Systemorganklassen und Preferred Terms ist zu beachten, dass Ereignisse der Grunderkrankung in den Ergebnissen abgebildet sind.

Zu den häufigsten UE jeglichen Schweregrades unter der Kombinationstherapie in der Run-In-Periode zählten allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (mit u.a. Erythem an der Injektionsstelle, Pruritus an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Diarrhö), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, Erkrankungen des Nervensystems (Tabelle 23). In der Run-In-Periode sind keine schweren oder schwerwiegenden Ereignisse mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ aufgetreten.

Auf Ebene der Systemorganklassen wurden statistisch signifikante Unterschiede während der RCP in den UE jeglichen Schweregrades für die Systemorganklassen Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems (RR 0,42 [95 %-KI 0,19; 0,90]; $p=0,0258$), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (RR 2,17 [95 %-KI 1,00; 4,71]; $p=0,0491$) und Erkrankungen der Nieren und Harnwege (RR 0,14 [95 %-KI 0,02; 1,05]; $p=0,0272$) beobachtet. Auf Ebene der Preferred Terms zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede im Auftreten von Anämie (RR 0,09 [95 %-KI 0,00; 1,52]; $p=0,0239$), Diarrhö (RR 8,56 [95 %-KI 1,14; 64,47]; $p=0,0146$) und Erythema an der Injektionsstelle (RR 14,29 [95 %-KI 0,84; 242,02]; $p=0,0119$). Das heißt, es wurden sowohl Vor- als auch Nachteile von Pegcetacoplan für das Auftreten von UE jeglichen Schweregrades beobachtet, wobei sich die Vorteile vermutlich auf die Reduktion krankheitsbedingter Ereignisse beziehen (siehe Tabelle 24).

Schwere UE mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ betrafen in der RCP Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Hämolysen, siehe Tabelle 26). Die beobachteten schwerwiegenden UE mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ umfassten Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Anämien) und allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Tabelle 28). Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied für diese Ereignisse zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.

Unkontrollierte Daten zum Auftreten der UE in der OLP des Pegcetacoplan-Arms sind Tabelle 25, Tabelle 27 und Tabelle 29 zu entnehmen.

UE von besonderem Interesse

Im Dossier wurden Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Reaktionen an der Injektionsstelle, Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion als UE von besonderem Interesse dargestellt (Tabelle 31). In der RCP traten Reaktionen an der Injektionsstelle und Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion jeglichen Schweregrades fast ausschließlich im Pegcetacoplan-Arm auf, woraus sich für Reaktionen an der Injektionsstelle (RR 14,27 [95 %-KI 1,98; 102,95]; $p=0,0001$) und Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (RR 10,46 [95 %-KI 1,42; 77,29]; $p=0,0034$) ein statistisch signifikanter Nachteil für Pegcetacoplan ergibt. Die Häufigkeit von Infektionen und parasitäre Erkrankungen jeglichen Schweregrades war zwischen den Gruppen nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

Schwere oder schwerwiegende UE von besonderem Interesse traten selten auf und waren nicht statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen.

Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Bei hohem Verzerrungspotential zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in den Gesamtraten der schweren UE, SUE und Therapieabbrüche aufgrund von UE zwischen den Behandlungsgruppen während der RCP der Studie PEGASUS. Für UE jeglichen Schweregrades wurden auf Ebene der Systemorganklassen und Preferred Terms für Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystem (Anämie) und Erkrankungen der Nieren und Harnwege statistisch signifikante Vorteile von Pegcetacoplan beobachtet, wobei es sich vermutlich um Vorteile in

Bezug auf eine Reduktion der krankheitsbedingten Symptomatik handelt. Für Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen sowie für Diarrhoe und Erythema an der Injektionsstelle wurden statistisch signifikante Nachteile berichtet. Für schwere oder schwerwiegende Ereignisse wurden auf Ebene der Systemorganklassen und Preferred Terms keine statistisch signifikanten Unterschiede gezeigt. Es liegen keine vergleichenden Daten zu Langzeiteffekten von Pegcetacoplan auf die Endpunkte der Sicherheit vor.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Pegcetacoplan soll durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit hämatologischen Erkrankungen erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte erfolgen.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Pegcetacoplan ist zugelassen für der Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind. Pegcetacoplan soll lebenslang angewendet werden. In den ersten 4 Behandlungswochen soll bei der Umstellung von einem C5-Inhibitor Pegcetacoplan in Kombination mit dem C5-Inhibitor verabreicht werden.

Die Nutzenbewertung von Pegcetacoplan basiert auf der zulassungs begründenden Studie PEGASUS. Es handelt sich bei der Studie PEGASUS um eine multizentrische, offene, randomisiert kontrollierte Phase 3-Studie bei 80 Patientinnen und Patienten mit PNH, die unter Eculizumab-Therapie weiterhin anämisch waren. Die 52-wöchige Behandlungsperiode umfasst eine 4-wöchige Run-In-Periode, in der alle Studienteilnehmenden mit einer Kombinationstherapie aus Pegcetacoplan und Eculizumab behandelt wurden, eine anschließende 16-wöchige offene randomisiert kontrollierte Periode (RCP) zur Untersuchung der Pegcetacoplan-Monotherapie im Vergleich zur Eculizumab-Monotherapie und eine 32-wöchige unkontrollierte Open-Label-Extensionsperiode (OLP) zur (Weiter-)Behandlung der Studienteilnehmenden mit Pegcetacoplan.

Für die Ergebnisse der Run-In-Periode und der OLP wird auf die Ergebniskapitel 3.2 bis 3.5 verwiesen. Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der RCP der Studie PEGASUS werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Pegcetacoplan ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (\uparrow) oder niedrigem ($\uparrow\uparrow$) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (\downarrow) oder niedrigem ($\downarrow\downarrow$) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (\leftrightarrow) gezeigt werden konnte.

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

Tabelle 32: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der RCP der Studie PEGASUS

RCP der Studie PEGASUS ¹⁾	Pegcetacoplan N = 41 ²⁾				Eculizumab N = 39 ²⁾				Pegcetacoplan vs. Eculizumab	Effekt
Mortalität										
Endpunkt	N ³⁾	Personen mit Ereignis, n (%)			N ³⁾	Personen mit Ereignis, n (%)			RR [95%-KI]; p-Wert	
Todesfälle	41	0			39	0			-	n. b.
Morbidität										
Endpunkt	Baseline		Veränderung von Baseline zu Woche 16		Baseline		Veränderung von Baseline zu Woche 16		LS mean difference [95%-KI]; p-Wert ⁵⁾	
	N ³⁾	MW (SD)	N ³⁾	LS mean (SE)	N ³⁾	MW (SD)	N ³⁾	LS mean (SE)		
FACIT-Fatigue ⁴⁾	41	32,16 (11,38)	36	9,65 (1,41)	38	31,55 (12,51)	37	-1,69 (1,47)	11,34 [7,47; 15,22]; <0,0001	\uparrow ⁶⁾

RCP der Studie PEGASUS ¹⁾	Pegcetacoplan N = 41 ²⁾				Eculizumab N = 39 ²⁾				Pegcetacoplan vs. Eculizumab	Effekt
Endpunkt	N ³⁾	Personen mit Ereignis, n (%)			N ³⁾	Personen mit Ereignis, n (%)			RR [95%-KI]; p- Wert	
Thrombotische Ereignisse	41	0			39	0			-	n. b
Kardiovaskuläre Ereignisse	41	0			39	0			-	n. b
Lebensqualität										
Endpunkt	Baseline		Veränderung von Baseline zu Woche 16		Baseline		Veränderung von Baseline zu Woche 16		LS mean difference [95%- KI]; p-Wert ⁵⁾	
	N ³⁾	MW (SD)	N ³⁾	LS mean (SE)	N ³⁾	MW (SD)	N ³⁾	LS mean (SE)		
LASA ⁷⁾										
Aktivitätslevel	40	50,68 (23,48)	35	20,23 (3,13)	38	46,87 (21,56)	37	-1,69 (3,19)	21,92 [13,33; 30,51]; <0,0001	↑ ⁶⁾
Fähigkeit, alltägliche Aktivitäten durchführen	40	54,95 (24,06)	35	16,41 (3,25)	38	54,61 (21,88)	37	-4,96 (3,36)	21,37 [12,49; 30,25]; <0,0001	↑ ⁶⁾
Generelle Lebensqualität	40	55,38 (25,16)	35	16,27 (3,13)	38	55,18 (23,22)	37	-3,90 (3,22)	20,17 [11,59; 28,76]; <0,0001	↑ ⁶⁾
Sicherheit										
Endpunkt ⁸⁾	N ²⁾	Personen mit Ereignis, n (%)			N ²⁾	Personen mit Ereignis, n (%)			RR [95%-KI]; p- Wert ⁹⁾	
Schwere UE	41	8 (19,5)			39	5 (12,8)			1,52 [0,54; 4,25]; 0,5478	↔
SUE	41	7 (17,1)			39	6 (15,4)			1,11 [0,41; 3,01]; 1,0000	↔
UE, das zum Therapieabbruch führte	41	3 (7,3)			39	0			6,67 [0,36; 125,02]; 0,2410	↔

¹⁾ Primärer Datenschnitt vom 24.12.2019 (gemäß Angabe im Studienbericht vom 15.05.2020) bzw. 24.02.2020 (gemäß Angabe im Dossier des pU).

²⁾ ITT-Population der Studie PEGASUS. Die ITT-Population entspricht gleichzeitig der Safety-Population.

³⁾ Anzahl der berücksichtigten Personen in der Auswertung

⁴⁾ FACIT-Fatigue-Skalenspanne: 0 bis 52. Höhere Werte zeigen geringere Beschwerden an.

⁵⁾ Stratifizierte Analyse mittels MMRM mit Behandlungsgruppe, Visite, Strata (Transfusionsvorgeschichte und Thrombozytenzahl zum Screening), Interaktion Studienvs. x Behandlungsgruppe, und Baselinewert als

feste Effekte. Alle verfügbaren Werte der RCP, einschließlich der Werte nach Erhalt einer Transfusion wurden berücksichtigt.

- ⁶⁾ Die klinische Relevanz des Effektes kann aufgrund fehlender Angaben zum Hedges g nicht beurteilt werden.
- ⁷⁾ LASA-Skalenspanne: 0 bis 100. Höhere Werte zeigen eine bessere Funktionalität/Lebensqualität an.
- ⁸⁾ Weitere Ergebnisse zu UE (UE nach Systemorganklasse und Preferred Terms, UE von besonderem Interesse) sind im Ergebniskapitel 3.5 Sicherheit dargestellt.
- ⁹⁾ Unstratifizierte Analyse. P-Wert basierend auf exaktem Test nach Fisher. Für das relative Risiko wurde das zweiseitige 95 %-Wald-KI berechnet.

Abkürzungen: FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LASA: Linear Analog Scale Assessment; LS: Least square; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; n. b.: nicht beurteilbar; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCP: Randomisiert kontrollierte Periode; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; (S)UE: (Schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse.

Referenzen

1. **Apellis Pharmaceuticals.** A phase III, randomized, multicenter, open-label, active-comparator controlled study to evaluate the efficacy and safety of APL-2 in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH); clinical study report (week 16 analysis) [unveröffentlicht]. 15.05.2020.
2. **Apellis Pharmaceuticals.** A phase III, randomized, multicenter, open-label, active-comparator controlled study to evaluate the efficacy and safety of APL-2 in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH); clinical study report (week 48 analysis) [unveröffentlicht]. 01.04.2021.
3. **Bundesärztekammer (BÄK).** Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, in der Fassung vom 21.08.2020 [online]. Berlin (GER): BÄK; 2020. [Zugriff: 05.04.2022]. URL: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten_-_Gesamtnovelle_2020.pdf.
4. **Cella D.** The Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia (FACT-An) Scale: a new tool for the assessment of outcomes in cancer anemia and fatigue. *Semin Hematol* 1997;34(3 Suppl 2):13-19.
5. **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.
6. **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO).** Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH); Leitlinie [online]. Berlin (GER): DGHO; 2022. [Zugriff: 05.04.2022]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtliche-haemoglobinurie-pnh/@@guideline/html/index.html>.
7. **Elbers R, Rietberg M, Van Wegen E, Verhoef J, Kramer S, Terwee C, et al.** Self-report fatigue questionnaires in multiple sclerosis, Parkinson's disease and stroke: a systematic review of measurement properties. *Qual Life Res* 2012;21(6):925-944.
8. **European Medicines Agency (EMA).** Aspaveli (pegcetacoplan): European public assessment report EMEA/H/C/005553/0000 [online]. 14.10.2021. Amsterdam (NED): EMA; 2021. [Zugriff: 05.04.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/aspaveli-epar-public-assessment-report_en.pdf.
9. **European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Group.** EORTC Quality of Life Questionnaire: Core Questionnaire (EORTC QLQ-C30); Version 3.0 [online]. In: PROQOLID. Lyon (FRA): Mapi Research Trust; 2001. [Zugriff: 05.04.2022]. URL: <https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/eortc-quality-of-life-questionnaire-core-questionnaire>.
10. **Evidera.** Post-hoc FACIT-fatigue analysis to support regulatory and publication strategy: statistical analysis plan (EVA-27767-00); populated data tables through week 16 [unveröffentlicht]. 25.06.2020.

11. **Groth M, Singer S, Niedeggen C, Petermann-Meyer A, Roth A, Schrezenmeier H, et al.** Development of a disease-specific quality of life questionnaire for patients with aplastic anemia and/or paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (QLQ-AA/PNH)-report on phases I and II. *Ann Hematol* 2017;96(2):171-181.
12. **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.
13. **Machado M, Cindy Kang N, Tai F, Sambhi R, Berk M, Carvalho A, et al.** Measuring fatigue: a meta-review. *Int J Dermatol* 2020;60(9):1053-1069.
14. **Swedish Orphan Biovitrum.** Aspaveli 1.080 mg Infusionslösung [online]. Berlin (GER): 13.12.2021. [Zugriff: 05.04.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
15. **Swedish Orphan Biovitrum.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Pegcetacoplan (Aspaveli), 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 [unveröffentlicht]. 28.03.2022.
16. **Swedish Orphan Biovitrum.** Statistische Nachberechnungen zur Studie APL2-302 (PEGASUS) [unveröffentlicht]. 2021.
17. **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. *International Journal of Hematology* 2018;107(6):656-665.
18. **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.

Anhang

Veränderung im Hämoglobin (ergänzend dargestellt)

Tabelle 33: Veränderung im Hämoglobin; Studie PEGASUS

Studie PEGASUS Hämoglobin in g/dl	Pegcetacoplan N = 41 ¹⁾	Eculizumab N = 39 ¹⁾
Baseline und Run-In-Periode (Therapie mit Pegcetacoplan und Eculizumab, Tag -28 bis Tag 1)²⁾		
Hb zu Baseline ³⁾ n (%) ⁴⁾ MW (SD)	41 (100) 8,69 (1,08)	39 (100) 8,68 (0,89)
Veränderung im Hb von Baseline bis Tag 1 n (%) ⁴⁾ LS mean (SE) ⁸⁾	40 (97,6) 3,15 (0,23)	37 (94,9) 3,26 (0,24)
Offene RCP (Monotherapie mit Pegcetacoplan bzw. Eculizumab)²⁾		
Veränderung im Hb von Baseline zu Woche 16 n (%) ⁴⁾ LS mean (SE)	37 (90,2) 2,66 (0,25)	38 (97,4) -0,03 (0,26)
LS mean difference [95%-KI]; p-Wert ⁵⁾	2,69 [1,99; 3,38]; <0,0001	
Hedges g [95%-KI]	1,86 [1,31; 2,40]	
Unkontrollierte OLP (Monotherapie mit Pegcetacoplan)⁶⁾		
Hb zu Woche 48 n (%) ⁴⁾ MW (SD)	N = 38 ⁷⁾ 33 (80,5) 11,31 (1,79)	-

¹⁾ ITT-Population.

²⁾ Primärer Datenschnitt

³⁾ Der Baseline-Wert ist der Durchschnitt aller Messwerte, die vor der ersten Pegcetacoplan-Anwendung erhoben wurden (vor Beginn der Run-In-Periode), einschließlich der lokalen und zentralen Laborwerte während des Screenings.

⁴⁾ Anzahl der Personen mit verfügbaren Werten (Prozentanteil bezogen auf ITT-Population)

⁵⁾ Stratifizierte Analyse mittels MMRM mit Behandlungsgruppe, Baselinewert, Visite, Strata (Transfusionsvorgeschichte und Thrombozytenzahl zum Screening) und Interaktion Studienvisite x Behandlungsgruppe als feste Effekte. Alle verfügbaren Werte der RCP, einschließlich der Werte nach Erhalt einer Transfusion wurden berücksichtigt.

⁶⁾ Finaler Datenschnitt

⁷⁾ Anzahl an Studienteilnehmenden des Pegcetacoplan-Arms, die in der unkontrollierten OLP mit mindestens einer Dosis Pegcetacoplan behandelt wurden.

⁸⁾ Basierend auf einem MMRM unter Berücksichtigung aller Post-Baseline-Werte bis zu Tag 1. Das Analysemodell entspricht dem zur Auswertung der RCP-Daten verwendeten Modell.

Abkürzungen: Hb: Hämoglobin; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS: Least square; MMRM: gemischtes Modell für wiederholte Messungen; MW: Mittelwert; OLP: Open-Label-Extensionsperiode; RCP: randomisiert kontrollierte Periode; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.